

**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	アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用
研究機関・ 部局・職名	順天堂大学・大学院医学研究科・准教授
氏名	西山 千春

1. 当該年度の研究目的

アレルギー疾患・自己免疫疾患の治療・予防を目指し、当該年度は下記の事柄を目的とする。1) IgE 抗体を介するいわゆるI型アレルギー反応において重要な役割を果たすマスト細胞や好塩基球を標的に、機能分子の発現調節機構を明らかにし、その制御を試みるため、これまでの IgE 受容体発現調節の研究をさらに進めると共に、新たに幹細胞増殖因子(SCF)受容体(c-kit)、IL-33 受容体(ST2)の転写調節機構解析に着手する。2) T細胞分化・誘導を司る抗原提示細胞である樹状細胞について、転写調節因子 PU.1 の制御により抗原提示能に関わる分子の発現調節の可能性を検討し、自己免疫疾患治療効果を検証する。3) 本課題で新たに提案する研究を推進するために適した人材を確保し共同研究体制を整備する。

2. 研究の実施状況

1) 多くのアレルギー治療薬のターゲットであるマスト細胞・好塩基球について、特異的な遺伝子発現制御機構の解明により従来とは異なるアプローチで副作用の少ないアレルギー治療法を見出すことを目標に、これまで IgE 受容体発現制御機構を解析し、発現を担う核内タンパク質群の中から、特異的発現を引き起こす転写調節因子 GATA1、PU.1、転写共役因子 FOG1 の組み合わせによる巧妙な仕組みの存在を見出してきている。本年度は、マスト細胞活性化を引き起こす SCF 受容体 c-kit、マスト細胞・好塩基球に発現しアレルギー型免疫細胞応答を引き起こす IL-33 受容体 ST2 を新たな標的遺伝子とし、転写調節機構の解析に着手した。その結果、c-kit は普遍的転写調節因子 Sp1 を足場として GATA2 が機能する特徴的な転写機構が存在することを見出し報告するに至っている。ST2 については遺伝子上プロモーター機能に重要な領域を特定しつつあり、各転写調節因子の働きの詳細な解析を進めている。

2) 樹状細胞は MHC class II/TCR を介した抗原ペプチドの提示と共に、共刺激分子群の相互作用により T細胞分化、活性化等を制御している。樹状細胞側の特に重要な共刺激分子として知られている CD80、CD86 の発現制御に PU.1 が関わることを見出したことから、PU.1 抑制によりこれら分子の発現、さらには樹状細胞機能が抑制されることを確認し、接触性皮膚炎マウスモデルにおいて PU.1 siRNA(PU.1 発現を特異的に抑制する分子)塗布により病態が改善することを報告している(金田ら Blood, 2011)。現在、引き続き MHC class II 発現への PU.1 の寄与を解析し、また、他の自己免疫疾患への応用可能性についても検討を始めている。

3) 本課題を推進する人員の充足のため、分子生物学・農芸化学分野の専門知識・技術を持つ博士研究

員(今春東京大学卒業)の雇用を内定した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件</p> <p>Nobuhiro Nakano, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Hideo Yagita, Akemi Koyanagi, Hideoki Ogawa, Ko Okumura. Notch1-mediated signaling induces MHC class II expression through the activation of class II transactivator promoter III in mast cells. <i>Journal of Biological Chemistry</i> (2011) 286(14):12042-12048. ISSN 0021-9258 (http://www.jbc.org/content/286/14/12042.long)</p> <p>Shunsuke Kanada, <u>Chiharu Nishiyama</u>, Nobuhiro Nakano, Ryuyo Suzuki, Keiko Maeda, Mutsuko Hara, Nao Kitamura, Hideoki Ogawa, Ko Okumura. Critical role of transcription factor PU.1 in the expression of CD80 and CD86 on dendritic cells. (2011) <i>Blood</i> 117(7):2211-2222. ISSN 0006-4971 (http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/7/2211.long)</p> <p>Daniel P Potaczek, Magdalena Nastalek, Anna Wajas-Pelc, Ko Okumura, Anetta Undas, <u>Chiharu Nishiyama</u>. Naturally occurring <i>FCERIA</i> N222K mutation – its ethnicity-dependent distribution and a role in atopic dermatitis. <i>Molecular Immunology</i> (2011) 48(8):979-980. ISSN 0161-5890 (http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T9R-51WV6JR-2&_user=945924&_coverDate=04%2F30%2F2011&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000048999&_version=1&_urlVersion=0&_userid=945924&md5=1b68f6f084fabd0f88691899f9f9be0ff&searchtype=a)</p> <p>Daniel P Potaczek, Pieculewicz, M., Mazur, M., Branicka, A., <u>Chiharu Nishiyama</u>, Ko Okumura, Anetta Undas. Very rare minor homozygous GG genotype of tissue factor +5466A>G mutation in a patient with two cryptogenic cerebrovascular ischemic events. <i>International Journal of Cardiology</i> (2011) 147(1):e13-15. ISSN 0167-5273 (http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T16-4VJVVRN-1&_user=945924&_coverDate=02%2F17%2F2011&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000048999&_version=1&_urlVersion=0&_userid=945924&md5=606c937021bdfea99dff1f6dcc063f97&searchtype=a)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件 (査読有り)</p> <p>Daniel P Potaczek, Nastalek, M., Ko Okumura, Wojas-Pelc, A., Anetta Undas, <u>Chiharu Nishiyama</u>. An association of <i>TLR2</i>-16934A>T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> ISSN 0926-9959 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2010.03812.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+14+May+from+10-12+BST+for+monthly+maintenance</p>
-----------------------	--

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 2 件</p>	<p>専門家向け 計 2 件 西山千春他「転写調節因子 PU.1 による樹状細胞遺伝子発現制御機構と自己免疫疾患治療応用」 2011 年 3 月 26 日（震災のため発表なしで学会成立）日本農芸化学会 2011 年度（平成 23 年度）大会 中野信浩、西山千春他「Notch シグナルによるマスト細胞の IL-4 産生能の増強」2011 年 3 月 26 日（震災のため発表なしで学会成立）日本農芸化学会 2011 年度（平成 23 年度）大会 一般向け 計 0 件</p>
<p>図 書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件</p>	<p>（取得済み）計 0 件 （出願中）計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に採択」、学校法人順天堂>お知らせ、 http://www.juntendo.ac.jp/ac/whatsnew/news023.html 「最先端・次世代研究開発支援プログラム・アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・ 予防への応用」、順天堂大学、http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/saisentan/index.html 「順天堂大学大学【アトピー疾患研究センター】研究内容 西山千春」、順天堂大学、 http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy_center/kenkyu_nishiyama.htm 「経歴：西山千春」、順天堂大学、 http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy_center/keireki_nishiyama.html</p>
<p>国民との科学・ 技術対話の実 施状況</p>	
<p>新聞・一般雑誌 等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

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	120,000,000	0	23,188,000	96,812,000
間接経費	36,000,000	0	6,956,400	29,043,600
合計	156,000,000	0	30,144,400	125,855,600

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	23,188,000	0	23,188,000	57,120	23,130,880
間接経費	0	6,956,400	0	6,956,400	150,000	6,806,400
合計	0	30,144,400	0	30,144,400	207,120	29,937,280

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	57,120	試薬
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	57,120	
間接経費計	150,000	
合計	207,120	

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
				0		
				0		
				0		