

課題番号	LS036
------	-------

**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	シグナルの新たな作動原理とその異常による炎症・自己免疫疾患発症メカニズムの解明
研究機関・ 部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・特任准教授
氏名	松沢 厚

1. 当該年度の研究目的

本年度は、免疫シグナルの制御システムにとって重要な役割を果たすイムノシグナロソーム(免疫シグナル複合体)を構成する様々な因子を網羅的に同定するために、前年度までに独自に確立したスクリーニング系・実験系を用いることで、ユビキチン化酵素、キナーゼ、およびその制御因子など、イムノシグナロソーム中の構成分子を同定し、その機能解析を行う。特に解析が先行している ASK1 シグナロソームの新たな構成因子の同定を進め、実際に、新規同定した分子のシグナル伝達における役割と生理機能について、さらに分子生物学的・生化学的な解析により明らかにすることを目標とした。

2. 研究の実施状況

複雑で多様な免疫応答の発現パターンは、シグナル分子の分子間相互作用の場であるイムノシグナロソーム(免疫シグナル複合体)での、多彩な複合体構成因子間の相互の調節によって制御されている。本研究では、これらの多彩な構成因子の同定と機能解析により、免疫シグナル制御の仕組みを明らかにし、その破綻による免疫疾患の原因を分子レベルで説明することを目指している。

本年度では、前年度に確立したイムノシグナロソーム構成因子の同定のためのスクリーニング系・実験系を用いて、新たな分子を同定し、実際に同定した分子について、そのシグナルにおける生理機能の解明を進めた。具体的には、解析が先行している ASK1 キナーゼについて解析を行い、そのシグナロソーム構成因子として幾つかのユビキチン化酵素を同定した。ASK1 は活性化に伴いユビキチン化修飾を受けて分解されることを我々は見出していたが、これまで、この ASK1 特異的なユビキチン化酵素は不明であった。今回、独自に確立した ASK1 分解の検出系に対して siRNA ライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、目的のユビキチン化酵素を新たに同定することができた。その生理機能の解析を進めた結果、本酵素は、実際に刺激依存的に ASK1 に結合してユビキチン化修飾を行うこと、また ASK1 の分解を促進することで、その持続的な活性化を抑制し、ASK1 の生理機能の一つである細胞死の誘導を抑える働きがあることが明らかとなった。さらに、別なユビキチン化酵素も見出しており、この酵素は逆に ASK1 の活性化を促進する機能を持つことが分かってきた。このように、キナーゼを中心とした免疫シグナル複合体の構成因子を網羅的に同定し、実際に、それら因子の個々の生理機能を詳細に解析することで、キナーゼによる免疫シグナルの制御機構の解明を進めている。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件 Naguro, I., Umeda, T., Kobayashi, Y., Maruyama, J., Hattori, K., Shimizu, Y., Kataoka, K., Kim-Mitsuyama S., Uchida, S., Vandewalle, A., Noguchi, T., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Takeda, K., Ichijo, H. ASK3 responds to osmotic stress and regulates blood pressure by suppressing WNK1-SPAK/OSR1 signaling in the kidney. Nature Communications, 3, 1285, (2012) (ISSN: 2041-1723)</p> <p>Lin, F. R., Huang, S. Y., Hung, K. H., Su, S. T., Chung, C. H., Matsuzawa, A., Hsiao, M., Ichijo, H., Lin, K. I. ASK1 promotes apoptosis of normal and malignant plasma cells. Blood, 120, 1039-1047, (2012) (ISSN: 0006-4971)</p> <p>Fujisawa, T., Kengo, H., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsuburaya, N., Naguro, I., Matsuzawa, A., Takeda, K., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., Ichijo, H. A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. Annals of Neurology, 72, 739-749 (2012) (ISSN: 0364-5134)</p> <p>Soga, M., Matsuzawa, A., Ichijo, H. Oxidative stress-induced diseases via the ASK1 signaling pathway. International Journal of Cell Biology, 2012, 439587 (2012) (ISSN: 1687-8876)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 7 件</p>	<p>専門家向け 計 7 件 ●招待講演 松沢厚, 一條秀憲: レドックス応答キナーゼ ASK1 のユビキチン化による活性制御と細胞死, 第 85 回日本生化学会(シンポジウム), 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>松沢厚: ストレス応答キナーゼ ASK1 の活性酸素による活性制御機構と生理機能, 第 56 回 日本薬学会関東支部大会(若手シンポジウム), 2012.10.13, 東京</p> <p>●国内学会 岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲: リソソームの破裂によって活性化するキナーゼ X は NLRP3 インフラマソームの活性化を促進する, The 5th Global COE Retreat in Oiso, 2013.1.19-20, 大磯</p> <p>丸山剛, 松沢厚, 一條秀憲: 蛍光イメージングを用いた siRNA スクリーニングによる ROS 依存的 ASK1 分解に関わるユビキチン E3 リガーゼの同定, 第 85 回日本生化学会, 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>曾我真弓, 丸山剛, 松沢厚, 一條秀憲: マクロファージにおける Apoptosis signal-regulating kinase 2 (ASK2) 蛋白質誘導の生理的役割, 第 85 回日本生化学会, 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>岡田匡央, 松沢厚, 一條秀憲: ストレス応答キナーゼ ASK1 によるマクロファージの自然免疫機能の制御, 第 85 回日本生化学会, 2012.12.14-16, 福岡</p> <p>松沢厚: 細胞死を特異的に抑制するユビキチン化酵素の同定, 第 43 回アステラス病態代謝研究会研究報告会, 2012.10.20, 東京</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>松沢厚, 一條秀憲: シグナル伝達系, 新臨床腫瘍学〜がん薬物療法専門医のために〜 (改訂第 3 版), 日本臨床腫瘍学会 編, 南江堂, 14-21, (2012) (ISBN: 978-4-524-26967-9)</p>

様式19 別紙1

<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>(・研究室ウェブページに、最先端・次世代研究開発支援プログラムにおける本研究の研究目的・研究方針・研究成果などを掲載。 URL: http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/saisentan-matsuzawa.html)</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>●ポスター展示「未来からの招待状」と題して、以下の日程・場所にて、最先端・次世代研究開発支援プログラムの自身の研究内容について一般の方々への展示とアンケートを行った(東京大学研究推進部外部資金課企画チーム主催)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2012年8月7日9時～16時 「オープンキャンパス」 東京大学安田講堂2階通路(来場者数: 442名) 2. 2012年9月14日～9月20日 東京大学医学部附属病院外来棟ロビー 3. 2012年10月20日9時～15時 「第11回東京大学ホームカミングデイ」 東京大学安田講堂2階通路(来場者数: 約150名) 4. 2013年1月16日～1月17日 東京都文京シビックセンター区民ひろば <p>●2012年7月23日 11:00～11:30, 東京大学大学院薬学系研究科にて, 高校生(3名): 薬学研究の実際の現場を見学 (キャリア研修のプログラムの一環として集まってもらった三重県の高校1年生を対象に、薬学で自分が現在行っている具体的な研究内容の説明の後、実際の研究室での研究の様子や実習の現場を体験してもらった)</p> <p>●2012年7月23日 14:00～15:30, 東京大学大学院薬学系研究科にて, 高校生(17名): 薬学研究の説明と実際の現場を見学 (栃木県の現役高校生を対象に、薬学で自分が現在行っている具体的な研究内容について講義・説明・質疑応答を行った後、実際の研究室での研究の様子や実習の現場を体験してもらった)</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計1件</p>	<p>2012.12.19 日経プレスリリースにて掲載「東大、血圧コントロールの体内機構を解明」(URL: http://release.nikkei.co.jp/detail.cfm?relID=326672&lindID=5) 2012.12.20 マイナビニュースにて掲載「東大、タンパク質“ASK3”が体内の浸透圧変化の情報伝達を担うことを発見」(URL: http://news.mynavi.jp/news/2012/12/20/170/index.html) (他に幾つかのオンラインニュースにも掲載)</p>
<p>その他</p>	<p>2012.8.22 TBS News (TBS の動画ニュース)にて掲載「“遺伝性 ALS”のメカニズム解明」(URL: http://news.tbs.co.jp/newseye/tbs_newseye5113502.html)</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	119,000,000	41,400,000	38,800,000	38,800,000	0
間接経費	35,700,000	12,420,000	11,640,000	11,640,000	0
合計	154,700,000	53,820,000	50,440,000	50,440,000	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	6,887,910	38,800,000	0	45,687,910	37,133,666	8,554,244	0
間接経費	0	11,640,000	0	11,640,000	5,820,000	5,820,000	0
合計	6,887,910	50,440,000	0	57,327,910	42,953,666	14,374,244	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	35,220,186	共焦点レーザー顕微鏡、試薬、マウス等
旅費	1,367,880	研究成果発表旅費(生化学学会、九州大学)等
謝金・人件費等	0	
その他	545,600	機器修理、学会参加費、英文校正料等
直接経費計	37,133,666	
間接経費計	5,820,000	
合計	42,953,666	

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
マイクロプレート ウォッシャー	AquaMax2000/モ レキュラーデバイ ス社製	1	2,415,000	2,415,000	2012/4/2	東京大学
プリズム分光型共 焦点レーザー顕微 鏡	TCS SP5DS_Conv/ライ カマイクロシステ ムズ社製	1	24,990,000	24,990,000	2012/8/10	東京大学
				0		