

## 研究拠点形成事業 平成26年度 実施計画書

A. 先端拠点形成型

### 1. 拠点機関

日本側拠点機関：	東京大学大学院農学生命科学研究科
(スウェーデン) 拠点機関：	カロリンスカ研究所
(スペイン)拠点 機関：	カハール研究所
(アメリカ合衆 国)拠点機関：	チューレーン大学

### 2. 研究交流課題名

(和文)：高齢化時代に克服すべき疾病の予防法開発に向けた新しい分子基盤の構築

(交流分野：基礎／探索医学)

(英文)：New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities

(交流分野：Basic/translational medicine)

研究交流課題に係るホームページ：\_

<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/shingroup/index.html>

### 3. 採用期間

平成24年4月1日 ～ 平成29年3月31日

(3年度目)

### 4. 実施体制

#### 日本側実施組織

拠点機関：東京大学大学院農学生命科学研究科

実施組織代表者(所属部局・職・氏名)：東京大学大学院農学生命科学研究科・研究科長・  
古谷 研

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授・  
高橋 伸一郎

協力機関：広島大学・独立行政法人理化学研究所・日本医科大学・明治大学・

首都大学東京・京都大学・慶応大学・東京都医学総合研究所・鳥取大学

事務組織：東京大学農学系総務課

**相手国側実施組織**（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

（１） 国名：スウェーデン

拠点機関：（英文） Karolinska Institute

（和文） カロリンスカ研究所

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology・Leonard GIRNITA

協力機関：（英文） なし

（和文） なし

経費負担区分（A型）：パターン1

（２） 国名：スペイン

拠点機関：（英文） Cajal Institute, The Spanish Research Council

（和文） スペイン国立研究所、カハール研究所

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Neuroendocrinology・Professor・Ignacio TORRES-ALEMAN

協力機関：（英文） なし

（和文） なし

経費負担区分（A型）：パターン1

（３） 国名：アメリカ合衆国

拠点機関：（英文） Tulane University

（和文） チューレーン大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） School of Medicine・Research Assistant Professor・Yusuke HIGASHI

協力機関：（英文） University of Michigan

（和文） ミシガン大学

経費負担区分（A型）：パターン1

## 5. 全期間を通じた研究交流目標

高齢化時代への突入により、健康年齢の延伸を目標とした研究の重要性はますます高まっている。このような研究の代表的な対象疾患として、ヒトでの死亡率第一位の**悪性腫瘍**や、加齢と共に発症率が上昇する**脳神経疾患**、生活習慣病に位置づけられる**循環器系疾患**や**糖尿病**などを挙げることができる。**インスリン様成長因子（IGF）**は、広範な細胞の増殖誘導や細胞死の抑制、細胞遊走などを促進することが知られており、この活性が**過剰**になると細胞の癌化や浸潤が起こって**悪性腫瘍化**する。逆に**不足**すると神経細胞や血管平滑筋

細胞の細胞死が起こり、神経変性疾患や動脈硬化が進行することが報告されている。一方、インスリンは脂肪細胞・筋肉、肝臓などに働いて糖・脂質同化を促進し、この活性が不足するとインスリン抵抗性を発生、II型糖尿病の主因となることは広く知られている。このように IGF やインスリンの生理活性の過剰な修飾は高齢化時代に克服すべき疾病の原因となっているにも関わらず、その発症の分子機構の多くは不明である。本研究に参加する研究者は、これまで、それぞれの疾病モデル細胞・動物を用いた研究で、IGF やインスリンのシグナル伝達の修飾機構について研究を進めてきた。本研究ではこの研究の交流をはかり、それぞれの特徴あるモデル細胞・動物を用いて、新しい観点からインスリン様シグナルの修飾機構を明らかにし、それぞれの疾病について、これまで明らかにされていない発症の分子機構を提示することを目的としている。

## 6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

昨年度の8月には、我々日本の研究拠点の研究者が10人、スペインの拠点の研究者が1人、スウェーデンの研究拠点の研究者7人がカロリンスカ研究所に集結し、第二回セミナーを開催した。その他にも、イタリアやアメリカ、カロリンスカ研究所などから、当該研究拠点に関連の深い領域で第一人者の研究者を招待して発表を依頼した。このセミナーでは、参加者がこれまでの研究成果を発表し、さらにこれからの研究交流の方法の詳細を話し合った。6月には、サンフランシスコで行われたアメリカ内分泌学会に2人、名古屋で行われた細胞生物学会に3人、10月にはイタリアで開催されたユビキチン関連の専門学会に3人、また、12月には神戸で開かれた日本分子生物学会に5人、アメリカニューオーリンズで開かれたアメリカ細胞生物学会に2人派遣し、学会発表および情報収集を行った。特にニューオーリンズにおいては、アメリカの研究拠点機関であるチューレーン大学の東祐輔博士と研究打ち合わせを行った。

このように、昨年度はスウェーデンで8月にセミナーを開催することによって拠点研究機関の研究者が一同に会して、濃密なディスカッションを行うことができた。また、これまでの研究成果で、IRS 結合タンパク質や受容体結合タンパク質として多くのタンパク質の単離に成功してきている。そこで、昨年度は、様々な学会や meeting に大学院生やポスドクを派遣して、その成果を発表した。さらに、それぞれの学会においては、単離されてきたタンパク質の機能解明に必要な情報の収集に努めた。

このように若手研究者を中心とした順調な研究交流が進められている。また、学術的な面でも、IRS や受容体と結合する多くのタンパク質が単離されてきており、その機能も明らかになりつつある。これらの研究成果によって、新たな研究分野の基盤が構築されてきている。このように2年目の研究成果や研究交流は順調に推進され、目標が達成されている。

## 7. 平成26年度研究交流目標

・研究協力体制・若手育成

平成26年度も、分子同定チーム(東京)よりがん解析チーム(スウェーデン)に1名、脳神経系解析チーム(スペイン)に1名、血管系解析チーム(アメリカ)に1名の若手研究者を派遣し、一方これらのチームから若手研究員をそれぞれ受け入れ、互いの技術を相互移転し、研究計画を共同で推進する。10月には、各研究拠点の研究者がスペインのマドリッドに集結し、国際セミナーを行う。研究成果を発表し、今後の研究方針、研究交流方針の話し合いを行う。

・学術的観点

前年度までに行っていた、疾病モデル細胞・組織からの新規 IGF-I 受容体結合タンパク質(IGFRAP)、インスリン受容体(InsRAP)、IRS 結合タンパク質(IRSAP)の単離は、引き続き行う。H26 年度は、分子機能解析チームは、IGFRAP/InsRAP/IRSAP の部分欠損変異体を作製、HEK293 細胞などに発現させ、IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS との結合領域を決定する。次に HEK293 細胞などでの IGFRAP/InsRAP/IRSAP の過剰発現/発現抑制/結合領域の過剰発現(これにより互いのタンパク質の結合を抑制する)が IGF やインスリンのシグナル・生理活性(細胞増殖・細胞死抑制など)に及ぼす影響を調べる。また、各疾病モデルの解析チームのもとに若手研究者を派遣し、各モデル細胞・組織で遺伝子発現・発現抑制を行うツール(各種ウイルスを用いた遺伝子導入法など)を構築する。

**8. 平成26年度研究交流計画状況**

**8-1 共同研究**

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-1	研究開始年度	平成24年度	研究終了年度	平成28年度
研究課題名	(和文) 高齢化時代に克服すべき疾病の予防法開発に向けた新しい分子基盤の構築 (英文) New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授 (英文) Shin-Ichiro TAKAHASHI・Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo・Associate Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) 1) Leonard GIRNITA・Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology 2) Ignacio TORRES-ALEMAN・Neuroendocrinology, Cajal Institute The Spanish Research Council・Professor 3) Yusuke HIGASHI・School of Medicine, Tulane University・Research Assistant Professor				

参加者数	日本側参加者数	8名
	(スウェーデン)側参加者数	1名
	(スペイン)側参加者数	1名
	(アメリカ合衆国)側参加者数	1名
26年度の 研究交流活動 計画	<p>スウェーデンのGirnita博士のもとに柴野卓志氏を1ヶ月派遣し、本研究室で単離したIGF-I受容体結合タンパク質、IRS結合タンパク質をがん細胞に過剰発現または発現抑制して、その機能解明を行う。スペインのTorres-Aleman博士のもとに米山鷹介博士を約1ヶ月派遣し、一昨年度に単離したIRS-1結合タンパク質を過剰発現、発現抑制または結合抑制を行い、神経細胞におけるIRS結合タンパク質の機能の解明を試みる。アメリカ合衆国のTulane大学、東博士のもとに尾添淳文博士を約2ヶ月派遣し、動脈硬化のモデル動物においてIRS結合タンパク質を網羅的に単離する。またそれぞれの疾病チームからのポストドクを受け入れ、同定したタンパク質の結合領域の同定などを行う。また、6月のアメリカ合衆国の内分泌学会、10月にシンガポールで行われるGRS-IGF meeting、3月に行われるGordon Conferenceに分子同定チームが参加し、他の拠点形成代表者（東博士、Girnita博士、Torres-Aleman博士）とともにこれまでの研究の進捗状況について打ち合わせを行う。更に、スウェーデンおよびスペインのチームから、共同研究者の短期間の受入を予定している。</p>	
26年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>それぞれの研究拠点における疾病モデル動物からのIRS結合タンパク質、IGF-I受容体結合タンパク質の網羅的な単離は前年度から継続して行い、新たな結合タンパク質の同定が期待できる。さらに今年度はその結合タンパク質の機能解析を行う。それぞれの疾病モデル動物や細胞にこれらの結合タンパク質を過剰発現、発現抑制など行うことにより、それらの機能が解明されると期待される。これらの研究交流によって、それぞれの研究拠点の特徴あるモデル細胞・動物を用いて、新しい観点からインスリン様シグナルの修飾機構を明らかにし、それぞれの疾病について、これまで明らかにされていない発症の分子機構を提示することが可能となる。</p>	

## 8-2 セミナー

—実施するセミナーごとに作成してください。—

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「高齢化時代に克服すべき疾病の予防法開発に向けた新しい分子基盤の構築」 (英文) JSPS Core-to-Core Program “New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities “
開催期間	平成26年10月初旬日 ~ 平成26年10月初旬日 (7日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) スペイン、マドリード、スペイン王立カハール研究所 (英文) Spain, Madrid, Cajal Institute, The Spanish Research Council.
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 高橋伸一郎、東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授 (英文) Shin-Ichiro TAKAHASHI, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo, Associate Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	(英文) Neuroendocrinology・Professor・Ignacio TORRES-ALEMAN

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (スペイン)	
	A.	B.
日本 〈人／人日〉	10 / 100	0
スウェーデン 〈人／人日〉	3 / 30	0
スペイン 〈人／人日〉	3 / 10	5
アメリカ合衆国 〈人／人日〉	3 / 30	0
合計 〈人／人日〉	19 / 170	5
参加者数		

A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

セミナー開催の目的	疾患モデルチームのコーディネーターの一部を集合させ、研究成果を発表しあうことにより、研究の進捗状況を互いに把握する。更に、この研究に関連しているスペインなどヨーロッパの研究者を招聘し、情報を交換する。これによって、新しい観点を導入すると同時に、効率よい成果の取得を目指す。		
期待される成果	疾患動物モデルで動物を用いた研究で、IGF やインスリンの生理活性が抑制／増強されるために起こる疾患分子の普遍性、特異性について議論する。更に、インスリン様活性を指標とした研究者を招聘し講演をしてもらい、我々の研究に新しい観点、方法論を導入する。		
セミナーの運営組織	スペインの研究拠点代表者である Torres-Alemann 博士を代表者とし、スペインの拠点機関の研究者で運営する。		
開催経費 分担内容 と概算額	日本側	内容	金額
		外国旅費	3,500,000 円 <sup>1)</sup>
		その他経費	100,000 円
		消費税	280,000 円
		合計	3,880,000 円
	(スウェーデン) 側	内容 外国旅費	
	(スペイン) 側	内容 国内旅費 その他の経費	
	(アメリカ合衆国) 側	内容 外国旅費	

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

なし

## 9. 平成26年度研究交流計画総人数・人日数

### 9-1 相手国との交流計画

派遣先 派遣	日本 〈人/人日〉	スウェーデン 〈人/人日〉	スペイン 〈人/人日〉	アメリカ合衆国 〈人/人日〉	シンガポール (第三国) 〈人/人日〉	合計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		1/30 ( )	11/130 ( )	1/60 ( )	7/42 ( )	20/262 ( 0/0 )
スウェーデン 〈人/人日〉	( 1/30 )		( 3/30 )	( )	( 2/12 )	0/0 ( 6/72 )
スペイン 〈人/人日〉	( 1/30 )	( )			( 1/6 )	0/0 ( 2/36 )
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	( 1/30 )	( )	( 3/30 )		( 2/12 )	0/0 ( 6/72 )
シンガポール (第三国) 〈人/人日〉	( )	( )				0/0 ( 0/0 )
合計 〈人/人日〉	0/0 ( 3/90 )	1/30 ( 0/0 )	11/130 ( 6/60 )	1/60 ( 0/0 )	7/42 ( 5/30 )	20/262 ( 14/180 )

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。(合計欄は( )をのぞいた人数・人日数としてください。)

### 9-2 国内での交流計画

10/50 〈人/人日〉
--------------



10. 平成26年度経費使用見込み額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	660,000	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	10,800,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	3,076,000	
	その他の経費	600,000	
	外国旅費・謝金等に係る消費税	864,000	
	計	16,000,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,600,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		17,600,000	