

課題番号	LS019
------	-------

**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23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	慢性炎症性疾患の運命決定を担う未知核内エピゲノム制御メカニズムの探索
研究機関・ 部局・職名	群馬大学・生体調節研究所・教授
氏名	北川 浩史

1. 当該年度の研究目的

本研究は、1) 核内受容体であるグルココルチコイド受容体(GR)の抗炎症作用とエネルギー代謝制御メカニズム、2) アンドロゲン受容体(AR)の代謝制御メカニズムの探索、を端緒として核内転写因子による炎症制御とエネルギー代謝制御の機能変換メカニズムを担うスイッチ機構メカニズムの解析とそのメカニズムを担う未知エピゲノム制御因子の同定を行うことによって、慢性炎症性疾患の疾患病態の本質の究明と将来的な治療戦略への基盤の構築を目指している。

本年度は、上記2点の探索の具体的な過程として炎症制御とエネルギー代謝の制御の接点として機能するタンパク修飾依存性の転写活性制御の存在の解析および、両者の新しいクロストークの場としての小胞体ストレスシステムとその性ホルモンによる制御メカニズムの探索を行うことを主な目的とした。

さらに、普遍的な「慢性炎症を制御する新規エピゲノム制御メカニズムの探索」を目指す目的にて新たに 3) 慢性炎症発症時の血管における形質転換制御メカニズムの探索系、および 4) 炎症収束過程の制御メカニズムの探索系の構築を開始する。

2. 研究の実施状況

**1) 炎症シグナルとエネルギー代謝シグナル依存性のGRのタンパク修飾の探索**  
マクロファージ由来の細胞を用いて、標識付きの GR 恒常発現株を作成し、細胞に様々な炎症刺激やエネルギー代謝刺激を加えた後に GR タンパクを精製単離した。このタンパクを LC-MS/MS システムにて解析することによって、GR の状況の変化を解析するためのシステム構築を完成し、いくつかの未知修飾および修飾の組み合わせの変化を同定した。更なる解析の結果複数のタンパク修飾が連動することによって転写制御がなされていることが明らかになり、現在生理現象制御との関係を明らかにしようと試みている。

**2) 男性ホルモンシグナルと小胞体ストレスシグナルのクロストークの存在とそのエネルギー代謝における役割の解析**  
アンドロゲン受容体欠損動物を用いて、男性ホルモンと肥満の関係に小胞体ストレスが関与していることを明らかにした。両者のクロストークが核内転写因子同士の相互作用によって生じていることが明らかになり、新しいホルモン依存性エネルギー代謝制御メカニズムとして目下その詳細を解析している(現在論文投稿準備中)。

**3) 慢性炎症発症時の血管における形質転換制御メカニズムの探索**  
動脈硬化の発症メカニズム、およびその予後改善方法を明らかにするために、慢性炎症の遷延の過程で生じる内膜間葉変換を in vitro で解析できるシステムを構築し、その分化機構を制御するエピゲノム制御メカニズムの探索系を構築している。

**4) 炎症収束過程の制御メカニズムの探索系の構築**

様式19 別紙1

マクロファージの極性制御に注目して、近年注目されている炎症収束過程を制御するエピゲノム制御メカニズムの探索系を構築している。炎症の収束機構を制御するメカニズムを明らかにし、その破綻メカニズムを明らかにすることによって、新しい創薬標的の発掘を試みる予定。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計1件</p>	<p>(掲載済み－査読有り) 計1件 Fujiki R, Hashiba W, Sekine H, Yokoyama A, Chikanishi T, Ito S, Imai Y, Kim J, He HH, Igarashi K, Kanno J, Ohtake F, <b>Kitagawa H</b>, Roeder RG, Brown M, Kato S. GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. Nature. 2011 Nov 27;480(7378):557-60. (掲載済み－査読無し) 計0件  (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計5件</p>	<p>専門家向け 計5件 1. 第84回日本内分泌学会総会 2011年4/21-4/23 神戸 北川 浩史他 「ステロイドホルモンによる新規慢性炎症性疾患制御法の探索」 2. 第84回日本生化学会総会 2011年9/21-9/24 京都 北川 浩史他 「クロマチンレベルにおける新規グルココルチコイドレセプター転写抑制メカニズムの解明」 3. 第32回日本肥満学会 2011年9/23-9/24 淡路島 北川 浩史他 「男性ホルモンによる肥満法制機構の解析」 4. 第19回日本ステロイドホルモン学会 2011年11/26 福岡 北川 浩史他 「炎症とエネルギー代謝の接点におけるステロイド受容体の新しい作用メカニズムの探索」 5. 第34回日本分子生物学会 2011年12/13-12/16 横浜 北川 浩史他 「Novel functional mode of nuclear hormone receptors at an epigenetic interface between inflammation and energy metabolism」  一般向け 計0件</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>水島 昇 監修 イラストレイテッド細胞分子生物学 (リップンコットシリーズ) 分担執筆(翻訳) (丸善出版 2012年1月出版) (272ページ)</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>所属研究室のホームページ: <a href="http://kakunai.dept.showa.gunma-u.ac.jp/kitagawa/">http://kakunai.dept.showa.gunma-u.ac.jp/kitagawa/</a> 所属研究所のホームページ: <a href="http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/">http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/</a></p>

様式19 別紙1

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ちびっこ大学「レバーのふしぎ」 2011年8月12/13日開催 高崎 ヤマダ電機 LABI にて ブース参加者 1600名(小中学生とその父兄対象) 科学実験を行うとともにラボの研究内容を紹介</li> <li>2. まちなかキャンパス(市民講座)「メタボと老化をつなぐ慢性炎症とホルモンの作用～新しいアンチエイジング薬開発に向けて～」 2011年10月13日 前橋元気プラザにて 参加者 約40名(市民希望者) 研究内容紹介</li> </ol>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計0件</p>	<p>なし</p>
<p>その他</p>	<p>なし</p>

4. その他特記事項

特になし

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	128,000,000	68,000,000	0	60,000,000	0
間接経費	38,400,000	20,400,000	0	18,000,000	0
合計	166,400,000	88,400,000	0	78,000,000	0

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	当該年度返還 額
直接経費	51,618,834	0	0	51,618,834	51,038,709	580,125	0
間接経費	14,184,900	0	0	14,184,900	14,184,900	0	0
合計	65,803,734	0	0	65,803,734	65,223,609	580,125	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	38,066,475	顕微鏡施装置、FPLCシステム、実験試薬、など
旅費	933,570	研究成果発表旅費(分子生物学会など)など
謝金・人件費等	8,285,457	博士研究員人件費、研究補助者雇用費
その他	3,753,207	動物実験施設利用料、miRNA受託解析料 など
直接経費計	51,038,709	
間接経費計	14,184,900	
合計	65,223,609	

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
CBB牛胎児血清50 本	ニチレイ・ロット 9N0121	1	1,312,500	1,312,500	2011/6/14	群馬大学
オールインワン蛍 光顕微鏡 1式	BZ-9000	1	9,724,050	9,724,050	2011/6/30	群馬大学
クロマトグラフィシ ステム 1台	AKTAavanti25	1	10,176,285	10,176,285	2011/6/30	群馬大学
超純水製造装置一 式	ミリポア・ ARXQ005JP など	1	2,424,450	2,424,450	2011/7/12	群馬大学
CBB牛胎児血清25 本	ミリポア・ ARXQ005JP など	1	656,250	656,250	2011/10/31	群馬大学
CO2インキューベ ーター 1台	Thermo 310	1	714,000	714,000	2011/12/21	群馬大学
高速冷却遠心機一 式	ベックマンAvanti- J-Eなど	1	2,824,500	2,824,500	2012/3/30	群馬大学