

研究成果報告書

免疫細胞の低酸素応答システムを標的とした
新たな抗炎症療法の開発

17591035

平成 17 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成 19 年 4 月

研究代表者 牧野 雄一
旭川医科大学医学部 特任講師

<はしがき>

生体内外の環境の酸素濃度には大きなグラジエントが存在する。リンパ球などの免疫細胞は、生体内を広く移動し、極端な酸素環境の変動に曝される。かかる細胞にとって、環境酸素濃度の変化に適応することは、細胞機能を維持するうえで重要である。低酸素により活性化される転写因子 Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) は、細胞の低酸素適応に重要な多くの遺伝子の発現を転写レベルで制御する。申請者らは、低酸素下の T 細胞において HIF-1 α が T 細胞受容体などを介した細胞活性化刺激依存性に発現し、炎症巣局所での T 細胞の寿命の制御に関わっていることを明らかにした。すなわち、HIF-1 α による細胞内シグナルが、活性型リンパ球の細胞機能、局所の免疫応答の制御に重要な役割を果たしている可能性を示した。本研究は、リンパ球における HIF-1 α 発現制御の分子機構を明確にすると共に、リンパ球機能制御、免疫応答制御における HIF-1 α および低酸素シグナルの役割を明らかにし、低酸素シグナル伝達システムを標的とする新たな免疫制御法開発をめざして行われた。

研究組織

研究代表者: 牧野雄一 (旭川医科大学医学部 特任講師)

(研究協力者: 岡本健作)

交付決定額(配分額)

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	1,800,000	0	1,800,000
平成 18 年度	1,700,000	0	1,700,000
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究発表

1. 学会誌等

1) TCR-engagement increases HIF-1 α protein synthesis via rapamycin-sensitive pathway under hypoxic conditions in human peripheral T cells
Hiroshi Nakamura, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Lorenz Poellinger, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto, and Hirotohi Tanaka
J. Immunol., 174: 7592-7599 (2005)

2) Physiological activation of hypoxia-inducible factor-1 in human skeletal muscle
Helene Ameln, Thomas Gustafsson, Carl Johan Sundberg, Lorenz Poellinger, Eva Jansson, and Yuichi Makino
FASEB J., 19: 1009-1011 (2005)

3) Transcriptional upregulation of IPAS gene expression by HIF-1: a negative feedback regulatory circuit in HIF-1-mediated signaling in hypoxic cells.
Yuichi Makino, Rie Uenishi, Kensaku Okamoto, Osamu Hosono, Hirotohi Tanaka, Lorenz Poellinger, Masakazu Haneda, and Chikao Morimoto
J. Biol. Chem, in press

2.学会発表

1) 第 28 回日本分子生物学会年会 (2005)

HIF-1 機能抑制分子 IPAS 遺伝子の転写制御機構
牧野 雄一, Lorenz Poellinger, 森本 幾夫

2) Keystone symposia on Hypoxia and Development, Physiology and Disease (2006)
HIF-1 activates IPAS gene transcription: an important role of HIF-1 in negative feedback regulation of hypoxic signaling.
Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Lorenz Poellinger, and Chikao Morimoto

3) The ASCI/AAP Joint Meeting (2006)

Negative regulation of the hypoxia-inducible factors and angiogenesis by IPAS
Yuichi Makino, Rie Uenishi, Osamu Hosono and Chikao Morimoto

4) 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2006)

血管新生抑制分子 IPAS の発現制御機構
牧野雄一、森本幾夫

5) 第 4 回がんとハイポキシア研究会 (2006)

低酸素依存性選択的スプライシングに関わる RNA 結合タンパクの同定
牧野雄一、羽田勝計

6) 第 65 回日本癌学会総会 (2006)

低酸素依存性選択的スプライシングに関わる RNA 結合タンパクの同定
牧野雄一、羽田勝計

3.出版物等

1) 低酸素シグナルによる末梢での T 細胞の制御

牧野雄一、森本幾夫、田中廣壽、臨床免疫 43:92-96, (2005)

研究成果による工業所有権の出願・取得

なし

研究成果:(別刷添付)