

課題番号	LS132
------	-------

**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

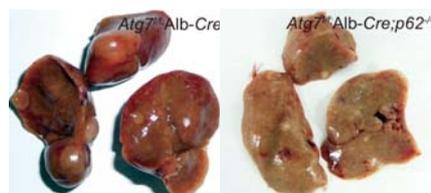
研究課題名	オートファジーの異常に伴う疾患の克服:健康社会実現へ向けて
研究機関・ 部局・職名	財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・副参事研究員
氏名	小松 雅明

1. 当該年度の研究目的

我々は、オートファジー選択的基質p62がユビキチンリガーゼアダプタータンパク質Keap1と直接相互作用し、Keap1のターゲットであるストレス応答性転写因子Nrf2の分解を阻害することを見出した(Nature Cell Biol 2010)。つまり、細胞は、p62の蓄積を介して酸化ストレスを巧みに回避する機構があることを見つけた。肝細胞がんにおいて、オートファジーの障害ないしはp62遺伝子の発現上昇によりp62が過剰に蓄積されている。それを起因に、**新しく見出した酸化ストレス防御システムを恒常的に活性化させ、自身を酸化ストレスから守る**という生存戦略がとられていると想定される。一方、オートファジー欠損が長期間継続すると、**p62蓄積依存的に肝細胞がんが特異的に発症**することを見出した。平成22年度は、p62の蓄積が報告されているヒト肝細胞がん患者組織およびヒト肝細胞がん株を用い、上記の仮説を検証する。

2. 研究の実施状況

今回、ヒト肝細胞がん患者の約25%においてオートファジー選択的基質 p62 が過剰に蓄積し p62 と Keap1 陽性の凝集体が形成されること、さらにその腫瘍部位において転写因子 Nrf2 が活性化されていることを確認した。さらに、p62 を蓄積し、且つ Nrf2 を活性化しているヒト肝細胞がんにおいて、p62 遺伝子を欠損させると足場非依存的ながん細胞の増殖が抑制されること、その増殖障害は p62 の野生型の過剰発現で回復する一方、Keap1 と相互作用できない p62 変異体の過剰発現では回復されないことを確認した。従って、p62 の蓄積、凝集を介した Nrf2 の活性化は、肝細胞がんの生存戦略に利用されていることを意味する。このことは、オートファジーを欠損したマウス肝臓において p62 の過剰蓄積を伴った腫瘍が形成されること、さらにその腫瘍形成が p62 の同時欠損により大幅に抑制される知見とも一致した。



オートファジー不能肝臓の腫瘍形成(左)は、p62 の同時欠損により大幅に抑制された(右)。

様式19 別紙1

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	
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)	該当ございません。
国民との科学・技術対話 の実施状況	東京都医学総合研究所シンポジウムとして企画中。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	該当ございません。
その他	該当ございません。

4. その他特記事項

該当ございません。

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	500,000	118,500,000
間接経費	35,700,000	0	150,000	35,550,000
合計	154,700,000	0	650,000	154,050,000

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	500,000	0	500,000	500,000	0
間接経費	0	150,000	0	150,000	150,000	0
合計	0	650,000	0	650,000	650,000	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	499,475	実験試薬等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	525	振込手数料
直接経費計	500,000	
間接経費計	150,000	
合計	650,000	

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		