

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------|----------------------------------|
| 研究課題名 | 自然免疫におけるオートファジー誘導と組織恒常性維持の分子機構解析 |
| 研究機関・ 部局・職名 | 東北大学・大学院薬学研究科・准教授 |
| 氏名 | 矢野 環 |

1. 当該年度の研究目的

本研究の第1の項目「病原体依存的なオートファジー誘導とその空間的制御の分子機構の解明」では、これまでにショウジョウバエを用いたリステリア菌感染系を確立し、病原体認識分子 PGRP-LE によるリステリア菌認識依存的に宿主細胞質においてオートファジーが誘導されることを明らかにしている。そこで、本年度は、オートファジー誘導に機能する因子を複合体として生化学的に単離する系の構築を目的とした。また、オートファゴゾーム膜形成の空間的制御に機能する microRNA を単離するためのクローニング系の構築を目的とした。第2の項目「腸管免疫における細胞内寄生細菌感染による細胞死とオートファジーの関連解析、およびオートファジーによる細胞死と腸管幹細胞増殖・分化の制御機構の解析」、第3の項目「オートファジー異常と腸管恒常性破綻による炎症性疾患発症機構の解析」においては、これまでに確立した系であるショウジョウバエ個体による経口感染系を用いて、中腸におけるオートファジーの機能を解析するための系の確立を目的とした。

2. 研究の実施状況

本研究はオートファジーを生体防御反応としてとらえ、その自然免疫応答としての分子機構を解明することにより感染症や炎症性疾患治療の基礎を解明することが目的であり、3項目を柱としてそれらを互いに連携させることにより研究を推進する。第1の項目「病原体依存的なオートファジー誘導とその空間的制御の分子機構の解明」においては、病原体感染において形成されるオートファゴゾーム膜形成制御に機能する microRNA 単離のために、タグを付加したショウジョウバエ Ago1 タンパク質発現 S2 細胞を作成し、microRNA クローニング系を検討した。また、菌感染依存的なオートファジー誘導の分子機構解析を、ref(2)P 因子に注目して行い、ref(2)P がリステリア菌のみならず、RNA ウイルスである Vesicular stomatitis virus 感染に対する感染抵抗性に機能していることを示した。また、ref(2)P は、リステリア菌感染時におけるオートファジー誘導に必要であることを、RNAi 法を用いて示した。これは、複数種類の病原体認識分子によるオートファジー誘導の分子機構が、共通の因子を介していることを示している。第2の項目「腸管免疫における細胞内寄生細菌感染による細胞死とオートファジーの関連解析、およびオートファジーによる細胞死と腸管幹細胞増殖・分化の制御機構の解析」、第3の項目「オートファジー異常と腸管恒常性破綻による炎症性疾患発症機構の解析」においては、オートファジー関連因子の RNAi 法による中腸特異的なノックダウン、および中腸幹細胞のモニタリング系を確立した。また、ショウジョウバエ成虫を用いた経口感染系を確立し、平成23年度以降の解析に必要な系を確立した。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

| | |
|-----------------------------|---|
| 雑誌論文 計〇件 | (掲載済み一査読有り) 計〇件 (掲載済み一査読無し) 計〇件 (未掲載) 計〇件 |
| 会議発表 計〇件 | 専門家向け 計〇件 一般向け 計〇件 |
| 図書 計〇件 | |
| 産業財産権 出願・取得状 況 計〇件 | (取得済み) 計〇件 (出願中) 計〇件 |
| Webページ (URL) | http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seimei/most_advanced.html (ページを新設した) |
| 国民との科 学・技術対話 の実施状況 | 該当なし |
| 新聞・一般雑 誌等掲載 計〇件 | |
| その他 | 該当なし |

4. その他特記事項

該当なし

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

| | ①交付決定額 | ②既受領額 (前年度迄の 累計) | ③当該年度受 領額 | ④(=①-②- ③)未受領額 |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|
| 直接経費 | 120,000,000 | 0 | 48,010,000 | 71,990,000 |
| 間接経費 | 36,000,000 | 0 | 14,403,000 | 21,597,000 |
| 合計 | 156,000,000 | 0 | 62,413,000 | 93,587,000 |

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

| | ①前年度未執 行額 | ②当該年度受 領額 | ③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く) | ④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入 | ⑤当該年度 執行額 | ⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|
| 直接経費 | 0 | 48,010,000 | 0 | 48,010,000 | 4,068,262 | 43,941,738 |
| 間接経費 | 0 | 14,403,000 | 0 | 14,403,000 | 1,233,000 | 13,170,000 |
| 合計 | 0 | 62,413,000 | 0 | 62,413,000 | 5,301,262 | 57,111,738 |

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|-----------|---------------|
| 物品費 | 4,068,262 | 蛍光実体顕微鏡、実験試薬等 |
| 旅費 | 0 | |
| 謝金・人件費等 | 0 | |
| その他 | 0 | |
| 直接経費計 | 4,068,262 | |
| 間接経費計 | 1,233,000 | |
| 合計 | 5,301,262 | |

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

| 物品名 | 仕様・型・性能 等 | 数量 | 単価 (単位:円) | 金額 (単位:円) | 納入 年月日 | 設置研究機関 名 |
|---------|-------------------|----|--------------|--------------|-----------|-------------|
| 蛍光実体顕微鏡 | Leica社製 M205FA | 1 | 2,994,495 | 2,994,495 | 2011/3/29 | 東北大学 |
| | | | | 0 | | |
| | | | | 0 | | |