

課題番号: **LS036**
助成額: 155 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

シグナルの新たな作動原理とその異常による炎症・自己免疫疾患 発症メカニズムの解明

松沢 厚 東京大学大学院薬学系研究科 特任准教授
Atsushi Matsuzawa



専門分野

免疫・ストレス情
報伝達機構

キーワード

免疫学・細胞内情報伝達／分子生物学／生化学／アル
ルギー・免疫関連疾患／シグナル複合体／蛋白質修飾

WEB ページ

[http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/previous/
saientan-matsuzawa.html](http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/previous/saientan-matsuzawa.html)

研究背景

病原体の排除には適切な免疫・炎症応答は必要であるが、この応答の異常が花粉症、喘息、さらに癌、動脈硬化、アルツハイマー病の原因となることが分かってきた。従って、過剰な免疫・炎症応答のみを抑制・制御することが、国民病としての花粉症や生活習慣病の治療に不可欠だが、現在そのような治療薬は見出されていない。

研究の目的

本研究では、過剰な炎症のみを抑制でき、副作用が軽減された、新しいタイプの免疫・炎症抑制薬の開発を目指している。そのために、独自の研究手法を用いて、免疫に関わる多様な分子の複合体の中での正しい機能を明らかにすることで、免疫・炎症の異常によって起こる免疫疾患や癌に対する新たな治療ターゲットを発見する。

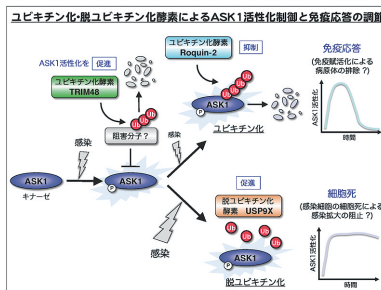
実績

代表論文: Science Signaling, 7, ra8, (2014)
受賞: 長瀬研究振興賞、長瀬科学技術振興財団(2012 年 4 月)
特記事項: マイナビニュース「東大、シグナル伝達分子 ASK1 の分解を促進するタンパク質「Roquin-2」を発見」(2014 年 1 月 23 日)

研究成果

シグナル複合体を基点としたユビキチン化・脱ユビキチン化酵素によるキナーゼの新たな制御システムの解明

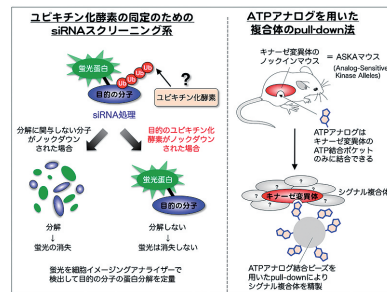
感染に应答して活性化される ASK1 キナーゼは、おそらく感染の程度に応じて、ASK1 複合体の構成因子である幾つかのユビキチン化・脱ユビキチン化酵素によって厳密に制御されている。このようにシグナル複合体を基点として、免疫応答が調節される新たな仕組みを解明した。



多様なユビキチン化関連酵素のキナーゼ制御による多彩な免疫応答の誘導

シグナル複合体の構成因子の網羅的な同定法の確立と実際の同定・機能解析

様々な分子に汎用できる、蛍光イメージングを用いたユビキチン化酵素同定のための siRNA スクリーニング系や、特別な ATP アナログが結合できるキナーゼ変異体のノックインマウス(ASKA マウス)を用いたケミカルハイオロジー的手法によるシグナル複合体の pull-down 法を確立した。実際に、様々な複合体構成因子を同定し、幾つかの分子が免疫機能の制御に必要であり、免疫疾患の創薬標的としての重要性を明らかにした。



シグナル複合体構成因子の同定法

2020 年の 応用展開

本研究の独自の手法で同定された、免疫シグナルに関わる多様な分子は、これまで免疫シグナル分子としては見出されていない、全く新しいタイプのユニークな免疫疾患治療標的

分子であり、従来とは異なる、副作用が軽減された治療薬が開発できる可能性がある。さらに、免疫シグナルの新たな制御メカニズムの解明にも繋がる。