

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24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

<p>我々は、慢性炎症疾患に対する新しい治療法を開発するために、一貫して以下の二つの方法論に基づく解析方法を展開してきた。A)生化学的手法を用いた新規エピゲノム制御変換因子の同定とその機能解析 B)マウスを用いた炎症と代謝関連細胞内シグナルとホルモンシグナルのクロストークの解析による新しい創薬標的スクリーニング系の基盤の構築。本年度はこれまでに確立した解析手法を用いてさまざまなスクリーニングを展開し、様々な病態の時期や場所特異的な創薬標的を明らかにしていくことを主目的とした。具体的には、以下の4点を目的として掲げた。</p> <p>1) 炎症とエネルギー代謝の接点で機能するグルココルチコイド受容体の機能変換メカニズムの探索 これまで進めてきたエピゲノム制御メカニズム探索に加え、タンパク分解制御メカニズム探索を開始し、両者の相互作用の探索を展開する。</p> <p>2) 慢性炎症病態に関与する小胞体ストレス制御機構とステロイドホルモン受容体転写制御機構のクロストークの解析 すでに性ホルモンシグナルとのクロストークが明らかになっており、さらに炎症に関与する様々なステロイドホルモン受容体との関係を明らかにし、創薬基盤としての可能性を高めていく。</p> <p>3) 血管内皮・平滑筋における慢性炎症を制御するエピゲノム制御メカニズムの探索 生活習慣病の予後を決める重要な病巣である血管慢性炎症に焦点を当て、これまでの解析方法を応用した、新しいエピゲノム制御因子の同定を目指す。</p> <p>4) 慢性炎症における炎症収束機構の破たんに関連するエピゲノム制御メカニズムの探索 生活習慣病などの基礎病態と考えられる「治らない炎症」のメカニズムを制御する未知のエピゲノム制御メカニズム探索を行う。</p>

2. 研究の実施状況

<p>1) 炎症シグナルとエネルギー代謝シグナル依存性のタンパク修飾と複合体構成解析によるエピゲノム制御メカニズムの解析</p> <p>a) グルココルチコイド受容体(GR)のタンパク修飾と生理作用制御の関係の解析 GRの新規グリコシル化と血統コントロールとこ関係、新しいリガンド依存性のリン酸化制御の存在が明らかになった。現在両者の生理現象制御メカニズムの探索を進めている。</p> <p>b) マイクロRNAを仲介するエピゲノム制御メカニズムの探索 グルココルチコイド依存性に発現制御されるマイクロRNAの探索を終了。その炎症制御における役割の解析を進めている。</p>
--

<p>2) マウスを用いたシグナルクロストーク解析と病態解明への応用</p> <p>a) アンドロゲ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エネルギー代謝における役割の解析 男性ホルモンシグナルと肥満との関係を明らかにし、そのメカニズム探索を行っている。現在、代謝との関係をインスリンシグナル系とレプチンシグナル系という二つのシグナル系との関係で探索している。</p> <p>b) 慢性炎症微小環境におけるエピゲノム解析系の構築と発展 a) と並行してアンドロゲンシグナルと炎症制御との関連の探索を行っている。脂肪細胞とマクロファージの共培養系を用いた微小環境系を再現し、性ホルモン依存性の炎症制御と肥満との関係の一端を探索している。</p> <p>3) 血管内皮・平滑筋における慢性炎症を制御するエピゲノム制御メカニズムの探索 血管内皮における慢性炎症病態を再現した <i>in vitro</i> 微小環境系を構築し、それを用いたスクリーニング系を完成した。この系を用いることによって、炎症病態によって制御される内膜から間葉系細胞(血管平滑筋様細胞)への分化制御メカニズムの探索を開始している。</p> <p>4) 慢性炎症における炎症収束機構の破たんに関連するエピゲノム制御メカニズムの探索 マクロファージ内における炎症収束機構を制御するエピゲノム制御メカニズム探索を目的とした <i>in vitro</i> のスクリーニング系を完成した。スクリーニングを用いた責任因子探索とともに <i>in vivo</i> における病態解析系を模索している。</p>	
---	--

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計0件
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	<p>専門家向け 計1件</p> <p>一般向け 計0件</p> <p>(本人発表0、研究室発表1)</p> <p>1. 第85回日本内分泌学会学術総会(2012.4.19-21 名古屋国際会議場にて開催) 4/20 口頭発表 発表者: 佐藤 隆史、沢津橋 俊、溝端 健亮、三宅 由花、齊田 佳織、新福 摩弓、佐々木 努、北村 忠弘、柳瀬 敏彦、森和俊、加藤 茂明、北川 浩史 「アンドロゲン受容体欠損マウスの肥満は視床下部の小胞体ストレス制御破綻に起因する」</p>
図書	
計0件	
産業財産権 出願・取得状 況	(取得済み) 計0件
	(出願中) 計0件
計0件	
Webページ (URL)	<p>所属研究室のホームページ: http://kakunai.dept.showa.gunma-u.ac.jp/kitagawa/</p> <p>所属研究所のホームページ: http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/</p>

様式19 別紙1

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. まちなかキャンパス(市民講座)「老化関連疾患とホルモン ～骨粗鬆症とメタボの治療と予防のコツ～」 2012年10月18日 前橋元気プラザにて 参加者 約50名(市民希望者) 研究内容紹介</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せん

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	30,000,000	30,000,000	0
間接経費	38,400,000	20,400,000	9,000,000	9,000,000	0
合計	166,400,000	88,400,000	39,000,000	39,000,000	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	580,125	30,000,000	0	30,580,125	30,000,000	580,125	0
間接経費	0	9,000,000	0	9,000,000	9,000,000	0	0
合計	580,125	39,000,000	0	39,580,125	39,000,000	580,125	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	18,304,797	主に実験試薬(特にスクリーニング用ライブラリー、など)
旅費	23,220	研究成果発表旅費など
謝金・人件費等	9,518,067	博士研究員人件費、研究補助者雇用費
その他	2,153,916	動物実験施設利用料, 学内施設使用料など
直接経費計	30,000,000	
間接経費計	9,000,000	
合計	39,000,000	

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
LC-MS用定量解析 ソフトウェア	(英国) Nonlinear Dynamics社製	1	2,621,535	2,621,535	2012/5/31	群馬大学
超音波ホモジナイザ ー1式	BRANSON SONIFIER model1450Advanced	1	996,030	996,030	2013/2/22	群馬大学
Agilent 3100 OFFGEL	アジレント G3100AA	1	1,995,000	1,995,000	2013/2/27	群馬大学