

課題番号	LS090
------	-------

**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	イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名	石丸 直澄

1. 当該年度の研究目的

平成 25 年度は、臓器特異的自己免疫疾患の病態を明らかにするために、標的臓器および免疫担当細胞の二方向からのアプローチにより、病態機序の解明に加え、診断法や治療法につながる臨床応用の可能性を模索する。平成 22～24 年にて疾患モデルで得られた情報に基づいて、実際の自己免疫疾患患者サンプルを用いて、分子マーカーに関する発現、病態の把握を詳細に検討する。さらに、モデルで確立したインビボイメージングの患者への応用を目指し、各種自己免疫疾患患者の組織サンプル、血液サンプルを用いたメルクマールとなる分子群の発現を慎重に確認した上で、人体に無害の蛍光色素などを応用し患者への適応が可能かどうかを検討する。学内臨床各科との協力、製薬会社、画像専門メーカーなどとの緊密な連携をとりながら、技術開発を推進する。

2. 研究の実施状況

平成 25 年度では、自己免疫疾患の発症機序の解明に加え、イメージング技術を応用した診断法の確立に向けた研究を進めた。前年度までに得られた重要な病態マーカーの中で、MCP-1 に着目して、シェーグレン症候群の疾患モデルであるアロマターゼノックアウトマウスを用いることによって、脂肪組織中の MCP-1 陽性の炎症性マクロファージのインビボイメージングにて可視化することで、病態の進展機序を解明した(論文投稿中)。また、シェーグレン症候群モデルマウスへのレバミピド点眼により、涙腺組織のラクトフェリンの発現上昇を介した病態抑制効果を明らかにした(PLoS One in press 2014)。イメージング技術の開発では、前年度までに得られた重要なマーカー遺伝子(GCR7, MCP-1, Fas, FasL)と GFP/Tomato 遺伝子を組み合わせたノックインマウスを作成しており、インビボイメージングによる解析を進めている(投稿準備中)。加えて、自己免疫疾患患者のサンプルを用いた各種マーカーの発現の解析に関しても、シェーグレン症候群患者の病変局所における MCP-1 が病態に大きく関与していた(投稿準備中)。また、新たなイメージング技術の開発では、関連機器企業と連携して光超音波技術を応用することによって、各自己免疫疾患モデルでの炎症性病変の解析を進めている。シェーグレン症候群モデルの標的臓器の病変を捉えることに成功しており、さらに詳細な検討を加えている(投稿準備中)。一方、金属アレルギーの新たな発症機序に関する報告(J Immunol in press 2014)、細胞周期の新たな調節機構に関する報告(Nat Commun 2013)を行った。さらに、ダイオキシンなどの環境因子と自己免疫疾患に関する研究も実施した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計11件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計9件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ashrin MN, Arakaki R, Yamada A, Kondo T, Kurosawa M, Kudo Y, Watanabe M, Ichikawa T, Hayashi Y, Ishimaru N. A Critical Role for Thymic Stromal Lymphopoietin in Nickel-Induced Allergy in Mice. <i>J Immunol</i>. 2014, 192(9):4025-31. PMID: 24670797 2. Iizuka S, Ishimaru N, Kudo Y. Matrix metalloproteinases: the gene expression signatures of head and neck cancer progression. <i>Cancers (Basel)</i>. 2014, 6(1):396-415. PMID: 24531055 3. Yano K, Carter C, Yoshida N, Abe T, Yamada A, Nitta T, Ishimaru N, Takada K, Butcher GW, Takahama Y. Gimap3 and Gimap5 cooperate to maintain T-cell numbers in the mouse. <i>Eur J Immunol</i>. 2014, 44(2):561-72. PMID: 24510501 4. Kawakami E, Kawai N, Kinouchi N, Mori H, Ohsawa Y, Ishimaru N, Sunada Y, Noji S, Tanaka E. Local applications of myostatin-siRNA with atelocollagen increase skeletal muscle mass and recovery of muscle function. <i>PLoS One</i>. 2013, 8(5):e64719. PMID: 23717655 5. 青田 桂子, 山村 佳子, 可児 耕一, 高野 栄之, 茂木 勝美, 桃田 幸弘, 石丸 直澄, 東 雅之 : Sjogren 症候群患者の唾液腺腺房構造破壊阻止 : セファランチンの有効性に関する臨床病理学的研究, 日本口腔科学会雑誌, Vol. 62, No. 4, 254~261 頁, 2013 年 6. Tsunematsu T, Takihara Y, Ishimaru N, Pagano M, Takata T, Kudo Y. Aurora-A controls pre-replicative complex assembly and DNA replication by stabilizing geminin in mitosis. <i>Nat Commun</i>. 2013, 4:1885. PMID: 23695679 7. Shimizu N, Nakajima NI, Tsunematsu T, Ogawa I, Kawai H, Hirayama R, Fujimori A, Yamada A, Okayasu R, Ishimaru N, Takata T, Kudo Y. Selective enhancing effect of early mitotic inhibitor 1 (Emi1) depletion on the sensitivity of doxorubicin or X-ray treatment in human cancer cells. <i>J Biol Chem</i>. 2013, 288(24):17238-52. PMID: 23645673 8. Shikama Y, Ishimaru N, Kudo Y, Bando Y, Aki N, Hayashi Y, Funaki M. Effects of free fatty acids on human salivary gland epithelial cells. <i>J Dent Res</i>. 2013, 92(6):540-6. PMID: 23603335 9. Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N. Targeting IL-1 in Sjögren's syndrome. <i>Expert Opin Ther Targets</i>. 2013, 17(4):393-401. PMID: 23320392 <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Hayashi Y, Ishimaru N. Mechanism of activation-induced cell death of T cells and regulation of FasL expression. <i>Crit Rev Immunol</i>. 2014 in press 11. Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, Kudo Y, Iwasa A, Enkhmaa T, Hotta F, Mitamura-Aizawa S, Mitamura Y, Hayashi Y, Ishimaru N. Anti-inflammatory effects of rebamipide eyedrop administration on ocular lesions in a murine model of primary Sjögren's syndrome. <i>PLoS</i>
----------------------	--

	One. 2014 in press
<p>会議発表 計 19 件</p>	<p>専門家向け 計 18 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 近藤 智之, 工藤 保誠, 石丸 直澄 : 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析, 日本口腔科学会雑誌, Vol. 67, 200 頁, 2013 年 5 月. 宇都宮 2. 新垣理恵子, 山田安希子, 工藤保誠, 江口洋, 三田村佳典, 林良夫, 石丸直澄 : シェーグレン症候群モデルを用いたレバミピド点眼薬によるドライアイの改善効果とその作用機序 第 102 回日本病理学会総会 102 巻 1 号 : 306 2013.6 札幌 3. 岩浅亮彦, 近藤智之, 黒澤実愛, 新垣理恵子, 山田安希子, 田中栄二, 工藤保誠, 石丸直澄 : アロマトーゼ遺伝子欠損マウスにおける肥満とシェーグレン症候群様病変との関連 第 102 回日本病理学会総会 102 巻 1 号 : 436 2013.6 札幌 4. 近藤智之, 工藤保誠, 山田安希子, 新垣理恵子, 石丸直澄 : 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析 第 102 回日本病理学会総会 102 巻 1 号 : 439 2013.6 札幌 5. 岩浅 亮彦, 新垣 理恵子, 山田 安希子, 工藤 保誠, 石丸 直澄 : アロマトーゼ遺伝子欠損マウスにおけるシェーグレン症候群様病変と肥満との関連, 四国免疫フォーラム, 2013 年 6 月. 6. Yasusei Kudo, Tsunematsu Takaaki and <u>Naozumi Ishimaru</u> : Aurora-A controls pre-replicative complex formation and DNA replication by promoting the stabilization of geminin and Cdt1 in mitosis, 第 35 回 Naito Conference, Jul. 2013. 7. 近藤 智之, 工藤 保誠, 石丸 直澄 : 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析, 第 32 回分子病理学研究会, 2013 年 7 月. 8. Yamada A, Arakaki R, Kurosawa M, Kondo T, Koichi Y, Hayashi Y, Ishimaru N: D differentiation of Treg cells in a murine model of Sjögren's syndrome. 15th International Congress of Immunology 25th Aug. 2013 Milan 9. 石丸直澄: シェーグレン症候群の病理診断の新機軸 第 22 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2013.9 大阪 10. 近藤 智之, 山田 安希子, 新垣 理恵子, 工藤 保誠, 石丸 直澄 : 自己免疫疾患モデルを用いた腫瘍免疫システムの解析, 日本歯科基礎医学会誌, 2013 年 9 月. 11. Yamada K, Iwasa A, Kondo T, Kurosawa M, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Taquahashi Y, Takagi A, Kanno J, Ishimaru N: In vivo effect of multi-wall carbon nanotubes on immune system. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. Nov. 2013 Nagoya 12. Kurosawa M, Ishimaru N, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Kondo T: A novel role of CXCR7 in controlling autoreactive T cells of a murine model for Sjögren's syndrome. 第 42 回日本免疫学会総会 42 巻 : 110 2013.12 千葉 13. Iwasa A, Kurosawa M, Arakaki R, Yamada A, Tanaka E, Kudo Y, Ishimaru N: Relationship between aromatase-related obesity and autoimmunity in Sjögren's syndrome. 第 42 回日本免疫学会総会 42 巻 : 146 2013.12 千葉 14. Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, Kudo Y, Mitamura Y, Hayashi Y, Ishimaru N: Eye drop

様式19 別紙1

	<p>administration of rebamipide is effective to a dry eye symptom in a model mice of Sjögren's syndrome. 第42回日本免疫学会総会 42巻:148 2013.12 千葉</p> <p>15. 石丸直澄 シェーグレン症候群発症の分子メカニズム 第32回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2014.2.6 徳島</p> <p>16. Naozumi Ishimaru Controlling autoimmunity by adipose tissue-associated macrophages. 2014.2.14 3rd Bizan Immunological Symposium</p> <p>17. Akihiko Iwasa, Rieko Arakaki, Akiko Yamada, Eiji Tanaka, Yasusei Kudo and <u>Naozumi Ishimaru</u> : Pathogenesis of Sjogren's syndrome through aromatase and adipose tissue., International Congress on Autoimmunity, Niece, Mar. 2014.</p> <p>18. Tomoyuki Kondo, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Takaaki Tsunematu, Yasusei Kudo and <u>Naozumi Ishimaru</u> : Analysis of the regulatory mechanism for tumor immunity by using autoimmune lpr mice., International Congress on Autoimmunity, Niece, Mar. 2014.</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. 石丸直澄 基礎研究者から見たシェーグレン症候群 第28回日本シェーグレンの会 2014.3.29 東京</p>
<p>図書</p> <p>計1件</p>	<p>1. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル(改訂第2版) 共著 診断と治療社 2014.1.15 ISBN9784787820747</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>最先端次世代研究開発プログラム「イメージング技術を用いた臓器特異的自己免疫疾患の病態解明」ホームページ http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/html/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. サイエンスカフェ 体を守る免疫の不思議 2013年11月4日 徳島大学(約40名参加)</p> <p>2. 高校生大学訪問公開授業 2013年12月 徳島大学(約15名参加)</p> <p>3. 基礎研究者から見たシェーグレン症候群 第28回日本シェーグレンの会 2014.3.29(約150名参加)</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計1件</p>	<p>1. シェーグレン症候群の新しい診断基準 日本化薬株式会社 2014.3</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項 無し

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	105,000,000	81,310,000	23,690,000	0	
間接経費	31,500,000	24,393,000	7,107,000	0	
合計	136,500,000	105,703,000	30,797,000	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	0	23,690,000	0	23,690,000	23,690,000	0	
間接経費		7,107,000		7,107,000	7,107,000	0	
合計	0	30,797,000	0	30,797,000	30,797,000	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	12,614,388	試薬、液体窒素等
旅費	1,792,370	研究成果学会発表、情報収集等
謝金・人件費等	7,015,065	教務補佐員人件費
その他	2,268,177	学会参加費等
直接経費計	23,690,000	
間接経費計	7,107,000	
合計	30,797,000	

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
超低温フリーザー	パナソニックヘルスケア MDF-U700VX-	1	2,119,857	2,119,857	2013/10/31	徳島大学
システム生物顕微 鏡	オリンパス BX43	1	581,700	581,700	2013/12/20	徳島大学
システム生物顕微 鏡	オリンパス BX43	1	649,950	649,950	2013/12/20	徳島大学
マルチモードマイク ロプレートリーダー	モレキュラーテハイ スジャパン F3	1	4,626,966	4,626,966	2014/2/25	徳島大学