

課題番号	LS011
------	-------

**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25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

平成25年度は、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の解明において次の2項目をおいた。項目1の細胞内寄生細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、病原体センサーとアダプター分子に注目して、その詳細な分子機構の解明を目的とした。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、前年度までに行ったスクリーニングから得られた腸管上皮細胞特異的オートファジー欠損による個体死に關与する遺伝子に注目し、遺伝学的、組織学的検討を行うことにより、オートファジー欠損がもたらす組織恒常性破綻の分子・細胞学的機構解明を目的とした。

2. 研究の実施状況

上記の項目1においては、細胞内寄生細菌特異的オートファジー誘導は自然免疫応答である抗菌ペプチド発現誘導とは異なり、病原体認識分子 PGRP-LE の菌細胞壁成分への結合がその後のシグナルを活性化するには十分ではなく、アダプタータンパク質 Ref(2)P のユビキチン結合を介した菌への結合と、PGRP-LE と Ref(2)P の複合体形成がオートファジー誘導のトリガーに十分であること、それには Ref(2)P の PB1 ドメインの塩基性アミノ酸が重要であることを示した。これに対し、オートファジーがその抵抗性に必要であることが示されている水疱性口内炎ウイルス(VSV)に対しては Ref(2)P タンパク質が必須だが、そのユビキチン結合が不必要であり、細胞内寄生細菌に対するオートファジー誘導とは異なる機構でオートファジーがその抵抗性に働いていることを示した。

項目2、3においては、腸管におけるオートファジー不全がもたらす個体死に、上皮細胞の極性を規定する遺伝子、および細胞接着分子が関与していることを遺伝学的スクリーニング、およびそれを元にした組織学的検討により明らかにした。また、すでに分化した上皮細胞におけるオートファジー不全が上皮細胞からのサイトカインの分泌異常を介して幹細胞の異常増殖を引き起こすことで上皮細胞における細胞極性の異常を生じさせ、腸管恒常性を破綻させていることを明らかにした。これは、オートファジーが組織恒常性の維持において細胞非自立的に機能していることを示した初めての例である。さらに、腸管上皮細胞におけるオートファジー不全がおこす異常は、ヒトにまで高度に保存されたシグナル経路を介していることを見だし、オートファジー不全がもたらす病態の原因に迫ることを得た。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計0件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計0件 (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10件</p>	<p>専門家向け 計9件 1. 日本比較免疫学会第25回学術集会 「ショウジョウバエ細菌認識分子 PGRP-LE による菌感染依存的オートファジー誘導機構」 矢野環, 若林康介, 白田陽一, 村野聡, 倉田祥一郎 2013年8月26日 岡山 2. 第86回日本生化学会大会 「ショウジョウバエ PGRP-LE と Ref(2)P の集積によるリステリア菌選択的オートファジー誘導機構」 矢野環, 若林康介, 白田陽一, 村野聡, 倉田祥一郎 2013年9月11日~13日, 横浜 3. 第12回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム2013 「ショウジョウバエ腸管炎症モデルを用いたオートファジー不全による炎症関連遺伝子のゲノム網羅的探索」 長井広樹, 矢野環, 倉田祥一郎 2013年9月14日, 東京 4. 第36回日本分子生物学会年会 「オートファジー不全による腸管炎症ショウジョウバエモデルを用いた関連遺伝子のゲノム網羅的探索」 長井広樹, 矢野環, 倉田祥一郎 2013年12月3~6日, 神戸 5. 第36回日本分子生物学会年会 「ペプチドグリカン認識タンパク質 PGRP-LE と Ref(2)P による菌感染依存的なオートファジー誘導機構の解明」 村野聡, 若林康介, 白田陽一, 矢野環, 倉田祥一郎 2013年12月3~6日, 神戸 6. 第79回日本生化学会東北支部会例会 「ペプチドグリカン認識タンパク質 (PGRP)-LE による菌感染依存的なオートファジー誘導機構の解明」 村野聡, 若林康介, 矢野環, 倉田祥一郎 2013年5月11日, 仙台 7. Gordon Research Conferences, Autophagy in Stress, Development & Disease “Mechanistic analyses of bacteria sensor and p62 dependent induction of xenophagy” Tamaki Yano, Kosuke Wakabayashi, Satoshi Murano, Yoichi Shirata, and Shoichiro Kurata March 16-21, 2014 Lucca (Barga), Italy 8. 弘前大学機器分析センターセミナー 「自然免疫応答としてのオートファジーと疾患制御」 矢野環 2014年1月17日, 弘前 9. 第7回オートファジー研究会 「ショウジョウバエクローン病モデルによる腸管上皮細胞におけるオートファジーの機能解析」 矢野環 2013年12月19~21日, 掛川 一般向け 計1件 平成25年度日本動物学会関東支部公開講演会 「昆虫から探る免疫の仕組み ~宿主と病原体の攻防~」 矢野環 2013年8月31日, 東京</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>1. Autophagy Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging ISBN: 978-0-12-405529-2 432 pages Ch.14 pages 203-210 “Elimination of Intracellular Bacteria by Autophagy” Tamaki Yano and Shoichiro Kurata</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>東北大学大学院薬学研究科 生命機能解析学分野 ホームページ (http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seimei/most_advanced.html)</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>平成25年度日本動物学会関東支部公開講演会(2013年8月31日、東京)において、主として高校教諭、高校性と自然免疫、オートファジーについて対談した。(参加者数 約150人)</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

特に該当なし

実施状況報告書(平成25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	120,000,000	84,660,000	35,340,000	0	0
間接経費	36,000,000	25,398,000	10,602,000	0	0
合計	156,000,000	110,058,000	45,942,000	0	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	94,274	35,340,000	0	35,434,274	35,434,274	0	0
間接経費	0	10,602,000	0	10,602,000	10,602,000	0	0
合計	94,274	45,942,000	0	46,036,274	46,036,274	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	28,939,339	実験試薬、等電点電気泳動装置等
旅費	353,350	研究成果発表旅費等
謝金・人件費等	2,344,507	研究補助員人件費
その他	3,797,078	研究室利用料、顕微鏡修理費等
直接経費計	35,434,274	
間接経費計	10,602,000	
合計	46,036,274	

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
等電点電気泳動装 置	バイオラッドラボ ラトリース社製 プロティアンi12 IEFシステム	1	1,929,375	1,929,375	2013/7/9	東北大学
				0		
				0		