

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 4月 8日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東北大学大学院生命科学研究科
 職名 教授
 研究代表者 牟田 達史
 勤務先所在地 〒980-8578
 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3
 電話番号 022-795-6709
 ファックス番号 022-795-6709
 E-メール tmuta@biology.tohoku.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 12024)

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」 NF-κB 制御の分子機構とその破綻による炎症性疾患発症機序の解明			
2. 共同研究目的	慢性炎症が生活習慣病を惹起することが明らかになりつつある。本研究では、炎症応答において中心的な役割を果たす転写因子 Nuclear Factor (NF)-κB の活性化及び活性制御の分子機構とその破綻による病態について、遺伝子改変マウスを活用し、解析する。			
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) 牟田 達史	49	大学院 生命科学研究科	教授	企画・総括
(分担研究者) 丸山 貴司	33	同上	助教	実験の実行
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
			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

共同研究担当教員の徳永博士は、近年、ユビキチンリガーゼ複合体(LUBAC)が、ユビキチンの N 末端を介した直鎖状ポリユビキチン鎖を生成することを同定し、その NF- κ B 活性化における重要性を明らかにした。一方、申請代表者らは、炎症刺激に伴って発現誘導され、活性化した NF- κ B に核内で結合してその標的遺伝子を制御する核内 I κ B ファミリータンパク質 I κ B- ζ を発見し、その炎症応答における生理的意義を解明している。

興味深いことに、LUBAC の構成要素の一つである SHARPIN の自然突然変異マウスや I κ B- ζ 遺伝子破壊マウスは、共に慢性炎症を自然発症する。本研究では、両者が共同して、NF- κ B の活性化及び活性制御の分子機構とその破綻による慢性炎症疾患の発症機序の解析を進めることによって、種々の慢性炎症疾患の病因解明を図るものである。

7. 共同研究の成果

申請者らは、I κ B- ζ 欠損マウスが自然発症する慢性炎症について解析を進めた。この炎症が腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) に依存しないこと、リンパ球の存在が必須であり、涙腺にリンパ球浸潤を伴うヒトのシェーグレン症候群に酷似した自己免疫疾患であることを明らかにした。さらに病因となる細胞種・組織の特定を進めたところ、リンパ球を含む造血細胞ではなく、上皮細胞における I κ B- ζ の欠損が慢性炎症の原因であることが明らかになった。また、I κ B- ζ 欠損涙腺上皮細胞では、アポトーシスが亢進しており、ケラチノサイトを用いた *in vitro* の実験で、I κ B- ζ の強制発現は、アポトーシス抵抗性を賦与できることが明らかになった。さらに、カスパーゼ阻害剤を眼底静脈に投与したところ、アポトーシス細胞の減少と炎症の顕著な軽減が認められ、上皮細胞における I κ B- ζ 欠損によるアポトーシス亢進が、慢性炎症の原因であることが示された。本成果は、シェーグレン症候群などの組織特異的自己免疫疾患の発症機序の解明とその治療へ向けた取り組みに新たな視点をもたらすと考えられる。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

該当なし。