

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30日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
職 名 准教授
研究代表者 鎌田 英明
勤務先所在地 〒734-8553
広島市南区霞1-2-3
電 話 番 号 082-257-5138
ファックス番号 082-257-5136
E - メ ー ル hkamata@hiroshima-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:12028)

1. 共同研究課題名	ストレス応答シグナルにおけるポリユビキチン鎖形成の役割			
2. 共同研究目的	酸化ストレスに応答したNF- κ Bの活性化におけるポリユビキチン鎖形成の分子機構と炎症応答における意義の解明			
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
(申請代表者) 鎌田英明	52	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授	本研究全般
(分担研究者)				
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

TNF α などの炎症性サイトカインは、IKK β キナーゼによるリン酸化を介して阻害タンパク質 I κ B を分解し、NF- κ B を活性化する。これに対して UV 照射や酸化ストレスの発生はリン酸化非依存性に I κ B を分解して NF- κ B を活性化する。我々は、リン酸化を介した NF- κ B 活性化と、リン酸化非依存性の NF- κ B 活性化系を識別して解析できる遺伝子改変マウスを作製した。このマウスから細胞を取得し、二つの NF- κ B 活性化機構でポリユビキチン鎖形成がどのように形成され、それぞれどのような役割を担うのかを解析する。とくに NF- κ B の活性化機構には直鎖状ポリユビキチン鎖を形成する LUBAC が重要な役割をになう。NF- κ B の活性化は厳密に制御されており、酸化ストレスやポリユビキチン鎖形成の制御異常に伴う持続的な NF- κ B 活性化は、慢性炎症を基盤とするさまざまな疾患に参与する。このような疾患には非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の発症に NF- κ B の制御異常が連関すると考えられた。本研究ではポリユビキチン鎖の制御系と炎症応答と疾患との連関を解明することを目的として、NF- κ B の活性制御機構を解析するとともに、NASH 発症とポリユビキチン鎖形成機構との連関についての解析を行った。

7. 共同研究の成果

ポリユビキチン鎖形成と NF- κ B 活性化と炎症応答・組織障害・疾患との連関を解析するためにマウスを用いたモデル実験系で解析を行った。肝細胞内において IKK β キナーゼが核内に局在するものと、細胞質に局在する遺伝子改変マウスをそれぞれ作製して LPS 投与やコンカナバリン A やアセトアミノフェン投与等による肝障害を解析したところ、核内の IKK β キナーゼはアセトアミノフェンによる肝障害を増悪化することが確認され、この時の NF- κ B の活性化は炎症性サイトカインに応答したユビキチン鎖形成とは異なる経路で駆動されることが判明した。さらにメチオニン・コリン欠乏食や高脂肪食によるモデル実験系で NASH や肝臓の炎症応答にともなう LUBAC の挙動を解析したところ、NASH 発症にともない肝組織内で LUBAC 構成タンパク Sharpin の発現低下を認めた。ポリユビキチン鎖形成異常による NF- κ B の制御機構の破綻が炎症の増悪化を引き起こして NASH 発症に参与する可能性が考えられた。さらに NF- κ B の活性制御には A20 などのポリユビキチン鎖関連タンパクが抑制的に機能するが、この系の他にも NF- κ B 構成タンパクが IKK β キナーゼの活性を抑制することを見いだした。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

LUBAC formation is impaired in the livers of non-alcoholic steatohepatitis rodent model mice. Yasuka Matsunaga; Yusuke Nakatsu; Toshiaki Fukushima; Hirofumi Okubo; Misaki Iwashita; Hideyuki Sakoda; Midori Fujishiro; Akifumi Kushiyama; Shin-ichiro Takahashi; Yoshihiro Tsuchiya; Hideaki Kamata; Fuminori Tokunaga; Kazuhiro Iwai; Tomoichiro Asano. PLOS ONE(投稿中)