

葉緑体光定位運動における新規アクチン構造の機能解析

和田 正三
わだ まさみつ

(九州大学・大学院理学研究院・特任教授)

【研究の概要等】

細胞内の葉緑体は、弱い光には集まってくるが、強い光からは逃避する。前者は光合成を効率良く行うためであり、後者は夏の日中のような強光条件から植物を守るための反応である。光強度や波長などの光条件は植物の生育環境によっても、また一日を通して大きく変化するので、大地に根を張る植物にとって光の巧みな利用は生存の必須条件である。植物は光を光合成のための光エネルギーとして使用するのみならず、光情報としても利用しており、葉緑体運動は光情報を感知して行われる現象である。我々は光情報を感知する光受容体がフォトトロピンとその関連タンパク質であることを明らかにしたが、葉緑体運動のメカニズムは依然として分かっていない。本研究では我々が最近発見した葉緑体運動に関わるアクチン繊維構造の作用機作を解明する。

【当該研究から期待される成果】

アクチンは動物の筋肉における役割を始め、細胞小器官の移動など細胞内で起こっている生理現象のあらゆる場面で重要な役割を担っている。移動のできない植物にとってもアクチンの果たす役割は大きい。しかし植物細胞におけるアクチンの役割は必ずしも明確ではない。アクチン繊維に依存した細胞小器官の移動には、ミオシンモーター分子によるもの、ARP2/3タンパク質に依存したアクチンネットワークの構築に伴うものが知られているが、本研究対象である葉緑体の運動様式は、従来全く知られていなかったアクチン構造による新規の方式である。この新規のアクチン構造の作用機作を解明することは、単に植物の葉緑体運動の機構が分かるだけでなく、生物がいかに巧みにアクチン繊維を利用して来たか、という全く新しい事実と知識を生物界に付加することになる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kagawa *et al.* (2001) Arabidopsis NPL1: A phototropin homologue controlling the chloroplast high-light avoidance response. *Science*, 291, 2138-2141.
- Kasahara *et al.* (2002) Chloroplast avoidance movement reduces photodamage in plants. *Nature*, 420, 829-832.
- Wada *et al.* (2003). Chloroplast movement. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 54, 455-468.
- Oikawa *et al.* (2003) CHOLOROPLAST UNUSUAL POSITIONING1 is essential for proper chloroplast positioning. *Plant Cell*, 15, 2805-2815.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

なし

視物質と視細胞の機能多様化メカニズム

しちだ よしのり
七田 芳則

(京都大学・大学院理学研究科・教授)

【研究の概要等】

視細胞には視物質に始まる光シグナル伝達系があり、これに関与する種々の機能性タンパク質の分子進化・多様化により、様々な動物における視細胞機能の多様化が実現していると考えられる。これまで、視細胞に含まれる機能性タンパク質についてその分子特性が解析され、さらに応答特性の異なる視細胞間で分子特性の違いが比較検討されてきた。機能性タンパク質をin vitroで解析すると、視細胞の生理反応とは直接関係のない分子特性を示す場合もある。したがって、今後解決すべき問題は、機能性タンパク質のどのような分子特性の違いが実際の細胞機能の違いと結びついているかを実験的に解析することである。そこで本研究では、視物質の分子特性の違いをもたらす要因をアミノ酸残基レベルで解析するとともに、視物質を異所的に発現するノックインマウスを作製し、視細胞の機能変化を誘起する視物質の分子特性・アミノ酸残基を探索する。その結果、細胞さらには個体の多様化をもたらす分子の多様化のメカニズムを明らかにし、生物多様性に関する今後の研究方向の提案を目指す。

【当該研究から期待される成果】

多くの生物にとって、外界からの光シグナルは重要な情報源である。これまで、多くの動物の視細胞機能の解析を通じて、動物の行動や生息環境の多様性との関わりが考察されてきた。本研究では視細胞・視物質を実験材料として、機能性タンパク質の機能変換と細胞・個体レベルの機能多様化との相関を実験的に検証する。この研究により、生物機能の多様性や生物進化を基礎とした分子生理学の新たな展開が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sakurai et al. (2007) Physiological properties of rod photoreceptor cells in green-sensitive cone pigment knock-in mice. *J. Gen. Physiol.* 130(1), 21-40.
- Imai et al. (2007) Molecular properties of rhodopsin and rod function. *J. Biol. Chem.* 282(9) 6677-6684.
- Terakita et al. (2004) Counterion displacement in the molecular evolution of the rhodopsin family. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11(3): 284-289.
- Imai et al. (1997) Single amino acid residue as a functional determinant of rod and cone pigments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94(6): 2322-2326.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://photo1.biophys.kyoto-u.ac.jp/>

膜輸送体による基質認識・輸送調節機構の構造基盤の解明

ぬれき おさむ
濡木 理

(東京大学・医科学研究所・教授)

【研究の概要等】

輸送体膜蛋白質は、金属イオン、糖、代謝産物、薬剤などの細胞内への取込みおよび細胞外への排出を厳密に制御し、細胞内の環境を適切に保っている。本研究では、マグネシウム輸送体、鉄輸送体および重金属輸送体などの金属イオン輸送体、温度感受性陽イオンチャネル、糖輸送体、多剤排出輸送体に関して、(1) X線結晶構造解析による構造的基盤の解明、(2) 分子動力学(MD)シミュレーションによる動的側面の解明、(3) *in vivo/vitro*における機能解析による実験的な検証の3つの手法を協奏的に駆使し、(A) その機能本体である輸送の機構、(B) 輸送基質の選択機構、(C) 輸送の制御機構の3点に着目し、膜輸送体が生命活動を維持するメカニズムを解明する。本研究では、様々な種類の基質に特異的な膜輸送体の作動機構を比較・統合することにより、膜輸送の本質的なメカニズムを明らかにすることを特徴とする。近年アクアポリンやカリウムチャネルの構造機能研究に対しノーベル賞が授与されて以来、膜輸送体の研究はますます盛んになっている。本研究では上記の3つの手法を軸に、(A)~(C)の未解明の問題を世界に先駆けて明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

細胞膜は細胞の内外の境界を決め細胞質を外部環境と異なる状態で維持し、細胞の生存にとって不可欠な役割を果たす。物質を生体内外に輸送することでこの異なる環境を作り出しているのが、膜に埋め込まれた輸送体蛋白質である。したがって膜輸送体の構造機能研究は、生命維持の基本的なメカニズムを明らかにする。また輸送体蛋白質は、心疾患、腎疾患、脳神経疾患、消化器系疾患など様々な疾病に関連するだけでなく、直接的な原因となっているケースも多い。そのため、本研究の成果は、科学的に意義が大きいだけでなく、立体構造に基づいた創薬設計など医療応用を通じた一般社会への還元が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ “Crystal structure of the MgtE Mg²⁺ transporter” M. Hattori, Y. Tanaka, S. Fukai, R. Ishitani, O. Nureki *Nature* **448**, 1072-1075 (2007).

【研究期間】平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,900,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.x-ray.bio.titech.ac.jp/>

アクチンフィラメントの構造と動態：特にカルシウム調節のメカニズムの解明

まえだ ゆういちろう
前田 雄一郎

(名古屋大学・大学院理学研究科・教授)

【研究の概要等】

骨格筋および心筋のアクチンフィラメント複合体はアクチン、トロポミオシン、トロポニンより構成され、筋収縮と同時にその制御（調節）を担う。細胞内カルシウムイオン濃度の一過的上昇によって、トロポニンがカルシウムを結合し、この情報がトロポミオシンを介してアクチンフィラメント全体に伝搬することによって筋収縮が開始される（筋収縮のカルシウム調節）。私たちはこれまでに構成蛋白質トロポニンとトロポミオシンの結晶構造を世界で初めて解明した。本研究ではさらにアクチンフィラメント複合体全体の原子構造を解明する。さらに、その構造の動態を理解することによってカルシウム調節のメカニズムを解明することをめざす。本研究の特徴は、全分子量 1M に近い大きな線形複合体の原子構造解明に挑戦すること、さらに原子構造から構造動態の解明へ、構造動態からメカニズムへの解明へと新しい研究方法の開発を実行する点にある。特に心筋症を引き起こすトロポニン変異に着目し、その動態異常と機能変調の因果関係を理解することによりカルシウム調節のメカニズムを解明する。

【当該研究から期待される成果】

(1) 大きな複合体を構築する技術の開発：アクチンフィラメント複合体の原子構造を解明するために長さの揃ったミニフィラメントを人工的に構築する。これは“生命を識るために生命を作る” 初歩的な試みと言える。(2) 長く伸びた蛋白質複合体構造解析手法の開発：構造生物学的研究での空白分野を解消する。(3) 構造動態研究手法の開発：私たちは蛋白質の構造動態について多くを知らない。本研究では構造動態の理解のために何を計測するか、構造動態の理解を基にどのようにメカニズムを解明するかなど研究方法を開発する。(4) 蛋白質の変異に起因する疾患を蛋白質の構造動態と関連づけて理解しようとする点が新しくこれは構造動態に基づく創薬戦略の基礎となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeda S, Yamashita A, Maeda K & Maéda Y. (2003) “Crystal structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca^{2+} -saturated form.” *Nature (London)*, **424**: 35-41.
- Narita A, Takeda S, Yamashita A and Maéda Y, (2006) “Structural basis of actin filament capping at the barbed-end: a cryo-electron microscopy study”, *EMBO J.* **25**:5626-33.
- Oda T, Iwasa M, Aihara T, Maéda Y, Narita A (2008) “The nature of the G- to F-actin transition”, *submitted*.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

158,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

なし

天然変性タンパク質の動的構造と機能制御機構の解明

にしむら よしふみ
西村 善文

(横浜市立大学・大学院国際総合科学研究科・教授)

【研究の概要等】

本研究においては天然変性タンパク質の動的構造をNMRで解析し、動的構造に基づいて機能制御機構の解明を行う。真核生物の特に核内タンパク質を標的に、単独では天然変性状態で複合体形成に伴って全体としてフォールディングするクロマチン関連因子、ヌクレオソーム、転写活性化因子、転写抑制因子、基本転写因子を対象に、NMRを用いて、単独の時の動的構造、遭遇複合体の動的構造、中間体の動的構造、特異的複合体の動的構造を解析し、天然変性タンパク質の分子認識機構の普遍性を解明する。我々は既にクロマチンリモデリング因子Chd1のクロモドメイン、テロメアタンパク質TRF1やTRF2のDNA結合ドメインとテロメアDNAとの複合体、神経特異的転写抑制因子RESTとSin3の複合体、ストレス応答転写活性化因子ATFの転写活性化ドメイン、基本転写因子TFII EのTFII Hとの相互作用に関してはその静的構造をNMRを用いて既に解析しているので、これらの動的構造を解明する。

【当該研究から期待される成果】

真核生物の転写因子は天然変性構造を持ち遺伝子発現を制御する。その機能発現は、従来のタンパク質の分子認識の概念である「鍵と鍵穴」モデルや誘導適合を大幅に覆し、結合すべき相手分子に対応して自分自身の形を作る (coupled folding and binding) という驚くべきメカニズムであることが、NMRによる動的構造解析によって明らかにされつつある。最近注目されているiPS細胞を誘導する転写因子も天然変性構造を持っている。また我々が解析した神経特異的な転写抑制因子RESTはES細胞の機能に必須であることが最近報告された。これらES細胞等の維持に必要な転写因子の天然変性構造と機能との相関を原子レベルでの動的構造で解明することにより、細胞の初期化機構を合理的にデザインすることが可能となるであろう。またエピジェネティクスにおけるヒストン修飾も天然変性構造と関連する。ヒストン修飾と天然変性構造との相関をNMRを用いた動的な構造解析で明らかにすることはがん化機構の原子レベルでの理解につながり、ひいてはがん化を防御する合理的な治療法にもつながるだろう。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Okuda, M., Tanaka, A., Satoh, M., Mizuta, S., Takazawa, M., Ohkuma, Y., and Nishimura, Y., *EMBO J.* 27, 1161-1171 (2008).
- Nomura, M., Uda-Tochio, H., Murai, K., Mori, N., and Nishimura, Y. *J. Mol. Biol.*, 354, 903-915 (2005).
- 西村善文：転写因子の動的構造と天然変性状態，蛋白質・核酸・酵素52, 966-973 (2007)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

138,000,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/stbiol/index.html>

タンパク質の集合・リモデリングの分子機構とその制御

あらき ひろゆき
荒木 弘之

(国立遺伝学研究所・細胞遺伝研究系・教授)

【研究の概要等】

細胞内で起こる生命現象の多くは、複数の因子が特定の時期に特定の場所に集合し、機能を発揮する反応である。遺伝情報を担う染色体DNAの複製においても、まずDNA合成酵素を含む多数のタンパク質が複製開始領域に集合し、次にこれらタンパク質群が何らかの変化（リモデリング）を起こしてDNA合成を始め、DNA鎖を伸長させる。しかし、この過程の分子機構や制御については未だに分からない部分が多い。本研究では、出芽酵母の染色体DNA複製過程をモデルとし、複製タンパク質の複製開始領域への集合とその後に起こるリモデリングの分子機構、そして細胞周期によるこれらの調節機構の解明を目指す。そのため遺伝学的解析と共に、複製開始領域へ集合する種々のタンパク質を精製し、開始領域への集合を試験管内で再構築することにより、集合の分子機構とその制御を明らかにする。また、集合体のリモデリングされ移動する過程（DNA合成の開始）が、実際にどのような変化によるのか、また何によって制御されているのかを、細胞内及び試験管内再構築系により明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

真核生物のDNA複製開始機構の全容は、数十年にわたるこれまでの研究でも明らかにならなかったことであり、その解明は当該分野や分子生物学での画期的な発見となる。また、タンパク質の集合・リモデリングは、広く生命反応一般に見られるものであり、分子生物学一般の発展に貢献する成果でもある。さらに、複製因子の集合は細胞周期のメインエンジンであるCDKに制御されており、その分子機構の解明は細胞周期制御機構の理解にも寄与する。細胞周期制御の概要は酵母からヒトまでよく似ており、がん化した細胞の制御系とも関連して、得られた成果は将来のがん研究や遺伝病解析の基礎となるものでもある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tanaka, S., Umemori, T., Hirai, K., Muramatsu, S., Kamimura, Y. and Araki, H. (2007). CDK-dependent phosphorylation of Sld2 and Sld3 initiates DNA replication in budding yeast. *Nature* 445, 328-332.
- Walter, J. C. and Araki, H. (2006). Activation of pre-replication complexes. In **DNA Replication and Human Disease** (ed. DePamphilis, M. L.), pp. 89-104, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

153,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.nig.ac.jp/section/araki/araki-j.html>

遊走細胞と神経細胞の極性形成を制御する分子ネットワーク

かいぶち こうぞう
貝淵 弘三

(名古屋大学・大学院医学系研究科・教授)

【研究の概要等】

生体を構成する種々の細胞は特徴的な極性を獲得し固有の生理機能を担っている。遊走細胞や神経細胞、上皮細胞がその顕著な例である。遊走細胞は遊走過程で細胞内に前後軸を決定・維持し極性化して、初めて方向性を持った遊走を遂行する。神経細胞は軸索と樹状突起を形成し、樹状突起から信号を入力して軸索から信号を出力するという極性を獲得する。細胞がいかにして極性を獲得し維持するか、その分子機構は未だ理解が乏しい。本研究では、遊走細胞や神経細胞をモデルシステムとし、両システムの特徴を生かして細胞極性の獲得・維持機構を制御するシグナル伝達機構の解明を行う。また、細胞極性の形成に参与する細胞骨格（主にアクチン線維と微小管）・接着と選択的蛋白質・小胞輸送の制御機構の解明を目指す。

申請者らが今までに研究を行ってきたRhoファミリーやPar複合体、CRMP-2に焦点を当て、細胞の極性形成に参与するシグナル伝達機構と細胞骨格・接着および選択的蛋白質・小胞輸送の制御機構を解明することが本研究の特色である。

【当該研究から期待される成果】

遊走細胞の前後軸形成や神経軸索の運命決定・選択的輸送における細胞極性形成の制御機構を理解することは、細胞生物学上重要であるのみならず発生生物学や神経科学においても極めて重要な根本的課題である。本研究において、Rhoファミリーとその関連蛋白質による細胞極性形成・維持や選択的蛋白質・小胞輸送の制御機構の全貌が解明される可能性が高い。これらの研究は、単に生物学上重要と言うだけではなく、炎症、動脈硬化性疾患、腎炎、精神・神経疾患などの病因・病態解明や診断・治療法の確立等の医学分野に貢献する可能性が高い。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Neuronal polarity: from extracellular signals to intracellular mechanisms. Arimura N, and Kaibuchi K, Nat Rev Neurosci, 8, 194-205, 2007
- GSK-3 β regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S, Kikuchi A, and Kaibuchi K, Cell, 120, 137-149, 2005

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

150,000,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/Yakuri/>

脂質輸送に関与するABC蛋白質の生理的基質と機能の解明

う え だ か ず み つ
植 田 和 光

(京都大学・物質－細胞統合システム拠点・教授)

【研究の概要等】

コレステロールなどの脂質は、私たちの体にとって必須の化合物である。しかし、その過剰摂取などによっておこる脂質の異常蓄積は、動脈硬化などの死に至る病を引き起こす。食物中の脂質は、小腸から吸収された後、肝臓を経て体の隅々にまで運ばれ重要な役割を果たす。その過程でATP依存トランスポーターであるABC蛋白質ファミリーの多くが脂質の膜を介した輸送に関わり、脂質恒常性維持に重要な役割を果たしていることが最近明らかになってきた。しかし、ABC蛋白質は巨大な膜蛋白質であるため研究が難しく、それらの機能や制御機構には未解明な点が多く残されている。

代表者は、真核生物のABC蛋白質を世界で初めて発見して以来、20年にわたってABC蛋白質の研究を展開してきた。本研究は、これまでの成果を生かし、脂質の細胞内および体内の輸送に関わるABC蛋白質ファミリーの生理的役割、作用機構を解明することを目指す。それによって、我々の健康維持に貢献することを目的としている。

【当該研究から期待される成果】

ヒトの体で機能する48種類のABC蛋白質の異常は、高脂血症、動脈硬化、糖尿病、老人性の失明、新生児呼吸不全、皮膚疾患などさまざまな疾病を引き起こす。ABC蛋白質の機能、制御の分子機構を明らかにすることによって、これらの疾病の原因や脂質の異常蓄積を防ぐための方法が明らかになることが期待される。また、ABC蛋白質の機能や制御機構に作用する食品成分、化合物の探索は、脂質恒常性維持を促進する化合物の開発につながると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nagao, K., Takahashi, K., Hanada, K., Kioka, N., Matsuo, M., and Ueda, K., Enhanced apoA-I-dependent cholesterol efflux by ABCA1 from sphingomyelin-deficient CHO cells. J Biol Chem. 282, 14868-74, 2007
- ・ ABC蛋白質 (植田和光 編), 学会出版センター, 2005

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

123,900,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.biochemistry.kais.kyoto-u.ac.jp/>

生体過酸化脂質の生成と制御に関する食品科学的研究

みやざわ てるお
宮澤 陽夫

(東北大学・大学院農学研究科・教授)

【研究の概要等】

過酸化脂質は食品油脂の酸化劣化として従来研究されていたが、ヒトの体内とくに生体膜脂質の過酸化が細胞老化、生活習慣病、老化性疾患に深く関与すると考え、食品領域の研究を生体系に発展させ研究を展開してきた。

すなわち、分析有機化学を基礎にして1) 過酸化脂質定量法 (GL-HPLC 法、LC-MS/MS 法) の確立、2) 高純度・安定な過酸化脂質標品の調製法の確立、3) 培養細胞、モデル動物、高脂血症、糖尿病、認知症、そして生活環境下のヒト表皮における過酸化脂質生成の実証と増悪化への関与を明らかにしてきた。さらに、食品成分によるヒト体内での過酸化脂質の生成制御による健康増進と疾病予防を目指した研究を進展させてきた。最近の成果として、糖尿病など高血糖下で膜脂質の過酸化を強烈に誘発するアマドリ型糖化アミノリン脂質 (新規脂質) がヒト血漿および赤血球膜に生成し存在することを発見し、この抑制にビタミン B6 であるピリドキサルリン酸が有効であることを化学生物学的に証明した。

このような独創的な成果を基礎に、過酸化脂質の生成と疾病の関係をより化学的定量的に究明することの重要性および食品による細胞障害の予防に着目して、本研究では、1) 生体に生じる過酸化脂質の精密一斉網羅的構造解析、2) 過酸化脂質分析法の改良と高選択な抗体作成による汎用化、3) 細胞障害・疾病 (動脈硬化症、糖尿病、癌、認知症) に関わる過酸化脂質の分子機構の解明、4) 食品による過酸化脂質の生成制御と疾病予防、これらの課題の基盤的解明を目的とする。

【当該研究から期待される成果】

独自技術による超高純度で安定な過酸化脂質標品を使用し、高選択な抗過酸化脂質抗体を作製し、世界の過酸化脂質研究者の夢である生体過酸化脂質の簡易定量と可視化を実現させる。本研究の成果は、過酸化脂質の化学生物学的特性を理解し、食品の新しい機能発見や疾病予防に役立つので、社会的意義と波及性が大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- K. Nakagawa, D. Ibusuki, Y. Suzuki, S. Yamashita, O. Higuchi, S. Oikawa, T. Miyazawa: Ion-trap tandem mass spectrometric analysis of squalene monohydroperoxide isomers in sunlight-exposed human skin. *J. Lipid Res.*, **48**, 2779-2787 (2007)
- O. Higuchi, K. Nakagawa, T. Tsuzuki, T. Suzuki, S. Oikawa, T. Miyazawa: Aminophospholipid glycation: a new role of pyridoxal 5'-phosphate as an inhibitor. *J. Lipid Res.*, **47**, 964-974 (2006)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分 (予定) 額】

155,900,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.agri.tohoku.ac.jp/kinoubunshi/index-j.html>

ゲノム育種によりトラフグの優良品種作出をめざす

すずき ゆずる
鈴木 譲

(東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)

【研究の概要等】

全ゲノムが解読されたトラフグを用いて、有用形質を支配する遺伝子を特定し、有用遺伝子を持つ個体を効率よく選抜して行くゲノム育種の道筋をつけようとするのが本研究である。トラフグには家系と呼べるものがほとんどないが、本研究ではトラフグとクサフグとをそれぞれ家系とみなして、種間交雑第2世代(F2)を作出し、解析を行うのを大きな特徴である。トラフグはクサフグに比べ、成長が早く大型であるが、エラ虫という寄生虫の被害を受けるし、噛み合いをするため頑丈な歯をペンチで切り落とす必要があるなどクサフグにない欠点を持つ。F2ではこうした形質が個体ごとに分離してくるので、すでに作成した連鎖地図を利用してこれらの形質を支配する遺伝子領域の解明、さらには遺伝子自体の特定をめざす。さらに、トラフグ集団の中から優良な遺伝子を持つ個体の探索もめざし、育種の基礎として行く。トラフグは通常性成熟に3年を要するため、育種には長い年月を要する。これを短縮するため、ホルモン処理による催熟技法の開発もめざす。

【当該研究から期待される成果】

種間交雑とゲノム情報を利用して水産上有用な形質を支配する遺伝子を特定しようとする研究は、全ゲノムが解読された唯一の水産動物であるトラフグにおいてのみ可能である。これにより成長、耐病性、攻撃性といった形質を支配するゲノム領域、あるいは遺伝子そのものの特定が可能となり、それらに着目してトラフグ集団から選抜して行くことにより、新品種確立への道筋がつけられる。本研究の手法を拡張して行けば、種間差を規定する様々な遺伝子を解明することが可能であり、魚類の進化という基礎学問の面での大きな貢献につなげることとなる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kai, et al., A genetic linkage map for the tiger pufferfish, *Takifugu rubripes*. Genetics, 171, 227–238 (2005).
- Kikuchi, et al., The sex-determining locus in the tiger pufferfish, *Takifugu rubripes*. Genetics. 175, 2039–2042 (2007).
- Hamuro, et al., A teleost polymeric Ig receptor exhibiting two Ig-like domains transports tetrameric IgM into the skin. J. Immunol. 178, 5682–5689 (2007).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

146,600,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.se.a.u-tokyo.ac.jp/japanese.html>

細胞膨圧計測－探針エレクトロスプレーによる細胞分子情報計測

の なみ ひろし
野 並 浩

(愛媛大学・農学部・教授)

【研究の概要等】

本研究は、プレッシャープローブで採集した細胞溶液を探針エレクトロスプレーにより直接質量分析するシステムを開発し、植物工場において植物生理情報を制御要素として農業環境制御を行うスピーキング・プラント・アプローチ(Speaking Plant Approach)(SPA)法と直結するナノ・プレシジョン・アグリカルチャー(Nano-Precision Agriculture) (ナノ精度農業) を創成することを目的としている。

前処理なしでのサンプルの直接質量分析はこれまで行われておらず、探針エレクトロスプレー(PESI: Probe Electrospray Ionization)は混合物でのイオン化を可能にする。

植物細胞膨圧を計測しながら、細胞壁にナノメートルオーダーの探針を突き刺し、細胞壁の成分を取り出すことができると、細胞壁の中に分子が組み込まれる状態が解明でき、植物の生理情報を作物をほとんど破壊することなく検出することが可能となるはずである。

したがって、細胞膨圧、浸透圧、水ポテンシャルなどの物理的計測と、ナノメートルオーダーの細胞操作による化学分析を組み合わせることで、細胞分子情報を獲得し、SPA法によりエネルギー効率の高く、高品質の農産物を生産することができる新世代の植物工場を創成することを目的としている。

【当該研究から期待される成果】

植物生理情報の獲得を非破壊状態で行うことが可能になると、生理情報をフィードバックしながら、作物の栽培環境を制御することが植物工場で可能になる。作物が育つ上で転流が正常に行われる生理条件は作物が環境に順化しているかどうかで異なってくる。また、果実の肥大、糖集積も細胞内での浸透圧調節機能が働いているか、に依存する。栽培条件下で分子情報を直接獲得する手法の基礎技術と本研究は位置づけることができ、本研究の応用により植物工場での栽培の自動化、および省エネルギー化が達成する手法を確立することが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・野並浩 2001. 植物水分生理学. 養賢堂 pp.263

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

124,300,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://web.agr.ehime-u.ac.jp/%7Epbb/newpage5.html>

間葉系細胞の免疫応答に着目した腸肝軸多段階免疫バリアーシステムの研究

おざき ひろし
尾崎 博

(東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)

【研究の概要等】

外界と直接向き合う消化管とこれに直結する肝臓には高度の免疫機構が備わっているが、最近これらの臓器が連携して生体防御に当たると考えられるようになり、腸肝軸 (Gut-Liver Axis) と呼ばれて注目されている。従来この領域における免疫学研究では、免疫担当細胞そのものの働きに関心が寄せられていた。しかし、炎症等の刺激により、腸肝軸に圧倒的な細胞容積でしかも連続的に配置されている間葉系細胞がどのように変化するのか、特に免疫担当細胞とどのように相互作用するのかは明らかにされていない。本研究では、「間葉系細胞群は免疫細胞群に物理的な場を提供するだけではなく免疫細胞の活性維持のための重要な環境をも提供し、自らも生体防御機構に積極的に関わっている」との仮説を立て、腸肝軸に展開する免疫機構の解明に取り組む。

【当該研究から期待される成果】

申請者が着目するのは、消化管とこれに連なる肝臓、さらにこれらを結ぶ門脈に存在する間葉系細胞群 (平滑筋細胞、筋線維芽細胞、血管内皮細胞、カハール介在細胞など) のフェノタイプ変換と免疫応答能の獲得である。本研究では、これら間葉系細胞は免疫担当細胞からのシグナルによって活性化し、様々な炎症メディエーターやシグナル分子を発現することで免疫細胞の活性維持のための環境を提供するという、新しい概念を提唱する。これによって、様々な難治性消化器疾患、例えば炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎とクローン病) や機能性胃腸症、ウイルス性肝炎 (肝硬変から肝癌へと移行)、アルコール性肝炎、非アルコール性肝炎 (NASH) などの慢性肝障害などの新規治療法の開発に繋がる知見が得られる。さらに、産業動物の慢性消化管障害の克服や、栄養管理という応用面への展開も期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hori M, Nobe H, Horiguchi K, Ozaki H (2008) MCP-1 targeting inhibits muscularis macrophage recruitment and intestinal smooth muscle dysfunction in colonic inflammation. *Am J Physiol* 294: C391-C401.
- Ohama T, Hori M, Momotani E, Elorza M, Gerthoffer WT, Ozaki H (2007) IL-1 inhibits intestinal smooth muscle proliferation in an organ culture system: Involvement of COX-2 and iNOS induction in muscularis resident macrophages. *Am J Physiol* 292: G1315-G1322.
- Oka T, Hori M, Ozaki H (2005) Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *J Immunology* 174, 4584 - 4589

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分 (予定) 額】

117,300,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/kiban-s/>

認知症における微小管重合調節異常と薬剤探索

うちだ たかふみ
内田 隆史

(東北大学・大学院農学研究科・教授)

【研究の概要等】

長寿大国である日本ではアルツハイマー病などの認知症の患者は増加しているが、認知症に対する有効な予防法や治療法はない。我々は、プロリン異性化酵素Pin1-ノックアウトマウスを作成して、Pin1がタウの過剰リン酸化や変性を抑制し、微小管重合促進能を回復させることを見出した。本プロジェクトのゴールは、微小管の安定化を調節するタンパク質を見出し、認知症との関連を明らかにすることと、それらタンパク質の活性を制御する薬剤を天然物資源から発見し、認知症治療薬を開発することである。

【当該研究から期待される成果】

微小管の重合や、微小管上を動くモータータンパク質の運動を調節するタンパク質を発見し、これらのタンパク質の機能を明らかにする。これら調節タンパク質の機能を明らかにするために、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作製している。これらのマウスを利用して認知症の発症機構について研究する。調節タンパク質の活性を制御する天然化合物が発見できれば、新奇認知症治療薬剤となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Takahashi K, Uchida C, Shin RW, Shimazaki, K and Uchida T.* (2008) Prolyl isomerase Pin1: New findings on post-translational modifications and physiological substrates in cancer, Alzheimer's disease and asthma, *Cell and Mol Life Sci.* 65, 359-375.
2. 内田隆史*, Joerg Fanghaenel, 内田千代子, Linnaea Ostroff (2005) 加齢疾患を抑制するプロリン異性化酵素Pin1 タンパク核酸酵素、Vol50, No.11, 1413-1419. 共立出版

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

80,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/enzyme/index-j.html>

【生物系（医歯薬学Ⅰ）】

多核金属触媒の創製を基盤とする医薬合成の革新

しばさき まさかつ
柴崎 正勝

（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

【研究の概要等】

医薬品は極めて高度かつ多領域にわたる科学を集約した人類の叡智の結晶であり、全人類の福祉に直結するものである。ゲノム創薬、in silico解析等、論理的医薬リード探索が急速に発展する中で、実際の化合物を最小限の環境負荷でグローバルに供給するには既存の有機合成化学技術に抜本的躍進が必要であり、医薬品開発における最重要課題の一つである。本問題の迅速な解決が、資源に乏しい科学技術立国である我が国の産業の命運を握っていると言っても過言ではない。私の研究グループでは、これまでに様々な新規多点認識概念に基づいた不斉触媒の創製に成功している。本研究計画ではこれまでの研究で得られた多核不斉触媒の特徴を最大限に活用して、新たな多核不斉触媒の創製に加え、触媒の反応促進機構及び立体選択性発現機構を種々の分光学的手法を用いた包括的なメカニズム解析により明らかにし、新たな触媒概念の礎となる新知見を積極的に見いだす。さらに、独自に開発した不斉触媒反応を基盤とした医薬の実践的的化学合成へと展開する。

【当該研究から期待される成果】

従来の不斉金属触媒反応では、単一のLewis酸金属や遷移金属を不斉配位子と組み合わせて不斉反応場を構築し、反応制御、立体化学制御を行ってきた。それに対して我々は複数の金属から成る多核不斉触媒を創製し、触媒による反応基質群の同時活性化及び高度な立体化学制御を実現し、従来の触媒では達成不可能な穏和な反応条件、反応性、基質一般性を発現することを明らかにしてきた。我々は極めて独創性の高い多核不斉触媒の分野の先駆者であり、現在もなお完全に世界をリードしており、世界中の多くの化学者が我々のコンセプトを基に研究展開するに至っている。本研究計画では新たな多核不斉触媒の創製と並行してその高次構造解析を行い、その触媒特性の起源を徹底的に追求する。自己組織化によって生成する多核不斉触媒の構造予測は現代の科学の粋をもってしても困難で、触媒活性及び立体選択性を構造解析の新たなプローブとすることで、構造予測に新次元を持ち込むことが出来ると期待される。本研究で得られる高次構造解析手法は自己組織化を鍵とするスマートマテリアルの分野にも極めて大きな波及効果を持つ。本研究計画の成果により、様々な化学反応を高原子効率の不斉触媒反応へと昇華させる事が出来れば、重要医薬品の化学合成プロセスを効率化し、低コストでの医薬供給、環境調和性の高い医薬品大規模合成、新規医薬リードの汎用供給等が実現できると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

総説

- Shibasaki, M.; Kanai, M. *Org. Biol. Chem.* **2007**, *5*, 2072.
- Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *TCI Mail* **2006**, *131*, 2.
- Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichmica Acta* **2006**, *39*, 31.
- Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

160,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html>

超感度ビデオ・マススコープによる1細胞オンタイム分子動態・分子探索

ますじま つとむ
升島 努

(広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授)

【研究の概要等】

夢の細胞分析法実現へ：細胞の動きを観察しながら、細胞が変化を見せた瞬間その前後での細胞内外の分子変動を同時に検出できれば、世界の生命現象の分子機構解明スピードは圧倒的に加速し、新生命分子機構発見、医薬品候補分子発見、再生医療の分化因子発見からナノメディシンへの応用など、その応用は実に広範にある。

ビデオマススコープ法として実現：細胞挙動を光学ビデオ顕微鏡で観察し、同時に1種類で100万分子数程度しか存在しない1細胞内外の分子を、開発した特殊なナノイオン化法で質量分析装置に導入（この二つの手法の結合をビデオマススコープ法と命名）すると網羅的に分子検出できる事を発見、その中からうごめいた分子のみを抽出し分子同定する方法も世界に先駆け確立したので、一早くその手法確立とライフサイエンスおよび医療応用への様々な検証を急ぎ、世界を先導する。更にその普及に不可欠な超感度な質量分析計と周辺機器も開発する。

【当該研究から期待される成果】

1. 新しい細胞内分子機構の発見と解明がスピードアップする。
従来は多くの細胞をすり潰しての平均値の科学であったが、その結論の訂正も出始めている。更に1細胞および細胞内1器官内での統合的分子代謝追跡も可能であることも発見。
2. 新薬候補分子の発見：新分子機構解明の副産物として新分子の関わりが発見できる。
3. 病態分子機構解明と新診断用分子の発見：病態組織に応用し病態分子機構解明も可能
4. iPS細胞も含め再生医療の為の分子機構解明および分化因子の高速探索が可能
5. ナノメディシン、ナノテクノロジーでの分子解析などその他広範な応用分野がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Mizuno H, Tsuyama N, Harada T, Masujima T. "Live single cell video-mass spectrometry for cellular and sub-cellular molecular detection and cell classification"
J. Mass Spectrometry in press (2008).
2. Tsuyama N, Mizuno H, Tokunaga E, Masujima T. "Live Single Cell Molecular Analysis by Video-Mass Spectrometry" *Anal. Sci.* **24**, 559 (2008).
3. Masujima T, Tsuyama N, Hasegawa T. "Video-visualization of dynamic cell responses and its molecular analysis for nanomedicine." *Nanomed.* **1**, 331 (2006).
4. 特許第4129587号「質量分析装置の質量フィルター」他 6件出願中

【研究期間】 平成20年度～23年度

【研究期間の配分（予定）額】

160,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/analytic/>

ストレスシグナルの分子機構解明による創薬基盤の確立

いちじょう ひでのり
一條 秀憲

(東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

【研究の概要等】

ストレス応答は、細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、炎症、がん、神経変性、自己免疫などをはじめとする多様な疾患の発症原因となる。一方、ストレスセンサーの実体ならびにタンパク質によるストレス認識の構造的ならびに時空間的分子基盤については不明な点が多く残されている。本研究は、ストレス応答性ASKファミリーキナーゼならびにその活性制御タンパク質群の機能解析を中心テーマとして推進し、酸化ストレス、小胞体ストレス、浸透圧ストレスなどの物理化学的ストレスが如何にしてリン酸化シグナルに変換され、またストレスシグナルが如何にして細胞機能を司るかという、基本的な生命現象の分子の実体の解明を目指す。その特徴は、研究代表者が世界に先駆けて明らかにしてきたASKファミリーとその活性制御タンパク質群を標的とし、最先端のシグナル伝達解析技術を用いて研究を進めることにある。

【当該研究から期待される成果】

本研究では、ASKファミリー活性制御薬の基盤開発も視野に入れ、ストレスの受容・認識・変換の分子機構の解明ならびにストレスシグナルと疾患との関わりを解明する事を目的としている。その成果は、ストレスシグナルの分子機構に立脚した全く新しい生命原理ならびにストレス応答の異常・破綻に起因する疾患に対する新たな診断・治療・予防法の発見へと繋がることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I. and Ichijo, H. Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1) in stress and immune response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48, 199-225 (2008).
- Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., ten Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K. and Gotoh, Y. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science*, 275, 90-94 (1997).

【研究期間】 平成20年度－平成24年度

【研究期間の配分（予定）額】

160,400,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/index.html>

High Throughput sequencerによる癌のエピゲノーム解析

にしかわ しんいち
西川 伸一

(理化学研究所・幹細胞研究グループ・グループディレクター)

【研究の概要等】

骨髄異形成症候群（MDS）は、白血病と貧血が同居する不思議な病気です。最初は貧血で見つかるのですが、時間がたつと白血病になってしまいます。骨髄移植以外に治療の方法がなく、治療に耐えられないお年寄は治すすべがありません。しかも、お年寄りほど発生頻度が高く、高齢化が進む日本では重要な問題です。治療が困難なMDSでしたが、DNAのメチル化レベルを低下させるお薬が一部の患者さんに効果があることがわかってきました。DNAのメチル化は、ある遺伝子の発現を抑制するための重要なメカニズムです。このお薬が効くということは、MDSが発生するとき遺伝子の発現がメチル化により抑制されることを意味しています。しかしどの遺伝子がMDS発生過程でメチル化されるかについては現時点では全くわかりません。、全ゲノムについてメチル化されているかどうかを定量的に調べるのが難しいため解析が進んでいないのです。幸い、全ゲノムをチップ化したゲノムDNAアレーを使った方法の開発で、研究が可能になってきました。本申請では、次世代シーケンサーを用いて、メチル化阻害剤による治療が有効であったMDS患者さんの未熟細胞を分離し、ゲノムワイドにメチル化領域を明らかにしようと考えています。同じように、悪性黒色種についても解析したいと思っています。

【当該研究から期待される成果】

メチル化阻害により病態が改善することは、メチル化が病気に寄与していることに他なりません。従って、このようなケースを選べば、正常とガンのメチル化領域の比較により、特異な病態に関わる遺伝子を突き止められるはずで、これにより、

- 1) MDSや悪性黒色種の病態が明らかになります。
- 2) 病気発生に関わる遺伝子が明らかになり、新しい治療方法の開発につながると期待できます。
- 3) 正常血液幹細胞システム維持の分子メカニズムについて新しい発見があると期待しています。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

研究代表者も、この分野に直接かかわるのは今回が初めてです。ただ、代表者は幹細胞システムについて基礎的な研究を進めており、血液や色素細胞については以下のような研究成果を発表しています。

Samokhvalov, I.M., N.I. Samokhvalova, and S. Nishikawa. 2007. Cell tracing shows the contribution of the yolk sac to adult haematopoiesis. *Nature* 446:1056-1061.

Nishimura, E.K., S.A. Jordan, H. Oshima, H. Yoshida, M. Osawa, M. Moriyama, I.J. Jackson, Y. Barrandon, Y. Miyachi, and S. Nishikawa. 2002. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 416:854-860.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

148,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.cdb.riken.go.jp/scb/>

赤痢菌の腸粘膜バリアー感染戦略の解明

ささかわ ちひろ
笹川 千尋

(東京大学・医科学研究所・教授)

【研究の概要等】

我々の腸管は一層の粘膜上皮に覆われ外界と接する。腸管内は無数の微生物が常在し、また食物とともに絶えず外来性の病原微生物も侵入する。これら微生物の侵入を阻止するために、粘膜上皮には免疫バリアーをはじめとするバリアー機能が幾重にも張り巡らされている。しかし、赤痢菌をはじめとする粘膜病原細菌はそのバリアー機能を巧みに回避・抑制して粘膜表面や上皮細胞内へ定着して様々な疾患を起こす。本研究では赤痢菌をモデルに、粘膜病原細菌が腸管粘膜対していかなる戦略によりそのバリアー機能を回避して腸管粘膜へ定着するかその仕組みを解明する。具体的には、感染を通じて赤痢菌のIII型分泌装置より宿主細胞へ多数(50種類以上)分泌されるエフェクターとよばれる病原因子のなかで、特に感染中期および後期に菌から分泌される一群のエフェクターについてそれらの機能と感染に果たす役割を明らかにする。これらの知見を統合して、粘膜病原細菌の新たな感染現象と、また腸粘膜バリアーへ対する細菌の普遍的な感染戦略を明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

赤痢菌の腸粘膜上皮への感染機構の解明を通じて、病原細菌の普遍的な感染とその成立に至る分子機構および宿主応答機構が明らかになることが期待される。また本研究では、細菌の病原因子と宿主因子の相互関係を明らかにすると同時に、それらの標的となる腸管粘膜上皮のバリアー機能の生体防御機構における役割について検証することが可能となる。さらに、それらの知見を、病原細菌の感染において示す種(宿主)、組織特異性規定因子の解明、安全なワクチン開発、赤痢感染モデル動物開発のための基礎的研究としての成果が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ogawa, M., Handa, Y., Ashida, H., Suzuki, M., and Sasakawa, C. The versatility of *Shigella* effectors. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 11-16. 2008.
- Iwai H., Kim, M., Ashida H., Ogawa M., Fujita Y., et al. A bacterial effector targets Mad2L2, an APC inhibitor, to modulate host cell cycling. *Cell.* 130: 611-623. 2007.
- Yoshida S., Handa Y., Suzuki, T., Ogawa M., Suzuki M., et al. Microtubule-severing activity of *Shigella* is pivotal for intercellular spreading. *Science.* 314: 985-989. 2006.
- Ogawa, M., Yoshimori, T., Suzuki, T., Sagara, H., Mizushima, N., et al. Escape of intracellular *Shigella* from autophagy. *Science.* 307: 727-731. 2005.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

152,800,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/bac/hp/mainpage.html>

ガイダンス因子による免疫制御機構

きくたに ひとし
菊谷 仁

(大阪大学・微生物病研究所・教授)

【研究の概要等】

セマフォリンは神経軸索に対して化学発活性を発揮する分子群であり、神経ネットワークの構築に必須な最大の神経ガイダンス因子ファミリーを形成している。しかし、これらセマフォリン分子の多くは、神経系以外の組織、臓器でも広範に発現しており、神経系以外の臓器の発生や免疫反応の制御にも関与していることが明らかになりつつある。特に本研究代表者らの研究から、数種類のセマフォリン分子が、それぞれ免疫反応の異なった局面で機能していることが明らかになり、セマフォリンとその受容体が自己免疫疾患などの免疫治療法開発の分子標的となる可能性が出てきた。本研究計画においてはセマフォリン分子による免疫制御の全容解明と免疫病の標的治療への応用を目指して、1) 免疫系で発現するセマフォリン分子とその受容体の遺伝子欠損マウスなどを用いた免疫セマフォリンの機能解析、2) 免疫細胞に対するセマフォリンの生物活性発揮の分子機構とシグナル伝達の解析、3) 阻害抗体やリコンビナント分子と疾患モデルを用いた分子治療標的としてのセマフォリン分子の検証を行う。

【当該研究から期待される成果】

セマフォリン分子は、免疫反応のごく初期から後期のエフェクター相まで種々の段階で機能していることが明らかになりつつある。従って、本研究の進展によりセマフォリンとその受容体が免疫病の分子標的治療に応用されることが期待される。また、これまで免疫制御分子としては、サイトカイン、補助刺激分子、接着分子などが知られているが、セマフォリン分子は全く異なったカテゴリーの分子群であり、免疫制御機構に関する新たなパラダイムを提示できることも可能と思われる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Suzuki, K., A. Kumanogoh, and H. Kikutani. Semaphorins and their receptors in immune cell interactions. Nat. Immunol., 9:17-23, 2008.
- Suzuki, K., T. Okuno, M. Yamamoto, R.J. Pasterkamp, N. Takegahara, H. Takamatsu, T. Kitao, J. Takagi, P.D. Rennert, A.L. Kolodkin, A. Kumanogoh, and H. Kikutani. Semaphorin 7A initiates T cell-mediated inflammatory responses through $\alpha 1\beta 1$ integrin. Nature, 446:680-684, 2007.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,300,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/>

代謝制御機構の統合的理解とその破綻

かどわき たかし
門脇 孝

(東京大学・医学部附属病院・教授)

【研究の概要等】

糖・脂質・エネルギー代謝は生命発現にとって極めて重要である。インスリン(Ins)とアディポネクチン(Ad)はこれら代謝制御の2大経路である。我国で死因一位の心血管疾患の主因である糖尿病・メタボリックシンドローム(MS)の激増の原因解明と治療法開発には、代謝制御とその破綻の統合的理解が不可欠である。本研究では、各組織でのAd作用を解明出来る組織特異的Ad受容体(AdipoR)欠損マウス(Nature 423:762,2003; Nat.Med. 13:332,2007)とIns作用を各組織でプライマリーに欠損させた効果を解明出来る組織特異的Ins受容体基質(IRS)欠損マウス(Nature 372:72,1994; , J Clin Invest 2004;114:917)を駆使して、中枢・末梢の各組織及び全身におけるAd作用とIns作用の全容の解明を中心にして、代謝制御機構の統合的理解とその破綻の改善法開発に至るまでの(1)代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明及び(2)代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明を目的とする。

【当該研究から期待される成果】

各組織でのAd機能を解明出来る各組織特異的AdipoR欠損マウス(Nature 423:762,2003; Nat.Med. 13:332,2007)とIns作用を各組織でプライマリーに欠損させた効果を解明出来る組織特異的IRS欠損マウス(Nature 372:72,1994; J.Clin.Invest. 114:917,2004; , J Clin Invest 2004;114:917)を両方所有しこれらを駆使して、代謝制御機構の統合的解明が出来るのは世界的にみても当研究室のみと考えられる。そしてその理解の全てが糖尿病・MS・心血管疾患の新規の治療法開発になるという画期的な意義が予想される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, *Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13: 332-339, 2007
- ・ Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, *Kadowaki T: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6: 55-68, 2007

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

174,800,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

なし

難治がんの治療成績向上を目指した革新的放射線治療技術の開発

ひらおか まさひろ
平岡 真寛

(京都大学・大学院医学研究科・教授)

【研究の概要等】

肺癌、膵臓癌等の呼吸性動態を伴う部位に対する放射線治療では、腫瘍及びその周辺のリスク臓器の動きのために、従来の技術では病変を的確かつ精度良く照射することが困難であった。これらの問題を克服すべく、我々は呼吸移動を伴う腫瘍を追尾照射可能な能力を有する革新的な新放射線治療システム（TMシリーズ）を企業（三菱重工業）と共同開発した。本治療システムは世界初の動体追尾機能のみならず、独特の構造を有することにより、従来にない新たな照射技術を創出するポテンシャルを有している。

本研究では、疾患、患者毎に異なる腫瘍および周辺のリスク臓器の呼吸性動態を考慮した新たな四次元放射線治療計画法の開発を進め、三次元治療から四次元治療へと放射線治療の次世代化を先導する。さらに、本治療技術をTMシリーズで実用化し、本装置の能力を最大限まで高めることにより、現在の治療法では5-30%の治癒率しか期待できない難治がんである肺癌、悪性胸膜中皮腫、膵癌、食道癌の治療成績の著明な向上と合併症の軽減を目指す。

【当該研究から期待される成果】

動体追尾という工学的課題を克服した唯一の国産放射線治療装置であるTMシリーズの能力を最大限に引き出す新たな照射法の開発により、1) 三次元から四次元へと放射線治療計画において画期的な進歩、2) 革新的な放射線照射技術の創出、3) 肺癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌、膵癌等の呼吸移動を伴う難治がんの治療成績の飛躍的向上が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- [Hiraoka M.](#), Ishikura S.: A JCOG Trial for SBRT of NSCLC J Thoracic Oncol.,(In Press)
- Zhu S, Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, Nagata Y, [Hiraoka M.](#): Comparisons of the impact of systematic uncertainties on doses to the target among different plans of definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. Int J Clin Oncol, 2008 ;13(1):54-61
- Matsuo Y., Takayama K., Nagata Y., Kunieda E., Tateoka K., Ishizuka N., Mizowaki T., Norihisa Y., Sakamoto M., Narita Y., Ishikura S., [Hiraoka M.](#): Interinstitutional variations in planning for stereotactic body radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007 68(2):416-25
- Kamino Y, Takayama K, Kokubo M, Narita Y, Hirai E, Kawawda N, Mizowaki T, Nagata Y, Nishidai T, [Hiraoka M.](#): Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ;66(1):271-8.
- Sawada A, Yoda K, Kokubo M, Kunieda T, Nagata Y, [Hiraoka M.](#): A technique for noninvasive respiratory gated radiation treatment system based on a real time 3D ultrasound image correlation: a phantom study. Med Phys. 2004 Feb;31(2):245-50.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/%7Erad_onc/Public/department_info/mission.htm

内軟骨性骨形成過程における転写制御ネットワークシステムの統合的理解

よねだ としゆき
米田 俊之

(大阪大学・大学院歯学研究科・教授)

【研究の概要等】

脊椎動物の骨格は、大部分が内軟骨性骨形成によって形つくられている。内軟骨性骨形成は、間葉系細胞の凝集、間葉系細胞の軟骨細胞の分化、軟骨細胞の成熟ならびに細胞死、そして軟骨組織の骨組織への置換により構成される、連続的かつ複雑な生命現象である。内軟骨性骨形成過程においては、転写因子Sox9およびRunx2が必須的役割を果たしており、Sox9ならびにRunx2は、細胞内の様々なシグナルとクロストークしながら軟骨組織の形成に必要なタンパク質の発現をコントロールしている。そこで本研究計画では、分子細胞生物学的手法と遺伝子改変マウスを活用して、内軟骨性骨形成過程における転写制御メカニズムを時空的に理解し、そのネットワークシステムを統合的に理解することを目指す。特に、Sox9あるいはRunx2が多種多様な転写制御因子と共に形成する巨大なタンパク質複合体、“転写ファクトリー”の概念に基づいて研究を展開する。転写ファクトリーは、近年に創出された新しいコンセプトであるが、多くの科学者により支持されつつある。したがって、その分子制御機構の解明は、内軟骨性骨形成の解明にとどまらず、生物学のブレークスルーに繋がると期待される。

【当該研究から期待される成果】

Sox9とRunx2を中心とする転写制御ネットワークシステムが、分子および細胞レベルから個体レベルに渡って明らかになり、その結果、内軟骨性骨形成の時空的な制御機構に対する理解が飛躍的に進展すると期待され、本研究は、学術的に大きな貢献を果たすと考えられる。さらに、本研究計画の成果は、骨関節炎あるいはリウマチ関節炎などの軟骨疾患の治療法の開発にも寄与すると期待され、本研究計画の臨床的ならびに社会的意義も高いと思われる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Muramatsu S, Wakabayashi M, Ohno T, Amano K, Ooishi K, Sugahara T, Shiojiri S, Tashiro K, Suzuki Y, Nishimura R, Kuhara S, Sugano S, Yoneda T, Matsuda A (2007) Functional gene screening system identified TRPV4 as a regulator of chondrogenic differentiation *J Biol Chem* 282: 32158-67
2. 米田 俊之 (編者) (2008) 生命歯科医学のカッティング・エッジ (大阪大学出版会)

【研究期間】 平成20年度－22年度

【研究期間の配分(予定)額】

164,100,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.dent.osaka-u.ac.jp/~biochm/>