

## 研究拠点形成事業 平成27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：	ミズーリ大学

#### 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

(4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・  
丹下 健

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) University of Missouri

(和文) ミズーリ大学

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10月に日本側拠点研究機関（東京大学）から、伯野史彦博士、尾添淳文博士、博士課程の学生、安藤康年をスペインのカハール研究所、神経変性疾患解析チームに派遣し、モデル動物からのサンプル調製法の検討を行った。同時期に、日本側研究機関から、福嶋俊明博士、山中大介博士、博士課程の学生、吉原英人をスウェーデン、ストックホルムのカロリンスカ研究所、がん解析チームに派遣し、同様にモデル細胞からのサンプル調製法の検討を行った。平成25年2月には、日本側拠点研究機関（東京大学）から研究員、尾添淳文博士を、約1ヶ月間スペインのカハール研究所、神経変性疾患解析チームに派遣し、Ignacio Torres-Aleman 博士の研究室で酸化ストレスを負荷した神経細胞およびグリア細胞の IGFIR および IRS の動態を解析、更に IRS 結合タンパク質の単離を行った。平成25年8月には、日本側拠点研究機関（東京大学）および参加機関から教員として研究代表者の高橋伸一郎博士、伯野史彦博士、福嶋俊明博士、および研究員、亀井宏泰博士、山中大介博士、尾添淳文博士、柴野卓志、博士課程の学生、吉原英人、修士課程の学生、成田佑果、古田遥佳を、約2週間スウェーデン、ストックホルムのカロリンスカ研究所、がん解析チームに派遣し、Leonard Girnita 博士の研究室でタンパク質のユビキチン化の解析法の習得を行った。平成24年6月には研究代表者の高橋伸一郎博士が、平成25年12月には研究参加者の伯野史彦博士がアメリカ合衆国の拠点機関であるニューオーリンズ、チューレーン大学の動脈硬化解析チーム、Yusuke Higashi 博士の研究室を訪問し、室員との意見交換を行い、具体的な研究方法の打ち合わせ及び実験手法の指導を行った。平成26年6月から9月の約三ヶ月間、日本側拠点研究機関（東京大学）の研究員、尾添淳文博士をチューレーン大学の Higashi 博士の研究室に派遣、動脈硬化のモデル動物や IGF 受容体のノックアウトマウス由来の平滑筋細胞などを用いて、IRS と結合するタンパク質の単離を行った。更に、平成27年2月には研究代表者の高橋伸一郎博士が、Ignacio Torres-Aleman 博士の研究室を訪問、研究交流を進めた。

これらに平行して、平成24年7月には、がん解析チームの Leonard Girnita 博士の研究室に所属する Claire Worrall 博士が日本側拠点機関の東京大学の研究室に派遣され、約1ヶ月間 IGFIR と結合するユビキチンリガーゼや脱ユビキチン化酵素の機能解析に関する研究を行った。更に、スウェーデンの拠点機関の代表者である Girnita 博士が、日本側拠点研究機関（東京大学）を訪問し、約3ヶ月間にわたり IGFIR と相互作用するタンパク質、 $\beta$ アレクチンの研究を行った。また、平成26年3月には、神経変性疾患解析チームの Ignacio Torres-Aleman 博士が、日本側拠点機関の東京大学の研究室を訪問、分子同定チームの解析

結果について詳細な検討を行った。また、平成27年1月には Higashi 博士が来日、日本側拠点研究機関（東京大学）で進めている IRS 結合タンパク質の同定について集中的に研究打ち合わせを行った。

また、平成24年8月に、東京において、一日間のキックオフ国際セミナー “Insulin-like Activities and Their Related-Diseases in Aging from the Aspects of Basic and Translation Medicine”、平成25年8月に、スウェーデン・ストックホルム、カロリンスカ研究所において、3日間にわたって国際ワークショップ “Emerging Paradigms of Insulin-Like Activities in Physiology & Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapy”を開催した。平成26年10月に、東京において、“Evolution of insulin-like peptides and their function; Development, Growth, Metabolism and Ageing”を主催し、国内外から IGF 研究に関わっている研究者を集め、新しい観点から IGF 活性を議論する場を設けた。

本共同研究により、種々のモデル細胞系を用いて、IGF 受容体結合タンパク質、IRS 結合タンパク質の網羅的な同定は概ね終了した。研究成果の一つである糖尿病に関する IRS 結合タンパク質 GKAP42 に関しては、脂肪細胞において TNF- $\alpha$  によるインスリン抵抗性発症に関与していることを明らかにし、それを論文に公表した。また、他の IRS1 結合タンパク質である DGK $\zeta$  に関しては、IRS1 と DGK $\zeta$  の結合を阻害する低分子化合物の単離に成功しており、その化合物がインスリン抵抗性発症を解除することを明らかにしている。このように研究交流活動によって単離できた IRS 結合タンパク質や IGF-I 受容体結合タンパク質の機能解析からも多くの成果を得つつある。また、がんに関連する IRS 結合タンパク質 Nedd4 は、IRS2 のモノユビキチン化を介して受容体によるチロシンリン酸化を増強し、がん形質の維持に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。この内容についても国外雑誌に公表される。この他にも、酸化ストレスを軽減するタンパク質や IRS の細胞内局在を制御するタンパク質、アクチン結合タンパク質など、多数の興味深いタンパク質が IRS に結合することを見出している。

これらの成果は精力的に国内外の学会によって発表している。特に平成26年度は、4月には日本内分泌学会、6月にはアメリカ内分泌学会（Chicago, IL, USA）、10月には 7th International Symposium of GRS IGF Society (Singapore)、平成27年3月には Gordon Research Conference (Ventura, CA, USA) などに参加、IRS 結合タンパク質の機能解析について成果を発表し、高い評価を得ている（International Symposium of GRS IGF Society では、2つの Best poster Award、GRC では、IGF Society Award を受賞した）。また研究代表者の高橋伸一郎博士は、7th International Symposium of GRS IGF Society のプログラム委員会の委員長を務め、次回の GRC の vice chair に選出された。

このように、前年度までの研究活動は、研究計画を十分に達成しており、この研究グループが、IGF 研究の拠点としても国際的に高い評価を受けている。

## 7. 平成27年度研究交流目標

### <研究協力体制の構築>

平成27年度は、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

の若手研究者を派遣し、日本で単離した IGF 受容体結合タンパク質の機能解析を行う。また、脳神経系解析チーム（スペイン）から若手研究員を一人受け入れ、これまでの共同研究によって脳神経系から単離された IRS 結合タンパク質が疾病の発症によって結合量に変化があるかを解析する。また、分子同定チーム（東京）より、血管系解析チームを含めたアメリカ合衆国のいくつかの研究室にポスドクを派遣する。昨年度、血管系の疾病モデルから複数の IRS 結合タンパク質が単離されており、哺乳動物だけでなく、進化の観点を導入するため zebrafish を用いた機能解析を進める。

#### <学術的観点>

これまで、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、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の同定に成功した。そこで本年度より、同定したタンパク質の機能解析を精力的に進める。分子機能解析チームがその特異的抗体を作製、遺伝子を取得する。続いて、各疾病モデルの解析チームが、それぞれのチームで有している独自の疾病モデル細胞や動物を用いて、同定した分子と IRS や IGF-I 受容体との結合量の変動を解析し、疾病を誘導する刺激に応じて（がんでは悪性化の度合いに応じて）結合が変化することを確認する。また、結合を阻害または亢進させる低分子化合物の単離を進め、それぞれの低分子化合物を細胞や動物に添加・投与することによって、それぞれの疾病が治癒または解除されることを確認する。

#### <若手研究者育成>

この3年間、多くの若手研究者をスペインやスウェーデン、アメリカ合衆国に派遣して海外の研究環境のもとでそれぞれの研究拠点の若手研究者とともに実験を行ってきた。本年度も同様に二人の研究者をスウェーデン、アメリカ合衆国に派遣し、共同研究を推進する。特に本年度は、スペインから若手研究者を受け入れ、このプロジェクトで単離されてきたタンパク質の機能解析を日本で行う予定である。この際、日本の若手研究者と海外の若手研究者との交流が活発に行うための環境作りにつとめ、活発な交流は若手育成に直結すると期待している。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

これまでも国内外の種々の学会に参加し、本研究から得られた研究成果を発表してきた。日本の拠点研究代表者の高橋伸一郎博士は、近年、インスリン/IGF に関するいろいろな学会の Vice president やシンポジウムの Chair・Organizer を努めており、これらは、国内だけではなく、国外においても本研究拠点の研究成果が高い評価を受けていることを示している。このように、国内外に IGF の研究拠点の形成に成功しつつあるので、これらを更に発展させ、「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」という新しい領域を確立することを目標に、本事業を推進する。

## 8. 平成27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	<p>(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</p> <p>(英文) New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities</p>				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	<p>(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</p> <p>(英文) Shin-Ichiro TAKAHASHI・Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo・Associate Professor</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	<p>(英文)</p> <p>1) Leonard GIRNITA・Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology</p> <p>2) Ignacio TORRES-ALEMAN・Neuroendocrinology, Cajal Institute The Spanish Research Council・Professor</p> <p>3) Yusuke HIGASHI・Department of Medicine, University of Missouri・Research Assistant Professor</p>				
参加者数	日本側参加者数	2名			
	(スウェーデン)側参加者数	1名			
	(アメリカ合衆国)側参加者数	1名			
	(スペイン)側参加者数	1名			
27年度の 研究交流活動 計画	<p>アメリカ合衆国の Michigan 大学 Duan 博士および Missouri 大学の Higashi 博士のもとに米山鷹介博士を約1ヶ月派遣し、昨年度単離した IRS 結合タンパク質の結合動態を平滑筋細胞や血管系疾患モデル動物において解析する。さらに単離した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、血管系細胞における単離した結合タンパク質の機能解明を試みる。またスペインの脳神経系疾患モデルチームから Genis 博士を受け入れ、一昨年度単離した IRS 結合タンパク質の結合動態をニューロンおよびアストロサイトを用いて解析する。さらに、スウェーデンのがん解析チームである Girnita 博士のもとに柴野氏を2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。糖尿病に関連した IRS1 結合タンパク質である DGK および GKAP42 に関しては、結合を阻害または亢進する低分子化合物について、国内の協力機関と協力しながら解析を進める。</p>				

<p>27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>	<p>前年度までにそれぞれの研究拠点における疾病モデル動物や細胞からの <b>IRS</b> 結合タンパク質、<b>IGF-I</b> 受容体結合タンパク質の網羅的な単離は完了した。そこで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、それらの機能解明を試みる。過剰発現や発現抑制によって、疾病の発症が抑制または亢進し、それぞれのタンパク質が疾病の発症に関与していることを証明できることが期待される。これまでに、<b>IRS</b> 結合タンパク質の一部については、<b>IRS</b> との結合を阻害または亢進する低分子化合物を単離しているものもあり、それらを疾患モデル動物や細胞に添加または投与して、疾患を治癒させる化合物の同定が期待できる。</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27年 9月20日 ~ 平成27年9月24日 (5日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) スペイン、マドリッド、カハール研究所 (英文) Spain, Madrid, Cajal Institute
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) Ignacio TORRES-ALEMAN・Neuroendocrinology, Cajal Institute The Spanish Research Council・Professor

### 参加者数

派遣先 派遣	セミナー開催国 (スペイン)	
	A.	B.
日本 〈人/人日〉	A.	10/ 70
	B.	0
スウェーデン 〈人/人日〉	A.	2/ 12
	B.	0
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	A.	2/ 12
	B.	0
スペイン 〈人/人日〉	A.	2/ 10
	B.	3
合計 〈人/人日〉	A.	16/ 104
	B.	3

- 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)

※日数は、出張期間 (渡航日、帰国日を含めた期間) としてください。これによりがたい

場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>この3年間で、それぞれの疾病モデル解析チームに、日本の解析チームから若手研究者を派遣し、多くの IRS 結合タンパク質や IGF-I 受容体結合タンパク質を単離してきた。いくつかの結合タンパク質に関してはその機能解析も進み、論文に報告している。そこで、結合タンパク質の網羅的単離が終了した現在の段階で、各国の拠点研究機関のリーダーや若手研究者にスペインに集結していただき、それぞれの結合タンパク質の機能解析に関するデータを共有する。また、このセミナーで実際に実験を行う若手研究者同士が顔合わせすることで、研究交流を活発化する。さらに、このプロジェクトの参加者以外で、インスリン様活性を指標にした他の研究者にも講演を依頼し、様々な分野の研究者との交流を図る。</p>		
<p>期待される成果</p>	<p>IRS 結合タンパク質、IGF-I 受容体結合タンパク質に関する機能解析結果を発表することで、それぞれの解析チームの進捗状況を整理することができる。多くのデータを共有することで、今後の解析方法、研究推進の方向性を決定することが可能となる。また、このセミナーで実際に実験を行う若手研究者を一同に会することで今後の研究交流活動が効率的に遂行できる。各国の拠点研究機関の研究者のみではなく、それ以外の IGF やインスリンに関連した研究者にも講演を依頼することによって、いろいろな分野の研究者との交流を進める。</p>		
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>スペインカハール研究所の Ignacio Torres-Aleman 博士と若手研究者が主体となってセミナーを運営する。</p>		
<p>開催経費 分担内容</p>	<p>日本側</p>	<p>内容</p> <p>外国旅費</p> <p>その他経費</p> <p>消費税</p> <p>合計</p>	<p>金額</p> <p>3,500,000 円</p> <p>100,000 円</p> <p>280,000 円</p> <p>3,880,000 円</p>
	<p>(スペイン) 側</p>	<p>内容</p> <p>国内旅費</p> <p>その他の経費</p>	
	<p>(スウェーデン) 側</p>	<p>内容</p> <p>外国旅費</p>	
	<p>(アメリカ合衆国) 側</p>	<p>内容</p> <p>外国旅費</p>	

### 8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

所属・職名 派遣者名	派遣・受入先 (国・都市・機関)	派遣時期	用務・目的等
東京大学大学院農学生命科学研究科・助教・伯野史彦	アルゼンチン・ブエノスアイレス・ヒルトンホテル	平成27年 4月25日 ～5月2日	PANACM 学会に参加し、IRS2 結合タンパク質を介した脂質代謝制御機構の機械学習による予想、について発表する。
東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授・高橋伸一郎	アメリカ合衆国・ボストン	平成28年 3月末より	アメリカ内分泌学会に参加し、研究成果を発表する。さらに他の拠点研究機関の参加者と研究打ち合わせを行う。
東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授・高橋伸一郎、助教・伯野史彦、他ポスドク、大学院生多数	日本、神戸、神戸ポートアイランド	平成27年 12月1日 ～4日	日本分子生物学会、日本生化学会の合同大会に参加し、研究成果を発表する。さらに参加者と研究打ち合わせを行う。

### 8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

「学術的側面」から、他国との共同研究の成果を報告するために、研究打ち合わせを Skype などを用いて更に頻繁に行う予定である。また、派遣者の滞在も研究遂行に必要な期間の確保に務める。

「セミナー」については、平成26年度のスペインの経済危機によりマドリードでの開催を断念したが、平成27年度はスペインでの開催を前提に準備を進めている。また、国内での IGF に関する研究者を増やしていくために、closed なセミナーなども含めて国内での啓蒙活動にも努める。

「研究者交流が実施されていない」という指摘を受け、平成26年度までは学会参加などは共同研究という位置づけにしていたが、今年度からは、研究者交流という形で申請した。

「疾病に関連した結果が得られていない」という指摘があったが、これまでの研究で IRS や受容体への結合タンパク質の網羅的解析が概ね終了したことを受けて、それぞれの疾病モデルを用いた研究へと移行する予定である。特に、本計画書や報告書が、国際交流を中心に報告し、学術的な成果の記載が具体的でなかったため、今年度から、学術的な研究成果も記載した。

## 9. 平成27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〉	アルゼンチン (第三国) 〈人/人日〉	合計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		1/60 ( )	10/70 ( )	2/66 ( )	1/8 ( )	14/204 ( 0/0 )
スウェーデン 〈人/人日〉	( )		( 2/12 )	( 2/12 )	( )	0/0 ( 4/24 )
スペイン 〈人/人日〉	( 1/60 )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( 1/60 )
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	( )	( )	( 2/12 )		( )	0/0 ( 2/12 )
合計 〈人/人日〉	0/0 ( 1/60 )	1/60 ( 0/0 )	10/70 ( 4/24 )	2/66 ( 2/12 )	1/8 ( 0/0 )	14/204 ( 7/96 )

※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。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費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。

### 9-2 国内での交流計画

12 / 60 〈人/人日〉
----------------

10. 平成27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	2,000,000	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	8,000,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	4,260,000	
	その他の経費	700,000	
	外国旅費・謝 金等に係る消 費税	640,000	
	計	15,600,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,560,000	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		17,160,000	