

研究拠点形成事業 平成24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: 今後、開設の予定

3. 採用期間

平成24年4月1日 ~ 平成29年3月31日
(1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・
長澤 寛道

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

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

平成24年度から開始

7. 平成24年度研究交流目標

実験計画

疾病モデル細胞・組織において IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS と結合しているタンパク質 (IGFRAP、InsRAP、IRSAP) の精製・同定

各疾病モデルの解析チームで、それぞれの疾病モデル細胞・組織より IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS と結合しているタンパク質を共免疫沈降し、SDS-PAGE・ゲル染色により IGFRAP/InsRAP/IRSAP を可視化する。次に、このゲル片を LC-MS/MS 解析によって同定する。または、分子質量等から既知の結合タンパク質である可能性が考えられた場合はイムノブロット解析等でマッチングさせる。

研究協力体制・若手育成

分子同定チーム(東京)よりがん解析チーム(スウェーデン)、脳神経系解析チーム(スペイン)、血管系解析チーム(アメリカ)に若手研究者を1名ずつ派遣し、一方、これらのチームから若手研究員を1名ずつ受け入れ、互いの技術を相互移転し、上記の研究計画を共同で推進する。

学術的観点

東京近郊に各研究チームの代表者が集まり、国際セミナーを行う。このセミナーでそれぞれの拠点での実験結果について互いに議論するとともに、今後の研究交流体制について打ち合わせを行う。

8. 平成24年度研究交流計画状況

8-1 共同研究

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																																																												
交流予定人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">派遣先</th> <th style="text-align: center;">日本</th> <th style="text-align: center;">スウェーデン</th> <th style="text-align: center;">スペイン</th> <th style="text-align: center;">アメリカ合衆国</th> <th style="text-align: center;">ドイツ</th> <th style="text-align: center;">計</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">派遣元</th> <th style="text-align: center;"><人/人日></th> <th style="text-align: center;"><人/人日></th> <th style="text-align: center;"><人/人日></th> <th style="text-align: center;"><人/人日></th> <th style="text-align: center;"><人/人日></th> <th style="text-align: center;"><人/人日></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">日本 <人/人日></td> <td></td> <td style="text-align: center;">3/60</td> <td style="text-align: center;">3/60</td> <td style="text-align: center;">5/81</td> <td style="text-align: center;">10/70</td> <td style="text-align: center;">21/271</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">スウェーデン <人/人日></td> <td style="text-align: center;">(1/60)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">(6/42)</td> <td style="text-align: center;">(7/102)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">スペイン <人/人日></td> <td style="text-align: center;">(1/20)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">(2/14)</td> <td style="text-align: center;">(3/34)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">アメリカ合衆国 <人/人日></td> <td style="text-align: center;">(1/14)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0/0</td> <td style="text-align: center;">(1/14)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ドイツ <人/人日></td> <td style="text-align: center;">0/0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">0/0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">合計 <人/人日></td> <td style="text-align: center;">(3/94)</td> <td style="text-align: center;">3/60</td> <td style="text-align: center;">3/60</td> <td style="text-align: center;">5/81</td> <td style="text-align: center;">10/70 (8/56)</td> <td style="text-align: center;">21/271 (11/150)</td> </tr> </tbody> </table>					派遣先	日本	スウェーデン	スペイン	アメリカ合衆国	ドイツ	計	派遣元	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	日本 <人/人日>		3/60	3/60	5/81	10/70	21/271	スウェーデン <人/人日>	(1/60)				(6/42)	(7/102)	スペイン <人/人日>	(1/20)				(2/14)	(3/34)	アメリカ合衆国 <人/人日>	(1/14)				0/0	(1/14)	ドイツ <人/人日>	0/0					0/0	合計 <人/人日>	(3/94)	3/60	3/60	5/81	10/70 (8/56)	21/271 (11/150)
派遣先	日本	スウェーデン	スペイン	アメリカ合衆国	ドイツ	計																																																							
派遣元	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>																																																							
日本 <人/人日>		3/60	3/60	5/81	10/70	21/271																																																							
スウェーデン <人/人日>	(1/60)				(6/42)	(7/102)																																																							
スペイン <人/人日>	(1/20)				(2/14)	(3/34)																																																							
アメリカ合衆国 <人/人日>	(1/14)				0/0	(1/14)																																																							
ドイツ <人/人日>	0/0					0/0																																																							
合計 <人/人日>	(3/94)	3/60	3/60	5/81	10/70 (8/56)	21/271 (11/150)																																																							
	② 国内での交流 4人/16人日																																																												

日本側参加者数	
13名	(12-1 日本側参加研究者リストを参照)
(スウェーデン) 側参加者数	
6名	(12-2 相手国 (スウェーデン) 側参加研究者リストを参照)
(スペイン) 側参加者数	
2名	(12-3 相手国 (スペイン) 側参加研究者リストを参照)
(アメリカ合衆国) 側参加者数	
1名	(12-3 相手国 (アメリカ合衆国) 側参加研究者リストを参照)
24年度の 研究交流活動 計画	<p>各疾病モデルの解析チームで、それぞれの疾病モデル細胞・組織より IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS と結合しているタンパク質を共免疫沈降し、SDS-PAGE・ゲル染色により IGFRAP/InsRAP/IRSAP を可視化する。次に、このゲル片を LC-MS/MS 解析によって同定する (24年度に終了しないタンパク質は、次年度も引き続き同定を進める)。同時に、分子質量等から既知の結合タンパク質である可能性が考えられた場合はイムノプロット解析等で、候補タンパク質の特定を行う。</p> <p>ENDO2012 (ヒューストン)、第6回 GRS-IGF Society 国際会議 (ミュンヘン)、Gordon Conference (ヴェンチュラ: アメリカ合衆国) などに出席し、相手国のコーディネーターのグループの研究者と交流、同時に、IGF 領域の研究者たちと意見交換を行う。</p>
24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>種々の疾患モデル動物の細胞、組織において、IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS と結合しているタンパク質の一部が同定され (次年度も引き続き解析を進める予定)、疾患発生の原因分子の特定への準備ができる。</p> <p>更に、国際学会に参加し IGF 関連の研究者と交流することにより、IGF 領域の研究者に、IGF に関連した疾患原因を解析するための新しい国際研究拠点の形成に着手したことを示すことができる。</p>

8-2 セミナー

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24年7月 ~ 平成24年7月 (2日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、東京、東京大学
	(英文) Japan, Tokyo, University of Tokyo
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)

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (日本)	
	A.	B.
日本 〈人/人日〉	1/4	0/0
	0/0	10/20
	10/20	0/0
スウェーデン 〈人/人日〉	0/0	0/0
	0/0	1/4
	1/4	0/0
スペイン 〈人/人日〉	0/0	0/0
	0/0	1/4
	1/4	0/0
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	0/0	0/0
	0/0	1/4
	1/4	0/0
合計	1/4	0/0
	0/0	

〈人/人日〉	C.	13/32
--------	----	-------

- A. セミナー経費から旅費を負担
- B. 共同研究・研究者交流から旅費を負担
- C. 本事業経費から旅費を負担しない（参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。）

セミナー開催の目的	これまで、高橋が個々に展開してきた共同研究であったが、それぞれの疾患動物のモデルのコーディネーターを複数集合させることにより、本プロジェクトの相手国間の連携、交流を可能にするための基盤を構築する。		
期待される成果	それぞれの疾患動物モデルで、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し、共通の認識を構築することができる。 日本側から派遣する各研究者を、相手国のコーディネーターに紹介することにより、派遣後の研究がスムーズに開始する準備ができる。		
セミナーの運営組織	高橋を代表者とし、日本の協力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	国内旅費 110,000 円 ¹⁾ その他の経費 200,000 円 合計 310,000 円 ¹⁾ 国内協力機関に属する研究協力者・福嶋博士を招聘
	(スウェーデン) 側	内容	外国旅費 国内旅費
	(スペイン) 側	内容	外国旅費 国内旅費
	(アメリカ合衆国) 側	内容	外国旅費 国内旅費

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

平成24年度は実施しない予定である。

9. 平成24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 派遣元	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〉	ドイツ 〈人/人日〉	合計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		3/60	3/60	5/81	10/70	21/271
スウェーデン 〈人/人日〉	(2/64)				(6/42)	(8/106)
スペイン 〈人/人日〉	(2/24)				(2/14)	(4/38)
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	(2/18)					(2/18)
ドイツ 〈人/人日〉	0/0					0/0
合計 〈人/人日〉	(6/106)	3/60	3/60	5/81	10/70 (8/56)	21/271 (14/162)

※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

5 / 20 〈人/人日〉

10. 平成24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	710,000	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	9,300,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	4,789,500	
	その他経費	700,000	
	外国旅費・謝金等に係る消費税	500,500	
	計	16,000,000	研究交流経費配分額以内であること
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	

11. 四半期毎の経費使用見込み額及び交流計画

	経費使用見込み額 (円)	交流計画人数<人/人日>
第1四半期	4,000,000	4/74
第2四半期	4,000,000	4/64
第3四半期	6,000,000	13/130
第4四半期	2,000,000	5/23
合計	16,000,000	26/291