

課題番号	LS036
------	-------

**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	シグナルの新たな作動原理とその異常による炎症・自己免疫疾患発症メカニズムの 解明
研究機関・ 部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・特任准教授
氏名	松沢 厚

1. 当該年度の研究目的

本研究では、①第一に、サイトカイン・自然免疫受容体に形成される、キナーゼを中心とした免疫シグナル複合体“イムノシグナロソーム”の構成因子を同定し、その機能解析を行うことで、それら構成因子の相互作用によるリン酸化やユビキチン化を介した免疫シグナルの調節機構の解明を目的とする。②第二に、同定したイムノシグナロソーム構成因子の欠損マウス等を用い、炎症・自己免疫疾患モデルといった個体レベルでの実際の病態生理機能・作用点を明確にし、炎症や免疫疾患の発症メカニズム解明と新たな治療戦略開発に繋げることを目指す。従って、初年度は約1ヶ月強の短期間内ではあるものの、まず、第一の目的であるイムノシグナロソームの構成因子の網羅的な同定を行うために必要なツールの準備とスクリーニング系を確立し、翌年度でのイムノシグナロソームの構成因子の同定に繋げたい。

2. 研究の実施状況

本研究の目標は、免疫の制御にとって非常に重要で、様々な分子の集合体であるイムノシグナロソーム中の新規複合体構成因子を網羅的に同定し、それぞれの分子の機能を明らかにすることで、免疫システムを調節制御するための新たな標的分子・戦略を見出すことである。現在、そのイムノシグナロソーム中の新たな複合体構成因子を同定するための独自の手法の開発を進めている。具体的には、まず初めに、①目的の分子(キナーゼ分子)に変異を入れたマウス(ASKA マウス)を用いて、特定の化合物(ATP アナログ)との結合によって、その分子を特異的に精製(pull-down)することができる手法や、②目的の分子(キナーゼ分子)の分解を指標として、その分子の分解に関わる活性制御因子を同定する手法を確立したいと考えている。

今年度は、それらの手法を開発するために必要な技術・ツールの準備や、実際の手法の検討を中心に研究を進めた。具体的には、まずは解析が先行していて、本研究で注目しているキナーゼ分子(免疫シグナルの制御においてイムノシグナロソーム中で中心的な役割を果たすリン酸化酵素)である ASK1 および ASK2 について、①の手法に関しては、ASKA マウスの作成や、実際の ATP アナログでこれらのキナーゼ分子が pull-down ができるか否かの検討など、また②の手法に関しては、これらのキナーゼ分子の安定発現細胞株を樹立し、そのキナーゼ分子の分解が個々の細胞レベルで検出できる系、さらに、最終的にキナーゼ分子の活性制御因子を網羅的にスクリーニング(選別)できる系の構築などを行った。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計 2 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 2 件 Runchel, C., <b>Matsuzawa, A.</b> , Ichijo, H. Mitogen-Activated Protein Kinases in Mammalian Oxidative Stress Responses. <b>Antioxid. Redox Signal.</b> , (2011) (ISSN: 1523-0864)  Takeda, K., Naguro, I., Nishitoh, H., <b>Matsuzawa, A.</b> , Ichijo, H. Apoptosis Signaling Kinases: From Stress Response to Health Outcomes. <b>Antioxid. Redox Signal.</b> , (2011) (ISSN: 1523-0864)
会議発表 計 1 件	専門家向け 計 1 件 ●招待講演 <b>松沢厚</b> , 一條秀憲: 活性酸素依存的な結合分子によるASK1 キナーゼ活性制御, 日本薬学会第131年会(シンポジウム), 2011.3.28-31, 静岡  一般向け 計 0 件
図書 計 0 件	
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)	(・研究室ウェブページに、最先端・次世代研究開発支援プログラムにおける本研究の研究目的・研究方針を掲載。 URL: <a href="http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/saisentan-matsuzawa.html">http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/saisentan-matsuzawa.html</a> )
国民との科学・技術対話の実施状況	(・今年度の実質期間が1ヶ月強のため、翌年度での実施に向けた計画・準備を現在行っている。)
新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件	
その他	

4. その他特記事項

## 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	119,000,000	0	41,400,000	77,600,000
間接経費	35,700,000	0	12,420,000	23,280,000
合計	154,700,000	0	53,820,000	100,880,000

## 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	41,400,000	0	41,400,000	9,245,685	32,154,315
間接経費	0	12,420,000	0	12,420,000	0	12,420,000
合計	0	53,820,000	0	53,820,000	9,245,685	44,574,315

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	9,200,685	微量高速冷却遠心機、マウス、飼料、試薬等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	45,000	学会参加費
直接経費計	9,245,685	
間接経費計	0	
合計	9,245,685	

## 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	トミー精工 MX-105	1	645,540	645,540	2011/2/22	東京大学
微量高速冷却遠心機	トミー精工 MX-105	1	645,540	645,540	2011/3/17	東京大学
				0		