

**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23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発
研究機関・ 部局・職名	群馬大学・生体調節研究所・教授
氏名	佐藤 健

### 1. 当該年度の研究目的

異常膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤解明に向けて、線虫 *C. elegans* と動物培養細胞において疾患原因膜タンパク質の細胞内局在性や動態をモニターする疾患モデルを開発する。また、これらの疾患モデルを用いて、小胞体に蓄積した疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化に働く新規因子を探索し、その役割について解析する。また、小胞体局在化関連因子についてはノックアウトマウスの作製を開始し、その生理的役割について解析を行う。一方で、疾患原因膜タンパク質を小胞体から細胞膜へと移行させ、機能回復させる可能性のある薬剤の発見を目指す。

### 2. 研究の実施状況

細胞表面(細胞膜)で働く膜タンパク質は小胞体で合成され、その後、ゴルジ体を經由して細胞膜へと輸送される。しかし、これらのタンパク質が遺伝子変異により異常になると小胞体の品質管理機構にトラップされ、本来の働き場である細胞膜へと輸送されず疾患を引き起こすケースが知られている。本年度はまず、このような疾患の原因遺伝子産物について緑色蛍光タンパク質(GFP)との融合タンパク質を構築し、細胞内における輸送過程を解析した。これまでに腎尿崩症をはじめとする4種類の疾患に関して30種類以上の変異タンパク質の細胞内動態を解析したところ、1)小胞体からほとんど出ないもの、2)小胞体とゴルジ体をリサイクリングしているもの、3)一部は細胞膜やリソソームまで輸送されるものなどに分類された。そこで、本来は小胞体の膜タンパク質の局在化に働く Rer1p が疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化にも関与するのではないかと予想し、Rer1 遺伝子の機能阻害による影響について解析した。その結果、異常膜タンパク質には Rer1 依存的に小胞体に局在化するものと非依存的に局在化するものが存在することが判明した。現在、Rer1 依存的に局在化するものに関しては、Rer1 の機能阻害によって細胞膜へ輸送されるかなど詳細に解析している。また、Rer1 非依存的に小胞体に局在化する疾患原因膜タンパク質については、生化学的・遺伝学的手法によって小胞体に留める新規因子を探索し、新たな小胞体局在化機構の発見を目指している。一方、Rer1 の哺乳動物個体における生理的役割を明らかにするために、Rer1 遺伝子のヘテロノックアウトマウスの構築を行った。今後、完全ノックアウトマウスを作製し、その表現型について詳細に解析する予定である。さらに異常膜タンパク質の小胞体局在化を緩和する薬剤のスクリーニングに必要な実験系の構築をほぼ完了したので、今後探索を開始する予定である。

様式19 別紙1

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3件            1) Sato M, <b>Sato K</b>. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in <i>C. elegans</i> embryos. <b>Science</b>. 334(6059):1141-4. Nov, 2011.            2) Sato M, Saegusa K, Sato K, Hara T, Harada A, <b>Sato K</b>. Caenorhabditis elegans SNAP-29 is required for organellar integrity of the endomembrane system and general exocytosis in intestinal epithelial cells. <b>Mol Biol Cell</b>. 22(14):2579-87. Jul, 2011.            3) Sato M, Yoshimura S, Hirai R, Goto A, Kunii M, Atik N, Sato T, <b>Sato K</b>, Harada R, Shimada J, Hatabu T, Yorifuji H, Harada A. The role of VAMP7/TI-VAMP in cell polarity and lysosomal exocytosis in vivo. <b>Traffic</b>. 12(10):1383-93. Oct, 2011            (掲載済み一査読無し) 計1件            1) Sato M. <b>Sato K</b>. Maternal inheritance of mitochondrial DNA: Degradation of paternal mitochondria by allogeneic organelle autophagy, allophagy. <b>Autophagy</b>. (8)424-425. 2012.            (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計5件</p>	<p>専門家向け 計3件            1) <b>Ken Sato</b> and Miyuki Sato. Selective degradation mechanisms of meiotic membrane proteins in <i>C. elegans</i> embryos. 京都. 2011年9月21日—24日 第84回 日本生化学会 大会 シンポジウム「New Horizon in organelle research」. 発表およびオーガナイザー            2) Miyuki Sato and <b>Ken Sato</b>. Fertilization triggers selective degradation of membrane proteins and organelles in <i>C. elegans</i> embryos. 横浜. 第34回 日本分子生物学会大会. 2011年12月13日—16日            3) <b>佐藤 健</b>, 佐藤 美由紀. 受精前後に展開されるメンブレントラフィックによる細胞内リモデリング機構. 甲府. 2011年3月26日—28日. 第117回 日本解剖学会総会シンポジウム. 発表            一般向け 計2件            1) <b>佐藤 健</b>. 「生命の謎の解明や様々な病気の治療に役立つ小さな虫のお話」. 平成24年1月24日(火) 前橋商工会議所主催 まちなかキャンパス. 前橋市(元気プラザ前橋)            2) <b>佐藤 健</b>. 「一寸の虫も5分の魂～線虫 <i>C.elegans</i> 研究の始まりとノーベル賞への歩み～」. 平成24年3月3日(土). 群馬大学主催 最先端生命科学セミナー. 前橋市(群馬大学生体調節研究所)</p>
<p>図書 計0件</p>	
<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><a href="http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/">http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1) 前橋商工会議所主催 まちなかキャンパス. 「生命の謎の解明や様々な病気の治療に役立つ小さな虫のお話」. 平成24年1月24日(火). 前橋市(元気プラザ前橋). 参加者29名. 当研究内容を一般市民向けに講演した.            2) 最先端生命科学セミナー「一寸の虫も5分の魂～線虫 <i>C.elegans</i> 研究の始まりとノーベル賞への歩み～」. 平成24年3月3日(土) 前橋市(群馬大学生体調節研究所). 参加者 高崎女子高校スーパーサイエンスハイスクール(教師2名学生42名). 当研究に関する講義および研究体験実習を行った. 大変好評であり, 上毛新聞にも掲載された.</p>

様式19 別紙1

新聞・一般雑誌等掲載計2件	「最先端の研究学ぶ～高崎女高, 群馬大でセミナー」上毛新聞. 平成24年3月6日 16面. 「群馬大学 最先端生命科学セミナーを開催」文教ニュース. 平成24年3月19日 第2180号 p22.
その他	

4. その他特記事項

特になし.

## 実施状況報告書(平成23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	122,000,000	64,134,000	0	57,866,000	0
間接経費	36,600,000	19,240,200	0	17,359,800	0
合計	158,600,000	83,374,200	0	75,225,800	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	62,608,325	0	0	62,608,325	51,908,305	10,700,020	0
間接経費	18,778,200	0	0	18,778,200	18,778,200	0	0
合計	81,386,525	0	0	81,386,525	70,686,505	10,700,020	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	40,773,443	共焦点スキャナ装置、実験試薬、抗体等
旅費	404,010	研究成果発表旅費(北海道大学)等
謝金・人件費等	10,008,340	博士研究員人件費、実験補助員人件費
その他	722,512	実験動物梱包輸送費、研究成果発表学会参加費等
直接経費計	51,908,305	
間接経費計	18,778,200	
合計	70,686,505	

## 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
Forma Steri-Cycle CO2インキュベ ーター	Thermo Model370	1	996,450	996,450	2011/4/25	群馬大学
共焦点スキャナ ボックス	横川電気(株) 製・CV1000- SP28 2色	1	27,231,750	27,231,750	2011/9/15	群馬大学
共焦点スキャナユ ニット	横川電気(株) 製・CSU-22- GLIM	1	2,992,500	2,992,500	2012/3/8	群馬大学
クリプトンアルゴン イオンレーザー(2色)	ブネウム(株)製・ CSU-ARKR- GLIM	1	2,234,400	2,234,400	2012/3/29	群馬大学