

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24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	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

自己免疫疾患の発症機序において、臓器と免疫システムとのネットワークの中で重要な分子群を様々な病期にどのように対応していくかを検討した上で、いくつかの病態発症のシミュレーションを行い、病態の程度や臨床症状、予後などを予想する。自己免疫疾患モデルマウスを用い、発症前後、病態進展に伴う複数の標的臓器決定因子の変化をイメージングでトレースすることにより、最終的な病態の把握が可能か否かを検討する。平成22、23年度までに明らかにされた免疫細胞側、標的細胞側における分子マーカーの中で病態を適切に反映する指標を検討することによって、自己免疫病変の発症から進展に至る過程を詳細に観察する。さらに、病態に対応したインビボイメージングを用い、疾患の成り立ちを詳細に検討することによって、病因に基づいた新たな診断法、治療法の開発を目指す。

2. 研究の実施状況

平成24年度では自己免疫疾患のモデル(関節リウマチ)を用いて、樹状細胞の Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)とT細胞上の TRAILreceptor2 (TRAILR-2)を介して、末梢での T 細胞のアポトーシスによる維持機構が存在していることを明らかにし、樹状細胞による関節リウマチの治療法の可能性を明らかにした(*PLoS One* 7:e48798, 2012)。自己免疫疾患の発症機序に重要な因子として TRAIL/TRAILR が重要であり、病態を反映する分子マーカーとして有用である。また、自己免疫疾患モデル(Fas 欠損 lpr マウス)における末梢マクロファージが末梢 T 細胞の維持バランスを大きく左右していることを明らかにし、マクロファージにおける Fas 発現と末梢トレランス維持との関係を示した(*J Immunol* 190:578-585, 2013)。その中で、T 細胞の末梢での動態をインビボイメージングで観察し、末梢での維持機構と自己免疫疾患の発症との関わりを解析した(*J Immunol* 190:578-585, 2013)。さらに、シェーグレン症候群疾患モデル、金属アレルギーモデルなどを用い、複数の分子マーカーを用いたイメージング技術(多光子顕微鏡、インビボイメージングなど)による病態観察を進めた(投稿準備中)。一方、新たなイメージング技術として、関連企業との共同研究により、光超音波技術による病態の観察を進めており、現在各種疾患モデルを用いて検討中である。加えて、本年度は自己免疫研究に加え腫瘍免疫研究へも応用を広げており、関連研究へ参画した(*PLoS One*. 7:e44488, 2012, *J Biol Chem*. 287:38716-28, 2012)。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計7件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計6件          1. Izawa T, Kondo T, Kurosawa M, Oura R, Matsumoto K, Tanaka E, Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Hayashi Y, Ishimaru N. Fas-independent T-cell apoptosis by dendritic cells controls autoimmune arthritis in MRL/lpr mice. <i>PLoS One</i>. 2012;7(12):e48798.          2. Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Tsunematsu T, Kondo T, Subarnbhesaj A, Deraz EM, Siriwardena SB, Tahara H, Ishimaru N, Ogawa I, Takata T. Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) directly and indirectly promotes tumor angiogenesis. <i>J Biol Chem</i>. 2012 Nov 9;287(46):38716-28.          3. Sugawara C, Takahashi A, Kubo M, Otsuka H, Ishimaru N, Miyamoto Y, Honda E. Preoperative evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and ultrasonography versus histopathology. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol</i>. 2012 Oct;114(4):516-25.          4. Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Nguyen PT, Siriwardena SB, Tsunematsu T, Ohbayashi M, Ando T, Hatakeyama D, Shibata T, Koizumi K, Maeda M, Ishimaru N, Ogawa I, Takata T. Periostin directly and indirectly promotes tumor lymphangiogenesis of head and neck cancer. <i>PLoS One</i>. 2012;7(8):e44488.          5. Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N. Targeting IL-1 in Sjögren's syndrome. <i>Expert Opin Ther Targets</i>. 2013 Apr;17(4):393-401.          6. Oura R, Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, Tanaka E, Hayashi Y, Ishimaru N. Induction of rapid T cell death and phagocytic activity by Fas-deficient lpr macrophages. <i>J Immunol</i>. 2013 Jan 15;190(2):578-85.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計1件          1. Naozumi Ishimaru: A multilateral study of the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. <i>J Oral Biosci</i>. 54:124-127, 2012          (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計23件</p>	<p>専門家向け 計21件          1. 新垣理恵子、山田安希子、林良夫、江口洋、三田村さやか、堀田英美香、三田村佳典、石丸直澄: シェーグレン症候群モデルマウスを利用したレバミピド点眼投与による病態抑制機序の解明 第101回日本病理学会 2012年4月 東京          2. 石丸直澄、山田安希子、新垣理恵子、林良夫: 自己免疫疾患におけるCCR7を介した制御性T細胞の維持機構 第101回日本病理学会 2012年4月 東京          3. 大浦律子、新垣理恵子、山田安希子、林良夫、石丸直澄: Fas 分子を介したマクロファージによる末梢 T細胞の維持機構 第101回日本病理学会 2012年4月 東京          4. 山田安希子、新垣理恵子、林良夫、石丸直澄: シェーグレン症候群における制御性T細胞の役割 第101回日本病理学会 2012年4月 東京          5. 青田桂子、茂木勝美、桃田幸弘、石丸直澄、東雅之: シェーグレン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- 第66回日本口腔科学会 学術総会 2012年5月          6. 岩浅亮彦、新垣理恵子、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄: シェーグレン症候群発症機序におけるアロマトーゼの役割 第31回分子病理学研究会 2012年7月 岐阜          7. 石丸直澄: シェーグレン症候群の発症機序と臨床応用研究 第23回日本臨床口腔病理学会 2012年8月 東京          8. 近藤智之、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄: 口蓋に生じた悪性リンパ腫の2症例 第23回日本臨床口腔病理学会 2012年8月 東京          9. 新垣理恵子、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄: エストロゲン欠乏によって増悪されるシェーグレン症候群病態へのTh17細胞の関与 第54回日本歯科基礎医学会 2012年9月 郡山          10. 山田安希子、新垣理恵子、黒澤実愛、近藤智之、工藤保誠、石丸直澄: シェーグレン症候群における制御性T細胞の役割 第21回日本シェーグレン症候群学会 2012年9月 京都          11. 四釜洋介、石丸直澄、李勤凱、坂東由記子、安藝菜奈子、船木真理: 遊離脂肪酸の内因性リガンドとしての唾液腺上皮細胞に対する影響: シェーグレン症候群との関連性 第21回日本シェーグレン症候群学会 2012年9月 京都          12. 工藤保誠、常松貴明、近藤智之、石丸直澄、高田隆: 染色体パッセンジャータンパクである Borealin は APC/C-Cdh1 ユビキチンリガーゼ複合体により制御される 第71回日本癌学会総会 2012年9月 札</p>

様式19 別紙1

	<p>幌</p> <p>13. 石丸直澄:自己免疫疾患の発症機序解明に向けた包括的研究 先端歯学スクール教育講演 2012年9月 三浦</p> <p>14. 永井宏和、藤澤健司、高丸菜都美、内田大亮、玉谷哲也、大江剛、石丸直澄、宮本洋二:頬部に生じた粘液腫の一例 第23回日本口腔外科学会 2012年10月</p> <p>15. Akihiko Iwasa, Rieko Arakaki, Akiko Yamada, Eiji Tanaka, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru : The dysfunction of the aromatase worsens the pathogenesis of Sjogren's syndrome. 第41回日本免疫学会総会 2012年12月 神戸</p> <p>16. Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Mie Kurosawa, Tomoyuki Kondo, Yasusei Kudo, Yoshio Hayashi and Naozumi Ishimaru : Functional defect of Foxp3+Treg cells in Sjogren's syndrome. 第41回日本免疫学会総会 2012年12月 神戸</p> <p>17. Mie Kurosawa, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Tomoyuki Kondo, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru : Analysis of infiltrating immune cells in the target tissues of murine models for Sjogren's syndrome. 第41回日本免疫学会総会 2012年12月 神戸</p> <p>18. Rieko Arakaki, Hiroshi Eguchi, Akiko Yamada, Yasusei Kudo, Yoshinori Mitamura, Yoshio Hayashi and Naozumi Ishimaru : An Effective Therapy of Ocular Lesions in a Murine Model for Sjogren's Syndrome by Eye Drop Administration of Rebamipide. 第41回日本免疫学会総会 2012年12月 神戸</p> <p>19. Naozumi Ishimaru Molecular Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. JADR, Symposium 2012年12月 新潟</p> <p>20. 石丸直澄:口腔がんの病理 教育講演 徳島県歯科医師会 2013年1月</p> <p>21. Naozumi Ishimaru: Molecular Pathogenesis of Sjögren's Syndrome, The 2<sup>nd</sup> Immunology Symposium of The University of Tokushima 2013年2月 徳島(学会主催)</p> <p>一般向け 計2件</p> <p>1. 石丸直澄:口の病気 脇町高校 公開授業 2012年12月 徳島</p> <p>2. 石丸直澄:口腔の基本構造と口の病気 徳島県吉野川市保健所 教育講演会 2012年3月 吉野川市</p>
<p>図書</p> <p>計0件</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 <a href="http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/html/">http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/html/</a></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 2012年11月3日 徳島大学(約30名参加)</p> <p>2. 高校生大学訪問公開授業 2012年12月 徳島大学(約25名参加)</p> <p>3. 石丸直澄:口腔の基本構造と口の病気 徳島県吉野川市保健所講演会 2012年3月 吉野川市(約50名参加)</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計1件</p>	<p>朝日新聞 2012年11月4日掲載 患者を生きる「免疫と病気 ピリピリの正体 情報編 対症療法で不快感軽減」</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す

## 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	41,310,000	40,000,000	23,690,000	
間接経費	31,500,000	12,393,000	12,000,000	7,107,000	
合計	136,500,000	53,703,000	52,000,000	30,797,000	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	0	40,000,000	0	40,000,000	40,000,000	0	0
間接経費	0	12,000,000	0	12,000,000	12,000,000	0	0
合計	0	52,000,000	0	52,000,000	52,000,000	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	28,921,672	実験動物、実験試薬、備品等
旅費	1,888,756	学会旅費
謝金・人件費等	7,066,488	教務補佐員人件費等
その他	2,123,084	論文掲載料等
直接経費計	40,000,000	
間接経費計	12,000,000	
合計	52,000,000	

## 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
ECセルアナライ ザー	SONY(株)	1	11,151,000	11,151,000	2012/10/11	徳島大学
セルソーター	JSAN JR Swift DSJ-130	1	11,466,000	11,466,000	2013/3/15	徳島大学
CoolMateサンプル 冷却装置	DSJ-CoM02	1	504,000	504,000	2013/3/15	徳島大学