

**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	異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発
研究機関・ 部局・職名	群馬大学・生体調節研究所・教授
氏名	佐藤 健

1. 当該年度の研究目的

異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤解明に向けて、線虫 *C. elegans* と動物培養細胞において疾患原因膜タンパク質の細胞内局在性や動態をモニターする疾患モデルを開発する。また、疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化に働く新規因子を探索し、その役割について解析する。

具体的には以下のように進める。

1) 疾患原因膜タンパク質を発現する疾患モデルの開発

変異を持つため小胞体に蓄積し疾患の原因となる膜タンパク質の探索を行い、これらの膜タンパク質を蛍光タンパク質等で分子標識し、動物培養細胞および線虫において発現させる。

2) 疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化において働く新規因子の探索と機能解析

小胞体局在化に関連する因子のマウスホモログを同定し、培養細胞レベルの解析を行うとともに、この遺伝子を破壊したES細胞の獲得、およびキメラマウスの作製を試みる。

2. 研究の実施状況

平成22年度は培養細胞および線虫を用いて各疾患モデルの構築を行った。まず様々な小胞体局在化疾患の原因遺伝子を獲得し、これらの野生型遺伝子とそれぞれの疾患原因となる点変異を導入したものを蛍光タンパク質と融合した遺伝子を構築した。次にこれらを動物培養細胞において発現させ細胞内局在、動態等をモニターする系を確立した。また、タンパク質の小胞体局在化関連因子についてマウスホモログを獲得し、培養細胞における局在性等について解析を行った。その結果、この因子は定常状態において主にゴルジ体に局在化することを見出した。現在、培養細胞においてこの遺伝子の機能的ノックダウンを行い、それぞれの疾患原因膜タンパク質が小胞体から細胞膜へと輸送されるかどうかについて検討している。さらにこの遺伝子のノックアウトマウスを構築するために必要な遺伝子改変ES細胞を獲得した。一方、線虫 *C. elegans* においても哺乳類の疾患原因膜タンパク質と蛍光タンパク質を融合させたタンパク質を発現させ、生きた動物個体における解析を行った。興味深いことに、哺乳類の野生型膜タンパク質は線虫においても細胞膜へと輸送され、変異膜タンパク質は小胞体に蓄積してしまうことが明らかとなった。このことから異常膜タンパク質を小胞体に留める品質管理機構は線虫から哺乳類まで高度に保存されていることが示唆された。現在、この遺伝子改変線虫を用いたRNAiスクリーニングにより異常膜タンパク質の小胞体品質管理機

様式19 別紙1

構に働く新規因子の探索を行っている。

3. 研究発表等

雑誌論文 計0件	(掲載済み一査読有り) 計0件 (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件
会議発表 計0件	専門家向け 計0件 一般向け 計0件
図書 計0件	なし
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/
国民との科 学・技術対話 の実施状況	なし
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	なし
その他	なし

4. その他特記事項

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	122,000,000	0	64,134,000	57,866,000
間接経費	36,600,000	0	19,240,200	17,359,800
合計	158,600,000	0	83,374,200	75,225,800

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	64,134,000	0	64,134,000	1,525,675	62,608,325
間接経費	0	19,240,200	0	19,240,200	462,000	18,778,200
合計	0	83,374,200	0	83,374,200	1,987,675	81,386,525

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	1,525,675	微量高速冷却遠心機、実験器具、PCR酵素等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	1,525,675	
間接経費計	462,000	
合計	1,987,675	

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
微量高速冷却遠心機	株式会社TOMY 精工・MX305	1	1,079,925	1,079,925	2011/3/31	群馬大学
				0		
				0		