

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26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 助教
研究代表者 丸山 貴司
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 022-795-6701
ファックス番号 022-795-6701
E-メール tmaru@life.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. 共同研究課題名	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 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 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) 丸山 貴司	34	大学院 生命科学研究科	助教	企画・総括および実験の実行
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

平成 25 年 9 月に研究代表者であった牟田達史教授が急逝したため、平成 25 年 10 月より研究分担者であった丸山が研究代表者へと交替したが、この間下記の研究を進めた。

昨年度、申請者が所属する講座において、I κ B- ζ 欠損マウスがシェーグレン症候群を自然発症する事が報告された。その原因については、涙腺上皮細胞の細胞死(アポトーシス)が更新するためである。

申請者は、T リンパ球における I κ B- ζ の役割についても明らかとするため、T リンパ球特異的 I κ B- ζ 欠損マウスの解析を行った。本マウスにおいて、幼若期(3 週齢)から末梢リンパ組織における T リンパ球の活性化が認められた。また、I κ B- ζ 欠損 T リンパ球は、炎症性サイトカイン Interferon- γ を強く産生している事が明らかとなってきており、T リンパ球を介した免疫恒常性維持機構に、I κ B- ζ が重要な役割を担う事が示唆された。さらに、T リンパ球における I κ B- ζ の発現については、免疫恒常性維持に必須のサイトカイン Transforming Growth factor (TGF) により誘導される事も明らかとなってきた。

T リンパ球特異的 I κ B- ζ 欠損マウスを長期間(半年以上)飼育すると、一定の割合で、脾臓の巨大化や各種臓器へのリンパ球の浸潤といった、免疫恒常性の破綻が認められた。しかし、眼裂周囲に特徴的な炎症や抗核抗体の上昇といったシェーグレン症候群様の病態を呈していない事も明らかとなって来た。つまり、T リンパ球における I κ B- ζ の発現を調整する事で、種々の慢性炎症疾患を制御する鍵となりうる事が推察される。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

該当なし。