

課題番号	LS090
------	-------

**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	イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明
研究機関・ 部局・職名	徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名	石丸 直澄

1. 当該年度の研究目的

自己免疫疾患関連因子及び標的臓器決定因子に関しては、自己免疫疾患モデルを用いてこれまでに報告してきた免疫細胞及び標的細胞の自己反応性に重要な分子、あるいは新たに同定した分子をメルクマークする予定である。標的細胞側のマーカーとしては α -fodrin、カスパーゼ活性、Fas 発現、エストロジェンの反応性、RbAp48 発現、IFN- γ や IL-18 などのサイトカイン、MHC classII などに加え、疾患モデルの標的臓器細胞での異常発現をマイクロアレイなどによって明らかにした上で、イメージングに適したマーカーを選択する。

さらに、免疫細胞側では種々のサイトカイン発現、FasL 発現、CCR7 などのケモカインレセプター、Sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1P1)、NF- κ B、Autoimmune regulator (AIRE)、Foxp3 などの転写因子に加え、モデルマウスから調整した免疫細胞各分画における新たなバイオマーカーの探索を進める。標的臓器細胞、免疫細胞それぞれのバイオマーカーの中で病態を適切に反映する指標を検討することによって、自己免疫病変の発症から進展に至る過程を詳細に観察する。複数のバイオマーカーによって、病態の特異性や進展時期などを徹底的に解析する予定である。

さらに、疾患の各病期での詳細な変化に基づいた新たな診断法、治療法の開発を目指す。

2. 研究の実施状況

平成 23 年度は自己免疫疾患の標的臓器決定因子の探索を網羅的に進めるために、シェーグレン症候群の標的臓器である涙腺組織における種々のバイオマーカーに関して、多光子励起共焦点レーザー顕微鏡解析による検討を着手した。現在、条件やマーカーの検討中であり、自己免疫疾患の標的臓器を詳細に観察しようとしている。

免疫細胞側の検討としては、ケモカイン受容体の一つである CCR7 を介した制御性 T 細胞の細胞内シグナリングに関して、Single cell imaging 法を用いて解析し、標的臓器での制御性 T 細胞に存在する CCR7 と S1P1 とのクロストークを介した AP-1 シグナルにより、パトローリング機能が制御されることを明らかにした(*Am J Pathol* 180, 2012)。

インビボイメージングに関しては、T 細胞の短時間での動態を検討する実験を行い、マクロファージとの Fas を介した相互作用に関する研究を行っている(投稿準備中)。加えて、イメージングによる診断を見据えた研究として光超音波に関する共同研究を専門メーカーと共同研究を始めている。

様式19 別紙1

また、金属アレルギー発症における樹状細胞のシグナル伝達経路を明らかにした (*PLoS One* 6, 2011)。

一方で、胸腺の制御性T細胞の分化に関する研究 (*J Exp Med* 208, 2011)、筋ジストロフィーへの siRNA を用いた治療法に関する研究 (*Dev Growth Differ* 53, 2011)、移植免疫における樹状細胞の免疫制御機構に関する研究 (*Blood* 117, 2011)にも参画した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 7 件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ishimaru N, Yamada A, Nitta T, Arakaki R, Lipp M, Takahama Y, Hayashi Y. CCR7 with S1P1 signaling through AP-1 for migration of Foxp3+ regulatory T-cells controls autoimmune exocrinopathy. <i>Am J Pathol.</i> 180(1):199-208, 2012 (査読有り) 2. Watanabe M, Ishimaru N, Ashrin MN, Arakaki R, Yamada A, Ichikawa T, Hayashi Y. A novel DC therapy with manipulation of MKK6 gene on nickel allergy in mice. <i>PLoS One</i> 6(4):e19017, 2011. (査読有り) 3. Lei Y, Ripen AM, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker LT, Bösl MR, Holländer GA, Hayashi Y, Malefyt RW, Nitta T, Takahama Y. XCL1-mediated medullary accumulation of thymic dendritic cells contributes to thymic development of regulatory T cells. <i>J Exp Med.</i> 208(2):383-394, 2011. (査読有り) 4. Kawakami E, Kinouchi N, Adachi T, Ohsawa Y, Ishimaru N, Ohuchi H, Sunada Y, Hayashi Y, Tanaka E and Noji S. Atelocollagen-mediated systemic administration of myostatin-targeting siRNA improves muscular atrophy in caveolin-3-deficient mice. <i>Dev Growth Differ</i> 53(1):48-54, 2011 (査読有り) 5. Yamano T, Watanabe S, Hasegawa H, Suzuki T, Abe R, Tahara H, Nitta T, Ishimaru N, Sprent J, Kishimoto H. Ex-vivo expanded DC induce donor-specific central and peripheral tolerance and prolong the acceptance of donor skin allografts. <i>Blood</i> 117(9):2640-2648, 2011 (査読有り) 6. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. II. Autoimmune disease: 5. Sjögren’s syndrome. <i>Nihon Naika Gakkai Zasshi.</i> 100(5):1262-1268, 2011 (査読無し) 7. 石丸直澄、井澤俊、林良夫 RANKLとFasによる免疫応答の制御 臨床免疫・アレルギー科 55 (2) : 142-147, 2011 (査読無し) <p>(掲載済みー査読有り) 計 5 件 (掲載済みー査読無し) 計 2 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 19 件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 第 100 回日本病理学会総会 一般口演 石丸直澄、山田安希子、新垣理恵子、林良夫 自己免疫疾患の病態におけるメモリーCD8 陽性 T 細胞の役割 2011.4.30 横浜 日本病理学会 (専門家向け) 2. 第 100 回日本病理学会総会 一般口演 松本一真、石丸直澄、山田安希子、新垣理恵子、田中英二、林良夫 関節リウマチ病態における破骨細胞を介した T 細胞活性化機構の解析 2011.4.30 横浜 日本病理学会 (専門家向け) 3. 第 100 回日本病理学会総会 一般示説 新垣理恵子、石丸直澄、山田安希子、林良夫 エストロゲン欠乏によって誘導されるシェーグレン症候群病態増強への Th17 細胞の関与 2011.4.30 横浜 日本病理学会 (専門家向け) 4. 第 30 回分子病理学研究会瀬戸内シンポジウム 特別講演 石丸直澄 自己免疫疾患発症機序の解明～疾患モデルから臨床応用に向けて～ 2011.7.24 倉敷 分子病理学研究会 (専門家向け) 5. 第 9 回徳島大学研究者との集い 石丸直澄 口腔乾燥症の病態機序と治療戦略 2011.9.27 大阪 徳島大学 (一般向け) 6. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会 受賞講演 石丸直澄 臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に向けた多角的研究 2011.10.1 岐阜 日本歯科基礎医学会 (専門家向け)

様式19 別紙1

	<p>7. 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部公開市民講座「健康のひけつはお口から」石丸直澄 口腔乾燥症の病態機序と治療戦略 2011.11.12 徳島 徳島大学大学院 HBS 研究部 (一般向け)</p> <p>8. 第3回革新的特色研究シンポジウム 石丸直澄 イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明 2011.11.9 徳島 徳島大学研究戦略本部 (専門家向け)</p> <p>9. 日本臨床衛生検査所中四国支部会 記念講演 石丸直澄 免疫学から見た病理学 2011.11.19 高松 日本臨床衛生学会 (専門家向け)</p> <p>10. 日本口腔科学会中四国支部会 教育講演 石丸直澄 口腔免疫疾患の分子メカニズムと治療戦略 2011.11.26 松山 日本口腔科学会 (専門家向け)</p> <p>11. 第40回日本免疫学会学術集会 ポスター・ワークショップ Ashrin MN, Watanabe M, Arakaki R, Yamada A, Ichikawa T, Hayashi Y, Ishimaru N Analysis of Molecular Mechanism for Pathogenesis of Metal Allergy 2011.11.27 千葉 日本免疫学会 (専門家向け)</p> <p>12. 第40回日本免疫学会学術集会 ポスター・ワークショップ Matsumoto K, Arakaki R, Yamada A, Hiasa M, Oura R, Iwasa A, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. Hyperfunctions of osteoclasts in pathogenesis of rheumatoid arthritis in MRL/lpr mice 2011.11.28 千葉 日本免疫学会 (専門家向け)</p> <p>13. 第40回日本免疫学会学術集会 ポスター・ワークショップ Arakaki R, Yamada A, Hayashi Y, Ishimaru N. The role of Th17 cells on the development of Sjogren's syndrome in estrogen deficient NOD mice 2011.11.28 千葉 日本免疫学会 (専門家向け)</p> <p>14. 第40回日本免疫学会学術集会 ポスター・ワークショップ Oura R, Arakaki R, Yamada A, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. In vivo T cell apoptosis via interaction with CD11b⁺ macrophages in Fas-deficient host 2011.11.28 千葉 日本免疫学会 (専門家向け)</p> <p>15. 第40回日本免疫学会学術集会 ポスター・ワークショップ Iwasa A, Oura R, Arakaki R, Yamada A, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. A critical role of aromatase in the pathogenesis of Sjogren's syndrome 2011.11.28 千葉 日本免疫学会 (専門家向け)</p> <p>16. 第40回日本免疫学会学術集会 ポスター・ワークショップ Hiasa M, Arakaki R, Yamamoto A, Oura R, Matsumoto K, Yoshida A, Tanaka E, Abe M, Matsumoto T, Hayashi Y and Ishimaru N. A novel role of NF-κB relB in bone remodeling 2011.11.29 千葉 日本免疫学会 (専門家向け)</p> <p>17. 第7回次世代医療システム産業化フォーラム 石丸直澄 口腔乾燥症の病態機序と治療戦略 2012.1.19 大阪 大阪商工会議所 (一般向け)</p> <p>18. New Horizons in the Immune System Symposium Ishimaru N Imaging Analysis of Organ-Specific Autoimmune Disease Feb 8~10, 2012, Tokushima Tokushima University (企画) (専門家向け)</p> <p>19. 四国歯学会教授就任講演 石丸直澄 ライフサイエンスにおける口腔病理学の新展開 2012.3.22 徳島 徳島大学歯学部 (専門家向け)</p> <p>専門家向け 計 16 件 一般向け 計 3 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プログラム「イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明」ホームページ http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/html/</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"> 1. 第9回徳島大学研究者との集い 大阪大学中之島センター 平成23年9月27日 一般企業など 参加者約40名 2. 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部公開市民講座「健康のひけつはお口から」 徳島大学長井記念ホール平成23年11月12日 一般市民 参加者約80名 3. 第7回次世代医療システム産業化フォーラム2011 大阪商工会議所 平成24年1月19日 一般企業など 参加者約120名
<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

歯科基礎医学会ライオン学術賞受賞 平成23年10月1日

受賞テーマ「臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に向けた多角的研究」

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	105,000,000	41,310,000	0	63,690,000	0
間接経費	31,500,000	12,393,000	0	19,107,000	0
合計	136,500,000	53,703,000	0	82,797,000	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	40,912,659	0	0	40,912,659	40,912,659	0	0
間接経費	12,243,000	0	0	12,243,000	12,243,000	0	0
合計	53,155,659	0	0	53,155,659	53,155,659	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	28,186,936	実験動物、実験試薬等
旅費	1,778,700	学会旅費(横浜)等
謝金・人件費等	9,454,999	学術研究員人件費
その他	1,492,024	論文掲載料、微生物モニタリング等
直接経費計	40,912,659	
間接経費計	12,243,000	
合計	53,155,659	

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
タンパク質多項目 同時測定システム	ミリポア・ Luminex200	1	9,575,500	9,575,500	2011/7/8	徳島大学
フルオート磁気細 胞分離装置	ステムセルテクノ ロジー Robosep	1	5,145,000	5,145,000	2011/7/29	徳島大学
食器洗浄機	SANYO DW- UD44U3	1	699,300	699,300	2012/1/31	徳島大学
画像撮影解析シス テム	バイオ・ラッド「ホトリス」 ChemiDoc MP ImageLab	1	3,727,500	3,727,500	2012/3/13	徳島大学