

課題番号	LS134
------	-------

**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	シグナル伝達エンドソームから切り込む新規炎症制御機構の解明
研究機関・ 部局・職名	(独) 国立国際医療研究センター研究所・分子炎症制御プロジェクト・プロジェクト長
氏名	反町 典子

1. 当該年度の研究目的

マクロファージや樹状細胞の炎症応答は、病態に大きな影響を及ぼす。これらの細胞の炎症応答では、エンドソームからライゾソームで引き起こされるシグナル伝達が重要であるが、その制御機構は明らかではない。本研究では、炎症細胞におけるシグナル伝達エンドソームの制御機構の理解を通じて、炎症シグナル制御の新規分子基盤を明らかにし、新しい創薬ターゲットを見出すことを最終目的としている。本年度は、炎症細胞から単離したシグナル伝達エンドソームのプロテオーム解析を進め、エンドソームにおけるシグナル伝達制御に関わる機能分子のスクリーニングを行うこと、エンドソームとライゾソームの環境制御に関わる分子の中から、炎症シグナルとサイトカイン応答に影響を与える分子を抽出することを年度目標とした。

2. 研究の実施状況

炎症細胞ではエンドソーム・ライゾソームからのシグナル伝達が重要な役割を担っている。感染や炎症の刺激存在下の自然免疫細胞では、これらの空間環境が厳密に制御されることによって炎症シグナルの時空間特性が生み出される。この空間での炎症シグナル制御に関わる機能分子を同定することにより、炎症を抑制するための新たな創薬ターゲットを見出すことができる。本年度の成果は以下の通りである。

【1】 エンドソーム・ライゾソームの比較プロテオーム解析: 蛍光磁性ナノビーズを用いてシグナル伝達の場としてのエンドソーム・ライゾソームを単離精製する手法を樹立し、感染炎症刺激の有無によってエンドソーム・ライゾソームにどのような機能分子が会合するか、プロテオーム解析を行った。その結果、感染炎症刺激の有無で変動が認められる 18 種のタンパク質の同定に成功し、現在これらの分子について個別に機能解析を進めている。また、これまでにライゾソーム制御に関わるものが報告されている機能分子の中から、炎症シグナルに関係する分子を見出し、この分子を介した新しい炎症制御メカニズムについて解析を行っている。

【2】 シグナル伝達エンドソームに異常をきたすノックアウトマウスの解析: シグナル伝達エンドソームに異常をきたす Ly49Q ノックアウトマウスの炎症応答を解析し、新たにシグナル伝達エンドソームの制御に関わる可能性が示唆される分子を見出し、機能解析を進めている。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 Sawatari, S., Okamura, T., Kasumi, E., Tanaka-Furuyama, K., Yanabu-Takanashi, R., Shirasawa, S., Kato, N. and <u>Toyama-Sorimachi, N.*</u> The solute carrier family15A4 regulates TLR9 and NOD1 functions in the innate immune system and promotes colitis in mice. <i>Gastroenterology</i> 140:1513-25, 2011</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件 1. 今西泰起、石川香、反町典子、林純一:自然免疫系によるミトコンドリア DNA 多型突然変異の認識と選択的排除 細胞工学 30:416-417, 2011 2. 反町典子:好中球の遊走を制御する Ly49Q -抑制性レセプターによる炎症シグナルの時空間制御- 臨床免疫・アレルギー科 55:348-358, 2011</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 4 件 1. Toyama-Sorimachi, N., Imanishi, H., Ishikawa, K. and Hayashi, J.-I. The innate immune system in host mice distinguishes cells with allogenic mitochondrial DNA and eliminates the cells from the host. 第 34 回日本分子生物学会年会 12 月 13-16 日, 2011, 横浜(招待) 2. Tanaka, M. and Toyama-Sorimachi, N. Expression levels of Ly49Q determine chemotactic ability of neutrophils. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会 11 月 27-29 日, 2011, 千葉 3. Imanishi, H. and Toyama-Sorimachi, N. The innate immune system in host mice targets cells with allogenic mitochondrial DNA. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会 11 月 27-29 日, 2011, 千葉 4. Sawatari, S. and Toyama-Sorimachi, N. The solute carrier family 15A4 regulates TLR9 and NOD1 functions in the innate immune system and promotes colitis in mice. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会 11 月 27-29 日, 2011, 千葉</p> <p>一般向け 計 1 件 高校生を対象としたサイエンススクールを企画「ノーベル賞研究を理解しよう! 樹状細胞ってなに?」1 月 21 日, 2012, 東京</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>「免疫の事典」全 473 ページのうち pp75-76, 83-84, 90-93, 137-140, 231-232, 289, 319 の 9 項目を分担執筆 発行:朝倉書店株式会社、編者:桂義元、河本宏、小安重夫、山本一彦、発行日:2011 年 12 月 5 日初版、ISBN 978-4-254-31093-1 C 3547</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>http://www.ncgm.go.jp/rese/top/j/rese_MolePro.html http://www.ncgm.go.jp/topics/jisedaikenkyu.pdf</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>高校生を対象とした身近なサイエンススクール「ノーベル賞研究を理解しよう! ~体を守る免疫システムと樹状細胞の大事な働き」を企画、主催し、スーパーサイエンススクールを含む都内中高校生を対象にアウトリーチ活動を行った。また HP を通じて研究部の活動内容を紹介した。</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	116,000,000	43,600,000	4,500,000	67,900,000	0
間接経費	34,800,000	13,080,000	1,350,000	20,370,000	0
合計	150,800,000	56,680,000	5,850,000	88,270,000	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 (未取利息を除 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	43,600,000	4,500,000	0	48,100,000	48,037,365	62,635	0
間接経費	13,080,000	1,350,000	0	14,430,000	14,430,000	0	0
合計	56,680,000	5,850,000	0	62,530,000	62,467,365	62,635	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	47,820,858	蛍光細胞動態解析装置、実験装置、実験試薬等
旅費	8,560	研究打合せ旅費(東京工業大学)等
謝金・人件費等	0	
その他	207,947	印刷料、通信費、文献複写料等
直接経費計	48,037,365	
間接経費計	14,430,000	
合計	62,467,365	

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
蛍光細胞動態解析 装置	ECIINC TAXIScan-FL	1	26,250,000	26,250,000	2011/4/26	国立国際医療研 究センター
遺伝子導入装置	Neon TRANSFECTOIN SYSTEM	1	756,000	756,000	2011/4/28	国立国際医療研 究センター
超純水製造装置	NANOpureDiamo ndUV/UF	1	997,500	997,500	2011/5/26	国立国際医療研 究センター
純水製造装置	Diamond RO12	1	892,500	892,500	2011/5/26	国立国際医療研 究センター
超低温槽	レフコULT-1390- 10	1	1,260,000	1,260,000	2011/8/24	国立国際医療研 究センター
自動磁気細胞分離 装置	autoMACS Pro refurbished	1	3,118,500	3,118,500	2012/1/5	国立国際医療研 究センター