

様式 F-7-1

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（令和元年度）

所属研究機関名称	奈良先端科学技術大学院大学		機関番号	14603
研究代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	助教		
	氏名	鳥山 真奈美		

1. 研究種目名 若手研究

2. 課題番号 19K17797

3. 研究課題名 皮膚恒常性維持における一次纖毛の機能解析

4. 補助事業期間 令和元年度～令和2年度

5. 研究実績の概要

本研究は、細胞外シグナルを受容する「アンテナ」として機能する一次纖毛による、表皮樹状細胞（DC）での増殖促進制御機構を解明し、ヒト表皮の恒常性維持機構を理解することを目的としている。当研究を始めるまでに、申請者はヒトDCの一次纖毛が細胞成熟に応じて減少すること、またアトピー性皮膚炎（AD）の病変部において、一次纖毛をもつ未成熟DCが健康組織と比較して顕著に増加していることを見出していた。しかし、DCの成熟や増殖を制御する分子機構は明らかでないため、当該年度は一次纖毛を介した増殖シグナルの同定を試みた。

血小板由来成長因子受容体PDGFRalphaは一次纖毛に強く局在するチロシンキナーゼ型受容体であり、細胞の増殖を強く誘導する。初代DCをPDGFRalphaのリガンドであるPDGF-AAのみで刺激しても細胞増殖は有意に促進されなかったが、一次纖毛の形成を促進するGM-CSFと共に刺激すると、細胞増殖能が相乗的に促進された。また、この相乗的な増殖促進効果は、一次纖毛の形成を阻害するsiRNAであるsiIFT88の事前処理によりキャンセルされた。このことから、一次纖毛上のPDGFRalphaはDCの増殖を制御することが示唆された。

更にPDGFRalphaシグナルの強弱がアレルギー抗原の有無により変化するのか検討するために、ADをはじめとするアレルギーを誘発することで知られるダニ抗原と、免疫賦活物質（アジュバント）で初代DCや表皮を構成するケラチノサイト細胞を刺激し、PDGFRalpha、PDGF-A発現量の変化を解析した。しかし、どの刺激物質を投与してもPDGFRalphaの発現量は変化しなかった。このことより、PDGFRalphaそのものの発現量の変化ではなく、一次纖毛の形成がDCの増殖制御に関わる可能性が示唆された。

6. キーワード

一次纖毛 シグナル伝達 皮膚疾患

7. 現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

理由

当初予定していた研究実験に加え、さらに追加の実験を行うことができた。本成果をまとめてBioRxivに論文を公開した。ただし、公開論文に研究成果をさらに追加し、他の雑誌への投稿も並行して行っているため、引き続き研究を行っているところである。

8. 今後の研究の推進方策

皮膚疾患における一次纖毛の生理的役割をより詳細に解明するために、樹状細胞由来一次纖毛構成分子の同定を試みている。本解析を終了し、学術論文（査読あり）として雑誌投稿を目指すとともに、査読後、要求される実験を遂行する。

9. 次年度使用が生じた理由と使用計画

次年度使用額が無いため、記入しない。

10. 研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toriyama Manami、Rizaldy Defri、Nakamura Motoki、Fujita Fumitaka、Okada Fumihiro、Morita Akimichi、Ishii Ken J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Immunological role of primary cilia of dendritic cells in human skin disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1101/2020.02.04.933333	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

11. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 免疫関連細胞の一次纖毛の調整方法および調整剤、並びに、試験試料の評価方法【TRPM4チャネル】	発明者 鳥山真奈美 他5名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-204143	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 免疫関連細胞の一次纖毛の調整方法及び調整剤、並びに、試験試料の評価方法【サイトカイン】	発明者 鳥山真奈美 他8名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-204142	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 T細胞性リンパ腫の指標の検出方法、及びその利用	発明者 鳥山真奈美 他4名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-45564	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

1 2 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

1 4 . 備考

-