

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成25年 3月 1日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 大分大学医学部微生物学講座
 職名 准教授
 研究代表者 伊波 英克
 勤務先所在地 〒879-5593
 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
 電話番号 097-586-6224
 ファックス番号 097-586-5712
 E-メール hiha@oita-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 12022)

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 自然免疫亢進による心機能異常を呈する新規病態モデル Tax1bp1-KO マウスの分子生物学的な発症機序解明				
2. 共同研究目的	申請者が作成した Tax1bp1-KO マウスは TLRシグナルなどの自然免疫制御の不全により心弁膜症と若年時突然死を誘発する(EMBO J, 2008)。cDNA アレイ、病理組織染色、心電図・心エコーなどの各種解析で得られた結果を、細胞レベルで分子生物学的に解釈するため、貴大学生体調節研究所分子細胞制御分野・徳永文稔教授と共同で、特に NF-κB の恒常的活性化について解析を進めたい。				
3. 共同研究期間	平成 24年 4月 1日 ~ 平成 25年 3月 31日				
4. 共同研究組織					
	氏名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者)	伊波 英克	49	医学部微生物学講座	准教授	実験全体のデザイン、共同研究者との連絡協議
(分担研究者)	中野聡子	35	同上	医局員	マウス各組織の調製と遺伝子発現解析 同組織の生化学的解析
	池辺詠美	28	同上	研究支援者	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	分子細胞制御分野	氏名	徳永文稔	

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

既出の論文(EMBOJ,2008)にて Tax1bp1 による、自然免疫活性化因子(TRAF6,RIP1)の脱ユビキチル化活性は報告した。今回はこれらの分子シグナルの下流にあり NF- κ B 活性制御の本体である、IKK 複合体の活性制御に必須である NEMO の直鎖状ユビキチル化について、Tax1bp1 遺伝子を欠損したマウスの白血球内部でどのように変化しているか、月齢の異なるマウスの白血球を調製し(加齢とともに炎症は亢進する)、各種抗体を用いて解析する。また NEMO の直鎖型ユビキチル化に関与する HOIL-1L/LUBAC/SHARPIN の活性に Tax1bp1 がどのような影響を及ぼすかについて、免疫共沈降反応やレポーターアッセイなどにより詳細に解析する。

7. 共同研究の成果

徳永研ではこちらから送付した研究材料を用いて、Tax1bp1 とその活性パートナーである A20 の機能解析結果を論文発表した(EMBO J, 2012)。

大分大学側は、個体レベルの Tax1bp1 ノックアウトマウスの病態解析を進め、同個体が発症する心弁膜症が通常では無害な常在細菌によるものであることを、抗菌薬投与試験及び MyD88 との交配によるダブルノックアウトマウスの作成により確認した。この研究成果は投稿中である。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF- κ B regulation.
Tokunaga F, Nishimasu H, Ishitani R, Goto E, Noguchi T, Mio K, Kamei K, Ma A, Iwai K, Nureki O.
EMBO J. 2012 Oct 3;31(19):3856-70