

課題番号	LS040
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	アディポネクチンの運動模倣効果のメカニズム解明による画期的糖尿病治療薬の開発
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人東京大学・医学部附属病院・講師
氏名	山内 敏正

1. 当該年度の研究目的

<p><b>(1)AdipoR に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発:</b> AdipoR1 と結合して細胞内カルシウム濃度を増加させ、AMPK を活性化し、PGC-1<math>\alpha</math> の発現と活性を上昇させる候補化合物を同定する試みを開始する。</p> <p><b>(2)Ad が AdipoR を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させる分子メカニズム解明:</b> C2C12 骨格筋細胞において、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内カルシウム濃度を増加させることを報告した(<i>Nature</i>464:1313,2010)。遺伝子ノックダウンのライブラリーを用いて、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内カルシウム濃度を増加させるのに必要な遺伝子の同定を試みることを開始する。</p> <p><b>(3)AMPK 活性化に重要な AMP 及び SIRT1 活性化に重要な NAD<sup>+</sup>の細胞内濃度を Ad が AdipoR1 を介して上昇させる分子メカニズムの解明:</b> C2C12 骨格筋細胞において、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度 (<i>Nat.Med.</i>8:1288,2002)、及び細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度(<i>Nature</i> 464:1313,2010)を増加させることを報告した。候補分子的アプローチで、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度を増加させるのに必要な遺伝子の同定の試みを開始する。</p>
---

2. 研究の実施状況

<p><b>(1)AdipoR に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発:</b> AdipoR1 と結合して細胞内カルシウム濃度を増加させ、AMPK を活性化し、PGC-1<math>\alpha</math> の発現と活性を上昇させる候補化合物を同定する試みを開始した。結合に関しては、AdipoR1 と AdipoR2 のリコンビナント(遺伝子組み換え)タンパクの作成、精製を開始した。AMPK 活性化は C2C12 骨格筋細胞を用いて、スクリーニングを行っている。細胞内カルシウム濃度測定と、PGC-1<math>\alpha</math> の発現量に関しては、C2C12 骨格筋細胞を用いて、測定を開始している。</p> <p><b>(2)Ad が AdipoR を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させる分子メカニズム解明:</b> 遺伝子ノックダウンのライブラリーを用いて、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内カルシウム濃度を増加させるのに必要な遺伝子の同定を試みることを、C2C12 骨格筋細胞を用いて開始した。</p> <p><b>(3)AMPK 活性化に重要な AMP 及び SIRT1 活性化に重要な NAD<sup>+</sup>の細胞内濃度を Ad が AdipoR1 を介して上昇させる分子メカニズムの解明:</b> C2C12 骨格筋細胞を用いて、候補分子的アプローチで、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度を増加させるのに必要な遺伝子の同定の試みを開始した。</p>
---

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計〇件	(掲載済み一査読有り) 計〇件  (掲載済み一査読無し) 計〇件  (未掲載) 計〇件
会議発表 計〇件	専門家向け 計〇件  一般向け 計〇件
図書 計〇件	
産業財産権 出願・取得状 況 計〇件	(取得済み) 計〇件  (出願中) 計〇件
Webページ (URL)	
国民との科 学・技術対話 の実施状況	
新聞・一般雑 誌等掲載 計〇件	
その他	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	127,000,000	0	65,500,000	61,500,000
間接経費	38,100,000	0	19,650,000	18,450,000
合計	165,100,000	0	85,150,000	79,950,000

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	65,500,000	0	65,500,000	400,541	65,099,459
間接経費	0	19,650,000	0	19,650,000	0	19,650,000
合計	0	85,150,000	0	85,150,000	400,541	84,749,459

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	400,541	試薬等
旅費		
謝金・人件費等		
その他		
直接経費計	400,541	
間接経費計	0	
合計	400,541	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		