

**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24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	自然免疫におけるオートファジー誘導と組織恒常性維持の分子機構解析
研究機関・ 部局・職名	東北大学・大学院薬学研究科・准教授
氏名	矢野 環

1. 当該年度の研究目的

本研究は、自然免疫におけるオートファジーの誘導と、オートファジーによる組織恒常性の分子機構を解明することを目的とし、平成24年度は次の2項目について目的をかかげた。項目1の細胞内寄生細菌であるリステリア菌感染におけるオートファジー誘導とその空間制御の分子機構の解明については、細胞内寄生細菌の感染依存的に認識分子 PGRP-LE と細胞内で複合体を形成する因子群を同定し、その機能を解析すること、および、リステリア菌感染時に宿主細胞に発現する microRNA のクローニングを目的とした。項目2、3のオートファジーと認識分子由来シグナルの腸管恒常性における自然免疫機能解析と腸管幹細胞増殖・分化の解析については、細胞内寄生細菌の腸管からの感染におけるオートファジーの機能解析を組織学的に行い、オートファジー欠損がどのように腸管炎症に寄与しているのかを解析することを目的とした。また、DSS 感受性の回復を指標に、ショウジョウバエ個体を用いてゲノム網羅的解析を行うことにより、オートファジー欠損による腸管恒常性異常のおきる分子メカニズムの解析を目的とした。

2. 研究の実施状況

上記の項目1においては、細胞内寄生細菌の細胞内センサーである PGRP-LE と、オートファジー関連 Atg8 (LC3)と結合ドメインを有する因子 Ref(2)P が相互依存的に細胞内に侵入したリステリア菌に集積すること、さらに、PGRP-LE と Ref(2)P の凝集に必要なドメインをそれぞれ決定した。これにより、細胞内センサー依存的なオートファジー誘導に、病原体感染局所への細胞内センサーと Ref(2)P の多量体形成を介した分子メカニズムが存在するという新たな概念を提示することを得た。また、リステリア菌感染依存的に発現する microRNA の次世代シーケンスによる網羅的な解析を終了し、microRNA による細胞内寄生細菌の制御に鍵となる情報を得た。

項目2、3においては、腸管上皮細胞特異的オートファジー欠損が腸管幹細胞数の増加と分裂亢進をもたらすこと、腸管上皮細胞の形態に異常が生じること、腸管特異的オートファジー欠損により腸内細菌叢が劇的に変化すること、またこの個体への DSS 投与による個体死に腸内細菌が関与することを示した。さらに、腸管上皮特異的オートファジー欠損個体の DSS 感受性を回復させる遺伝子欠損のゲノム網羅的スクリーニングを常染色体について完了し、いくつかの候補領域および原因遺伝子を決定した。これらの遺伝子解析により、腸管上皮細胞におけるオートファジー欠損がもたらす病態の分子機構解明に重要な鍵となる因子群を同定することを得た。

3. 研究発表等

雑誌論文 計1件	<p>(掲載済み一査読有り) 計0件</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計1件 細胞内侵入性細菌と宿主のオートファジーを介した攻防 矢野 環 生化学 Vol.85 N0.2 (2013) 92-97</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
会議発表 計5件	<p>専門家向け 計5件</p> <p>1. New Perspectives on Immunity to Infection (EMBO Symposia) “Distinct Mechanisms of the Activation of Innate Immune Responses by Peptidoglycan Recognition Protein (PGRP)-LE in Drosophila” Tamaki Yano, Yoichi Shirata, Yuko Shiokawa, Shizuka Mita, Yoshiteru Oshima and Shoichiro Kurata EMBL Heidelberg, Germany May 19-22, 2012</p> <p>2. 6th International Symposium on Autophagy 2012 in Okinawa “The function of Atg genes and bacteria sensor, PGRP-LE, in homeostasis of Drosophila gut epithelia” Tamaki Yano and Shoichiro Kurata Okinawa Oct 28 - Nov 1, 2012</p> <p>3. 6th International Symposium on Autophagy 2012 in Okinawa “Functional analysis of Ref(2)P and PGRP-LE in autophagy induction” Kosuke Wakabayashi, Yoichi Shirata, Yuko Shiokawa, Yoshiteru Oshima, Tamaki Yano and Shoichiro Kurata Okinawa Oct 28 - Nov 1, 2012</p> <p>4. 第17回東北大学学際ライフサイエンスシンポジウム 「自然免疫応答としてのオートファジー:その誘導と機能」 矢野環 仙台 平成24年11月6日</p> <p>5. 第85回日本生化学会大会 「オートファジー誘導における細菌認識分子 PGRP-LE 複合体の解析」 若林康介、白田陽一、塩川裕子、大島吉輝、矢野環、倉田祥一朗 福岡 平成24年12月14日-16日</p> <p>一般向け 計0件</p>
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状況 計0件	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
Webページ (URL)	http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seimei/most_advanced.html
国民との科学・技術対話の実施状況	宮城県産業人材対策課が発行する人材育成情報誌「オガレ！」の取材、雑誌掲載を通じて、“研究者というしごと”の紹介を行った。

様式19 別紙1

新聞・一般雑誌等掲載 計2件	1. 人材育成情報誌 オガーレ！ Vol.11 2013.3 P.4-5 「未来をつかもう！ しごと図鑑」 2. 東北大学 女性研究者ファイル 2012（杜の都 ジャンプアップ事業 for 2013） [研究者コラム] P.12-13
その他	

4. その他特記事項

特に該当なし

実施状況報告書(平成24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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	120,000,000	48,010,000	36,650,000	35,340,000	0
間接経費	36,000,000	14,403,000	10,995,000	10,602,000	0
合計	156,000,000	62,413,000	47,645,000	45,942,000	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	89,576	36,650,000	0	36,739,576	36,645,302	94,274	0
間接経費	0	10,995,000	0	10,995,000	10,995,000	0	0
合計	89,576	47,645,000	0	47,734,576	47,640,302	94,274	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	28,989,259	実験試薬、動物飼育用試薬・器具等
旅費	466,095	研究成果発表旅費等
謝金・人件費等	3,938,872	研究補助員人件費
その他	3,251,076	研究室利用料、顕微鏡修理費等
直接経費計	36,645,302	
間接経費計	10,995,000	
合計	47,640,302	

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
超高压水銀光源	ライカマイクロシス テムズ社製 EL6000	1	718,200	718,200	2012/12/26	国立大学法人東 北大学
Dual-Glo Luciferase Assay System	プロメガ E2980 10x100mL	1	1,890,000	1,890,000	2013/1/11	国立大学法人東 北大学
				0		