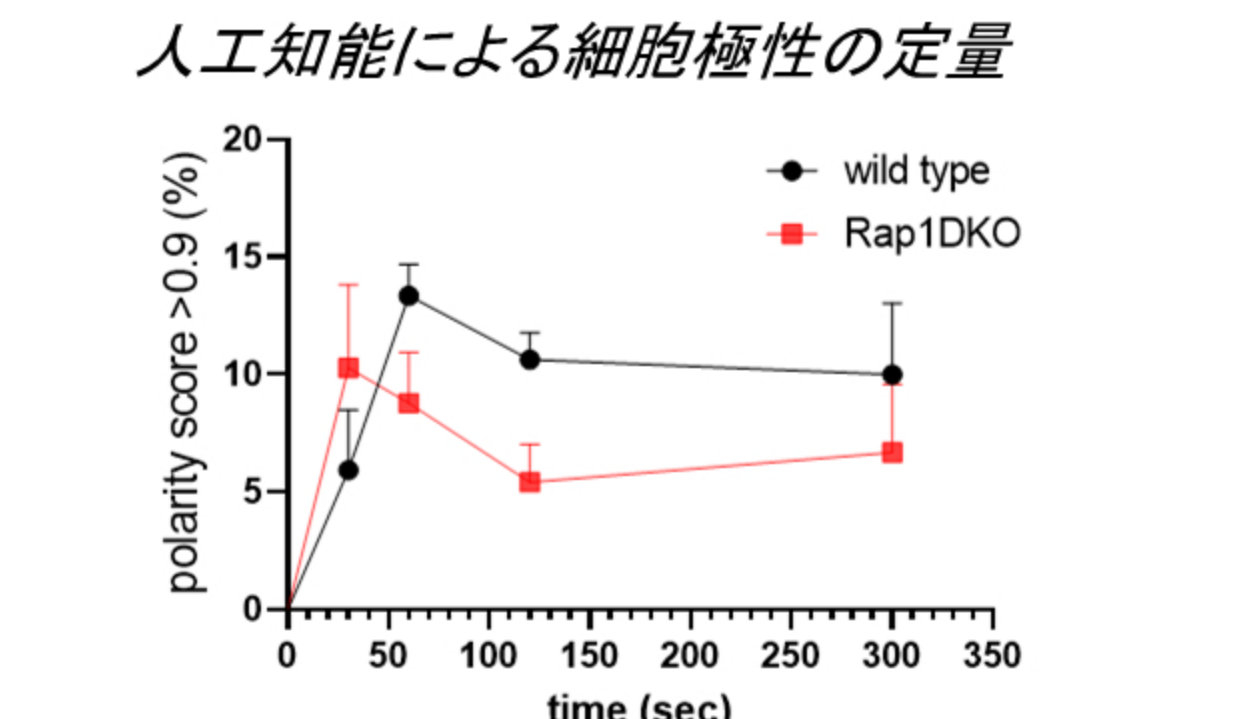
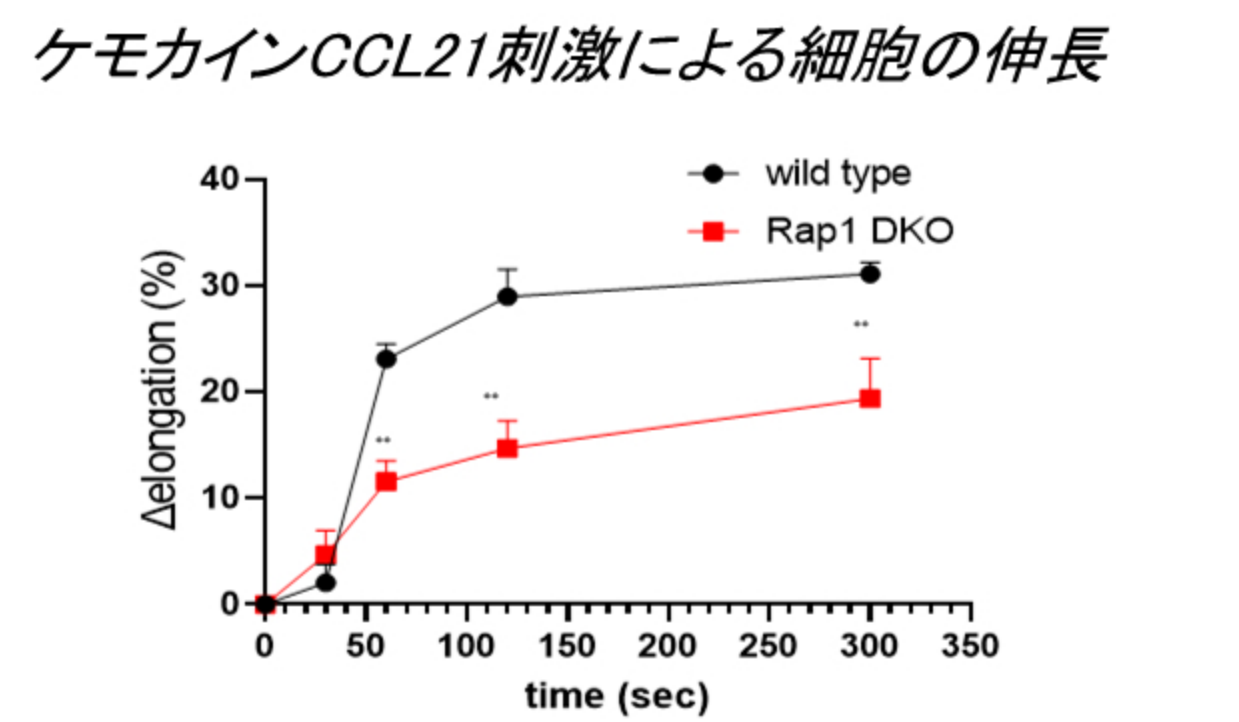
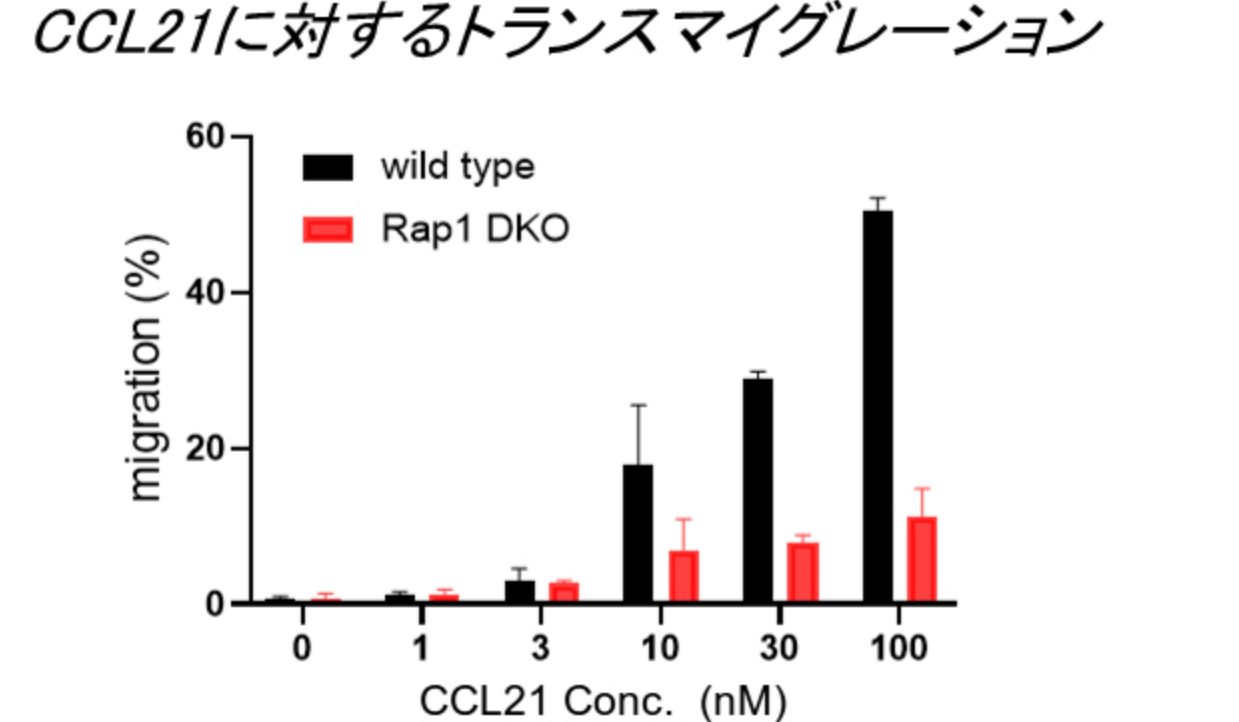
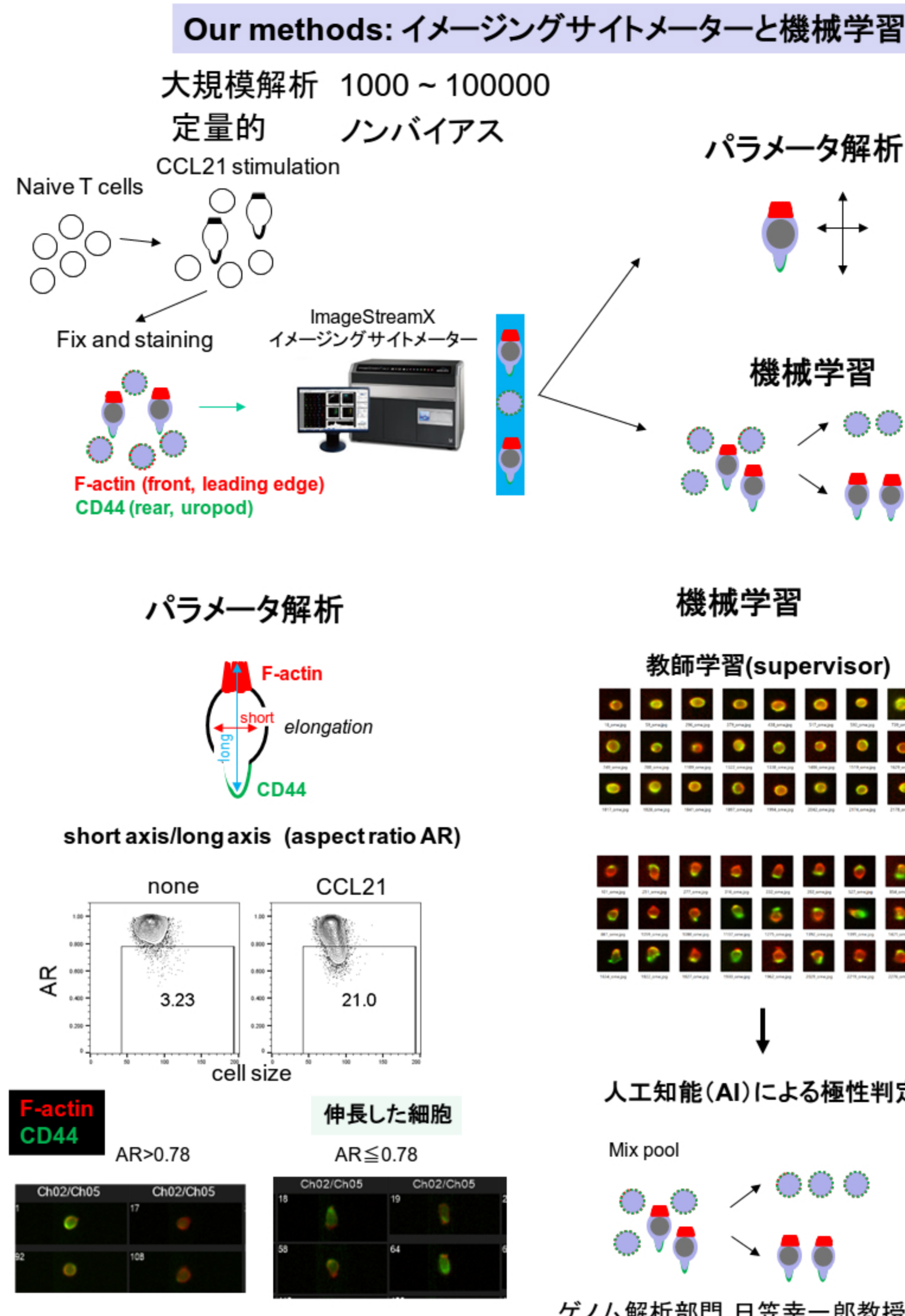
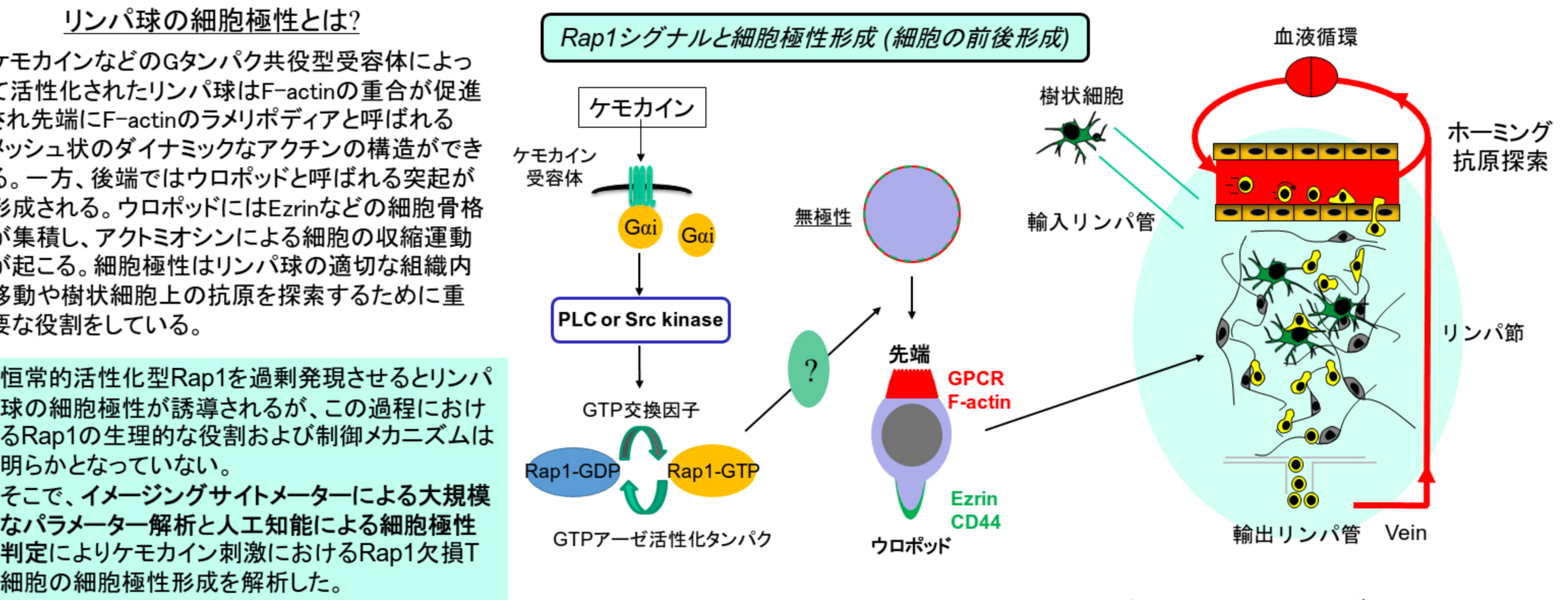


インテグリンによる細胞接着を介した免疫調節機構の解明と応用

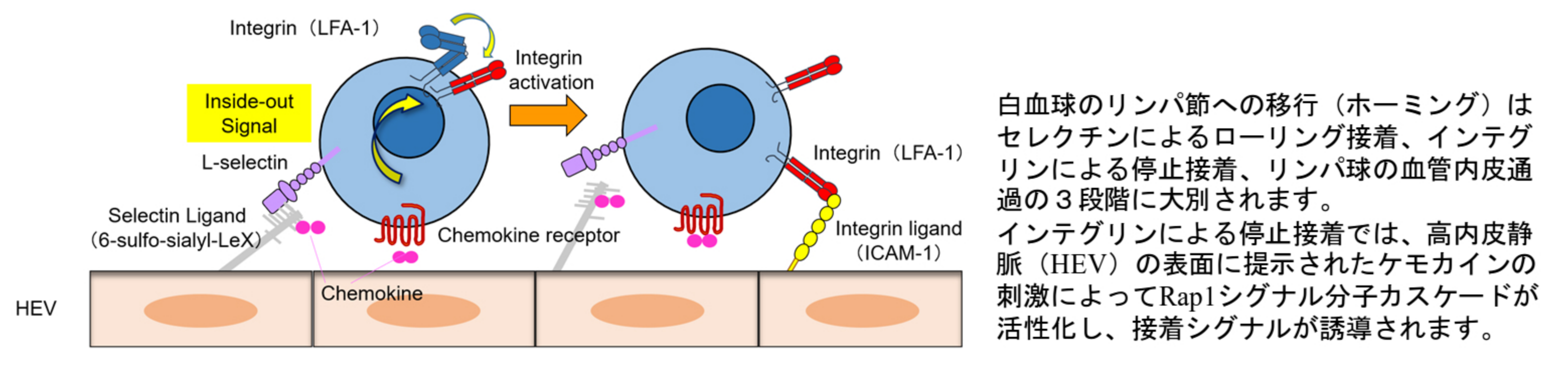
所属 附属生命医学研究所 分子遺伝学部門

参加者氏名 木梨達雄, 植田祥啓, 上岡裕治, 近藤直幸, 池田幸樹

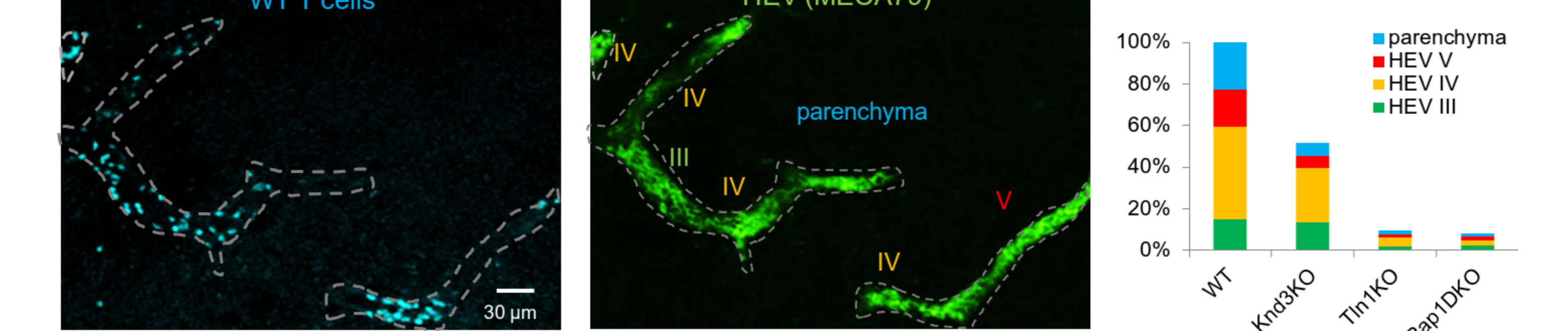
リンパ球の極性形成機構の解析



インテグリンを介したリンパ球ホーミングの解析

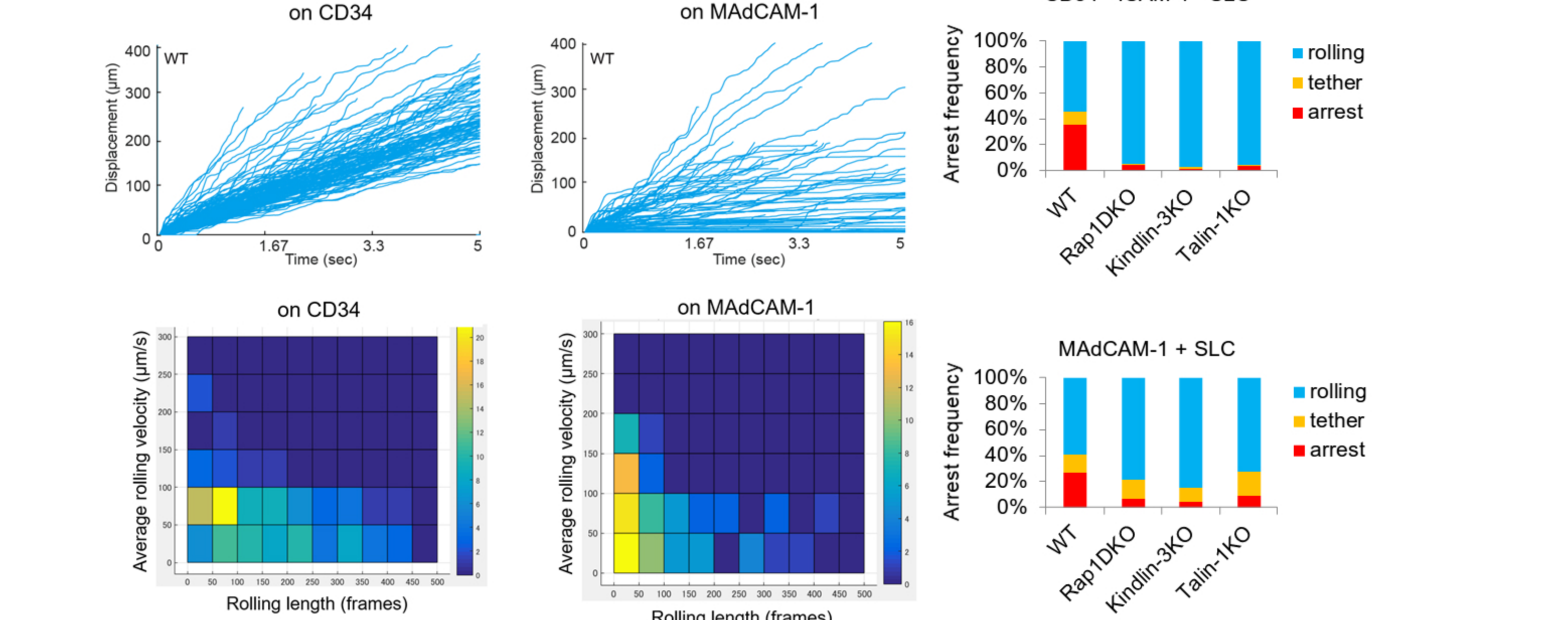


Rap1シグナル分子欠損マウスの解析



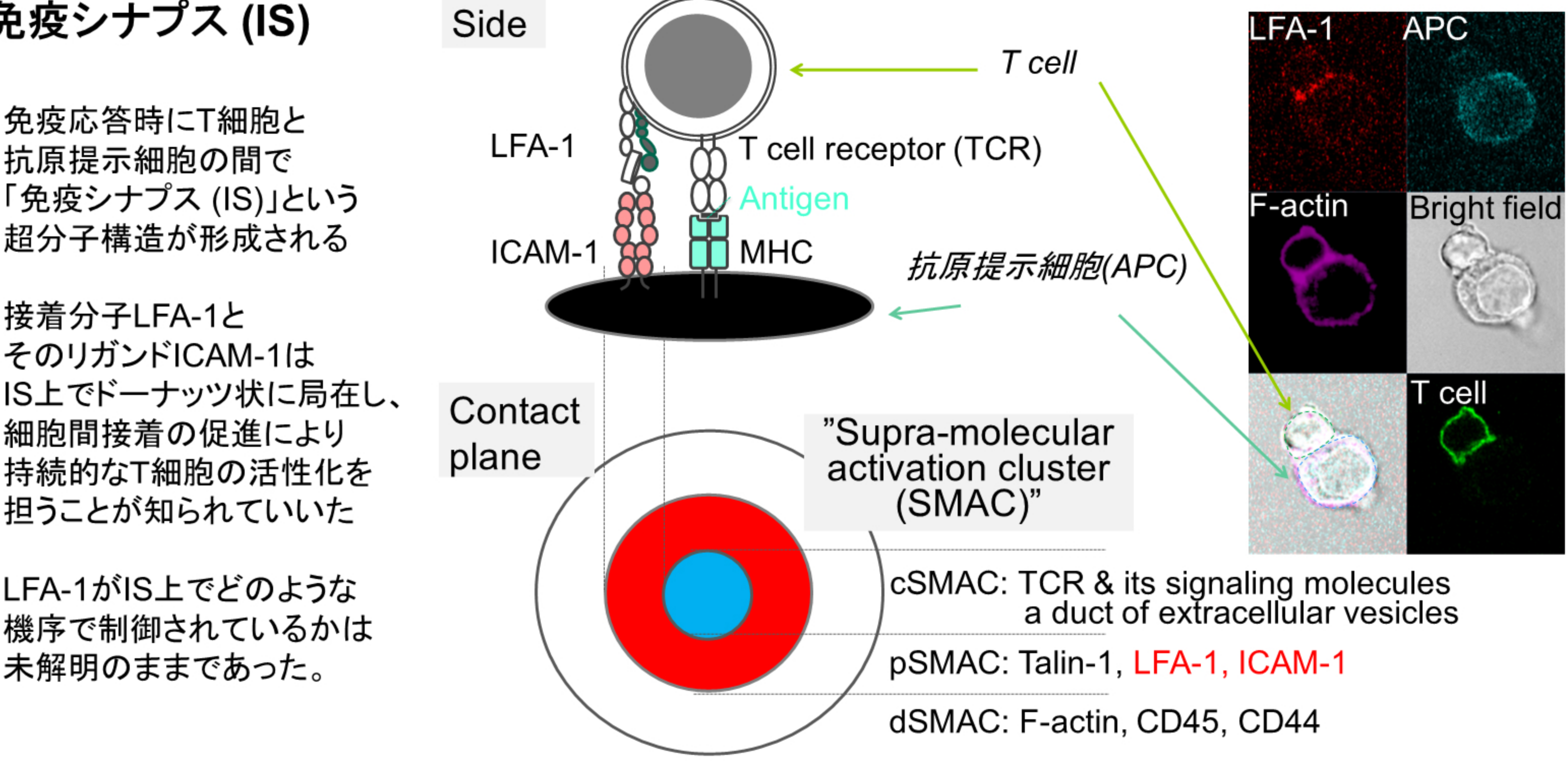
Rap1シグナルカスケードで機能するKindlin-3、Talin-1、Rap1をそれぞれ欠損したマウス由来のTリンパ球は表在リンパ節のHEVに異なった接着頻度、分布パターンを示すことがわかりました。これはそれぞれの分子機能の違いを反映しています。

in vivoのホーミングをin vitroで再現するFlow assay系の構築とローリング解析

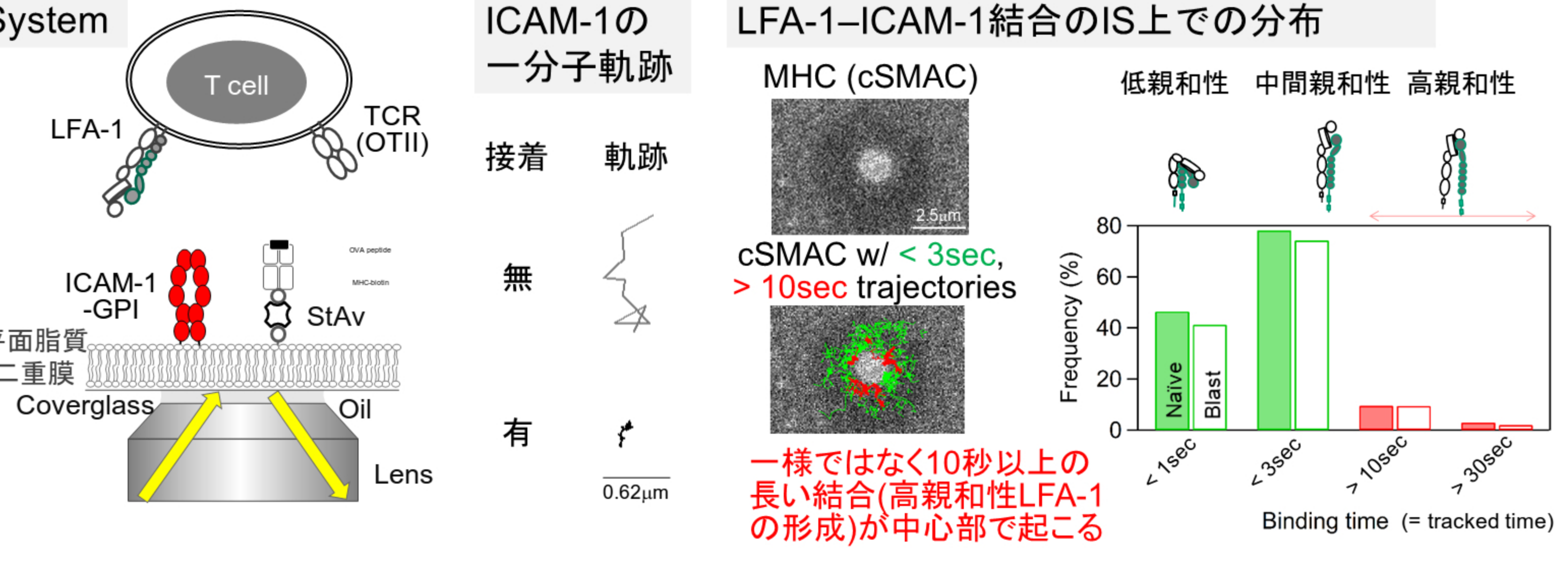


閉鎖系流路中に固相化した接着分子基質の上での細胞を流し、接着分子基質に応じたローリング現象を再現しました。ケモカインが存在する条件下では野生型Tリンパ球は一定の頻度で停止接着を示しますが、Rap1シグナル分子欠損マウス由来のTリンパ球は停止接着が減少しました。

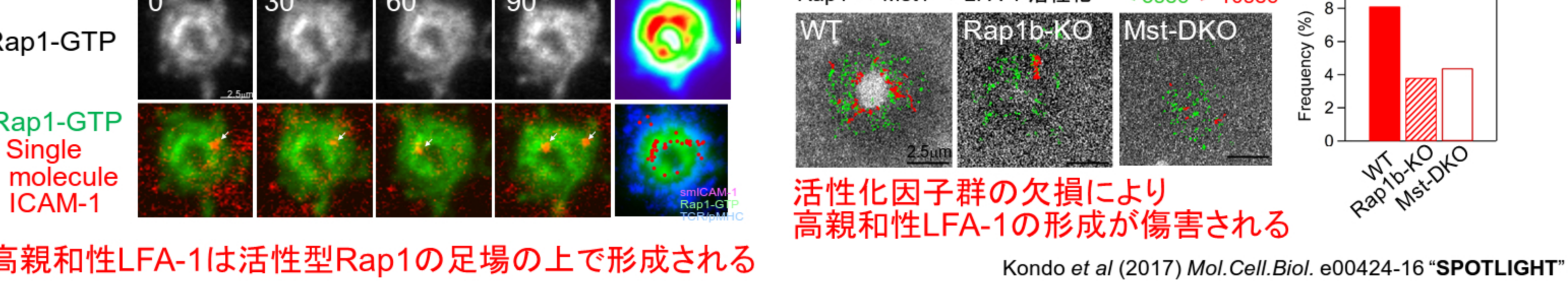
一分子計測を用いた免疫応答制御機序の解析



全反射顕微鏡を用いた一分子計測実験系



活性化因子Rap1とICAM-1の同時可視化



インテグリン関連疾患治療薬開発に向けた薬剤スクリーニング法の開発

Summary
インテグリンが制御する病態として、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、などが報告されているが、一方でインテグリン阻害剤の開発は遅れている。そこでインテグリン阻害剤開発のためのスクリーニング手法を確立した。

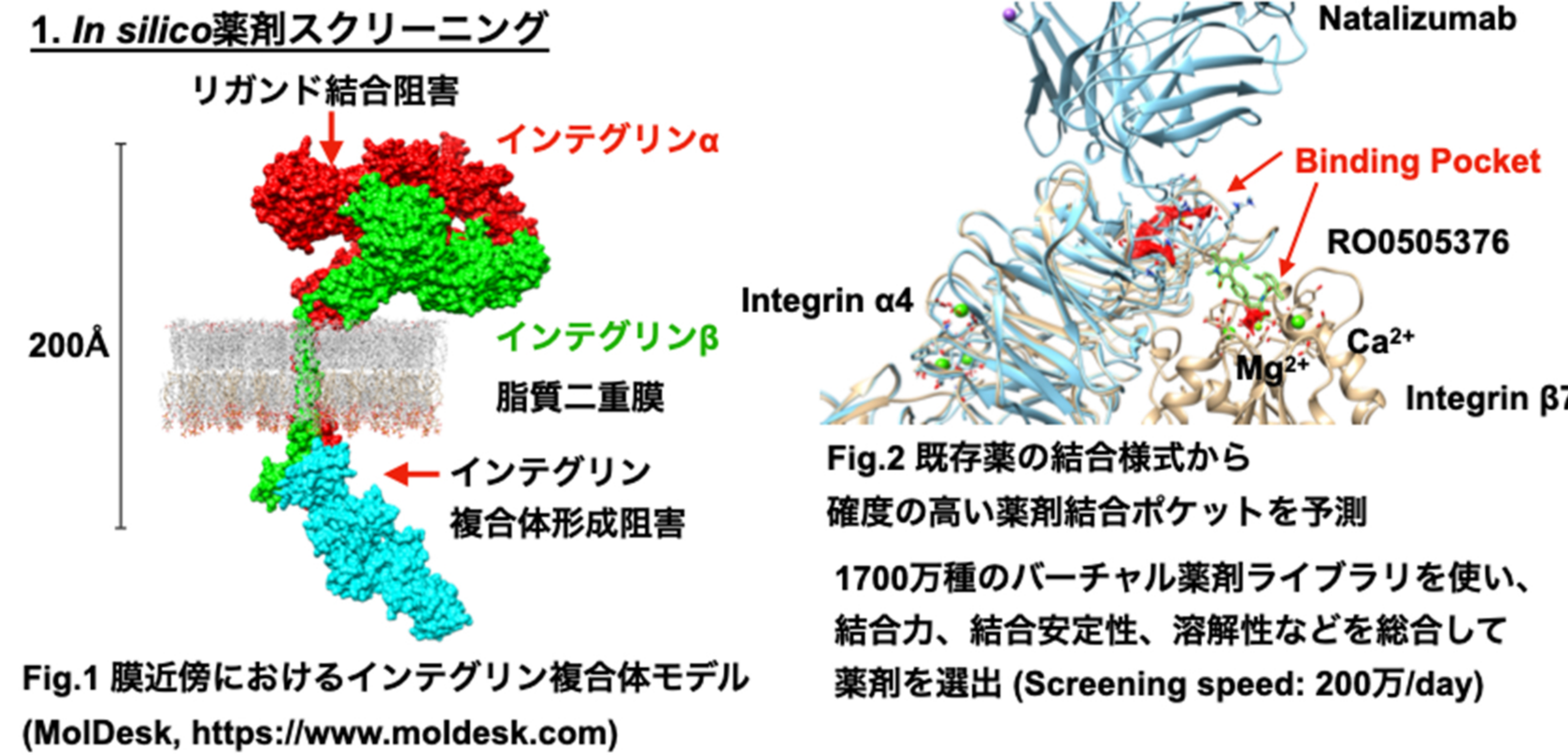


Fig.3 インテグリン複合体形成を評価するAlphaScreen系の確立
in silicoモデリング及びin vitro assay系の構築により、これまで創薬対象として困難であったインテグリンについて創薬可能性が広がった