

**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23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	マウス心臓の機能的な遺伝子ネットワークの統括的理解のための基盤創成
研究機関・ 部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	久場 敬司

1. 当該年度の研究目的

・CCR4-NOT 複合体の構成因子の心臓における役割を解明するために、引き続き CCR4-NOT 複合体の構成因子の遺伝子について、心臓特異的なコンディショナル・ノックアウトマウスを樹立する。また、前年度に樹立された CCR4-NOT 構成因子のノックアウトマウスについて、心機能を測定することにより、心機能制御におけるその役割を明らかにする。

・CCR4-NOT 複合体による遺伝子発現制御ネットワーク解明のため、CCR4-NOT 複合体の直接的なターゲット蛋白質、DNA ならびに RNA の候補を絞り込むために、物理的に CCR4-NOT 複合体と結合する蛋白質、DNA ならびに RNA を明らかにする。

・C57BL6N マウス由来の均一な genetic background のES細胞を用いて高効率にハイスルーブットに相同組み換えを誘導できる遺伝子ターゲティングの系を確立する。

2. 研究の実施状況

CCR4-NOT 複合体の各種遺伝子欠損マウスの作製、機能解析のため、引き続き CCR4-NOT 複合体の構成因子について、コア因子(NOT1~4 など)の心臓特異的なコンディショナル・ノックアウトマウスを作製した。機能解析では、前年度に樹立された CCR4-NOT 構成因子のノックアウトマウスについて *in vivo* 吸入麻酔下での心エコーで非侵襲的に M-mode でベースラインの心収縮能を測定し、左室圧負荷モデル(TAC)にて、心筋リモデリングや心不全などの疾患状態での CCR4-NOT 欠損の心臓に対する影響を生理機能に加えて病理学的解剖学的に解析する実験を行い、デアデニレスサブユニットが心機能維持に重要であることを見出した。CCR4-NOT 複合体による遺伝子発現制御ネットワーク解明のため、CCR4-NOT 複合体の直接的なターゲット蛋白質、DNA ならびに RNA の候補を絞り込むために、物理的に CCR4-NOT 複合体と結合する RNA を生化学的な免疫沈降の実験、deep sequencing を組み合わせて解析することによりターゲットの候補因子を見出した。ハイスルーブット遺伝子欠損マウス作製、機能解析系の確立のため、C57BL6N マウス由来の均一な genetic background のES細胞を用いて、インテグレースを用いた高効率な相同組み換えを誘導できる遺伝子ターゲティングの系を確立し、C57BL6N マウス由来のアクセプターのES細胞を樹立し、実際にいくつかの遺伝子について効率良く相同組み換えがおきることを確認した。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計 1 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 Attané C, Kuba K, et al. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. <i>Diabetes</i>. 61(2):310-20, 2012.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件 久場敬司、今井由美子: ショウジョウバエ RNAi スクリーニングによる心不全関連遺伝子のゲノムワイド解析 <i>Annual Review 2012 循環器</i>, p15-21.</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
会議発表 計 4 件	<p>専門家向け 計 4 件 宿主システムからみたインフルエンザウイルス病原性発現機構 2011年11月12日 日本医師会生涯教育講座、秋田、久場敬司 ゲノムワイド in vivo RNAi スクリーニングによる心機能調節因子の探索 2011年9月13日 創薬薬理フォーラム 第19回シンポジウム、東京、久場敬司 ゲノムワイド in vivo RNAi スクリーニングによる疾患病態の解析 2011年7月8日 東京医科歯科大学セミナー、東京、久場敬司 ゲノムワイド RNAi 心不全スクリーニングによる機能調節因子 CCR4-NOT 複合体の同定 2011年5月29日 第3回 Brainstorming Medical Conference、東京、久場敬司</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
図書 計 0 件	
産業財産権 出願・取得状況 計 0 件	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
Webページ (URL)	http://www.med.akita-u.ac.jp/~yakuri/index.html
国民との科学・技術対話の実施状況	<ul style="list-style-type: none"> ・本プログラムの Web ページを立ち上げた。(http://www.akita-u.ac.jp/honbu/project/pr_next.html) ・秋田大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会 in 秋田大学合同フォーラム 平成 24 年 2 月 28 日 秋田ビューホテル 合同フォーラムで、秋田の一般市民の方々や産業界の方々に研究成果を紹介した。 ・秋田大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究紹介パネル展 平成 24 年 3 月 13、14、15 日 秋田大学インフォメーションセンター 大学進学予定の高校生等に向けて、基礎医学や科学研究のおもしろさを伝えるための研究紹介のパネル展示会を開催した。実際の研究材料や成果を実際に見て触れてもらった。
新聞・一般雑誌等掲載 計 1 件	秋田さきがけ新聞 平成 23 年 4 月 1 日付 朝刊
その他	

4. その他特記事項

無し

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	132,000,000	54,040,000	0	77,960,000	0
間接経費	39,600,000	16,212,000	0	23,388,000	0
合計	171,600,000	70,252,000	0	101,348,000	0

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	当該年度返還 額
直接経費	47,095,690	0	0	47,095,690	48,273,091	-1,177,401	0
間接経費	16,212,000	0	0	16,212,000	12,221,515	3,990,485	0
合計	63,307,690	0	0	63,307,690	60,494,606	2,813,084	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	33,324,328	実験試料保管用冷凍冷蔵庫、顕微鏡、撮影装置等
旅費	1,138,830	研究成果発表旅費
謝金・人件費等	6,287,880	博士研究員人件費、研究補助員人件費
その他	7,522,053	受託解析、学内実験施設利用費
直接経費計	48,273,091	
間接経費計	12,221,515	
合計	60,494,606	

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
超低温フリーザ	サンヨー MDF-U384フルセット	1	1,307,754	1,307,754	2011/5/2	秋田大学
システム実体顕微鏡	SMZ1500高級透過照明セット	1	810,600	810,600	2011/8/10	秋田大学
超高感度マルチプレートリーダー	プロメガ E8032LD	1	2,992,500	2,992,500	2011/8/26	秋田大学
画像解析システム	GEヘルスケア ImageQuantLAS4	1	3,612,000	3,612,000	2012/1/31	秋田大学
アドバンスドマニピュレーターシステム	ライカ AM6000	1	12,505,500	12,505,500	2012/2/27	秋田大学