

課題番号	LS087
------	-------

**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	エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究
研究機関・ 部局・職名	広島大学・ 医歯薬学総合研究科・教授
氏名	兼松 隆

1. 当該年度の研究目的

我々が発見し機能解析を進める PRIP 分子に焦点をあて、この分子の細胞内機能を明らかにすることを目的に研究を行う。

PRIP 遺伝子ノックアウトマウスは、過食であり、エネルギー消費系が変調していた。このマウスの表現型を解析し、分子メカニズムを明らかにすることで、生体の新たなエネルギー代謝メカニズムや栄養素代謝機構を明らかにする。

2. 研究の実施状況

平成 23 年度は、以下の点を重点的に実験を行った。

PRIP 遺伝子欠損マウスの網羅的解析を行い、PRIP 分子が仲介する細胞内代謝ネットワーク解析や遺伝子発現変化等を解析した。その結果、幾つかの候補分子や分子機構が見えてきた。この結果を基に引き続き生体内での代謝ネットワークにおける PRIP の役割を解明すべく研究をおこなっている。

PRIP 遺伝子欠損マウスを用いて、PRIP 欠失がオートファジー系のどの過程を修飾するか検討し、PRIP 分子を介したオートファジー誘導の分子メカニズムを解析した。

PRIP の中枢神経系における摂食調節機構を明らかにするために、脳室内に各種 GABA_A 受容体作用薬を投与し、マウスの行動学的解析により摂食行動と GABA 抑制系ニューロンとの関係を明らかにすべく検討を行った。

PRIP が仲介するインスリン分泌制御機構の解明研究に着手した。

末梢における PRIP を介したエネルギー代謝調節機構を明らかにするために、PRIP 欠損マウスに高脂肪食を与え、通常食と比較しながら PRIP-KO マウスの脂肪酸代謝・エネルギー代謝調節機構を動物行動学的解析及び生化学的な解析を組み合わせ解析した。

PRIP が仲介する痛み制御機構を解明するために PRIP 欠損マウスや PRIP ノックダウンマウスを作製し解析を行った。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tsutsumi K, Matsuda M, Kotani M, Mizokami A, Murakami A, Takahashi I, Terada Y, Kanematsu T, Fukami K, Takenawa T, Jimi E, Hirata M. Involvement of PRIP, phospholipase C-related, but catalytically inactive protein, in bone formation. <i>Journal of Biological Chemistry</i>, 2011, 286(35):31032-31042. ISSN: 0021-9258, http://www.jbc.org/content/286/35/31032.full.pdf+html 2. Migita K, Tomiyama M, Yamada J, Fukuzawa M, Kanematsu T, Hirata M, Ueno S. Phenotypes of pain behavior in phospholipase C-related but catalytically inactive protein type 1 knockout mice. <i>Molecular Pain</i>, 2011, 18;7:79, ISSN: 1744-8069, http://www.molecularpain.com/content/pdf/1744-8069-7-79.pdf 3. 鶴田竜一, 赤城裕一, 中峠洋隆, 寺邊健人, 徳永 惇, 西村友理, 森周一郎, 森田克也, 北山友也, 兼松 隆, 神経障害性疼痛治療薬についての薬理学的考察, 2011, 広大歯誌, 43(1), 9-19. <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 23 件</p>	<p>専門家向け 計 17 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kanematsu T. Trafficking of GABA_A Receptors is Modulated by Their Phosphoregulation via a Novel GABA_A Receptor Binding Protein PRIP; Dalian, China, 2011, May 22-25, NeuroTalk 2011. (シンポジウム講演) 2. 北山友也, 森田克也, 菊重奈美, 兼松隆. PRIP 分子の疼痛反応への影響; 名古屋, 2011 年 7 月 8 日. 第 119 回日本薬理学会近畿部会. 3. 本山直世, 森田克也, 北山友也, 西村英紀, 兼松隆, 土肥敏博. グリシントランスポーター(GlyTs)の抗侵害作用発現機序に関する研究; 千葉, 2011 年 6 月 9-10 日. 日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会(第 134 回). 4. 奥村俊哉, 原田佳枝, 溝上顕子, 平田雅人, 鎌田伸之, 兼松隆. 脂肪分解を制御する新しい分子 PRIP; 広島, 2011 年 6 月 9 日. 第 44 回広島大学歯学会. 5. 本山直世, 森田克也, 西村英紀, 兼松隆, 土肥敏博. 難治性疼痛の発症における血小板活性化因子(PAF)の関与; 千葉, 2011 年 6 月 24-26 日. 第 31 回日本歯科薬物療法学会. 6. 原田佳枝, 平田雅人, 兼松隆. PRIP は細胞内に侵入した <i>Staphylococcus aureus</i> の増殖をオートファジーにより抑制する; 京都, 2011 年 9 月 21-24 日. 第 84 回日本生化学会大会. 7. 奥村俊哉, 原田佳枝, 溝上顕子, 平田雅人, 鎌田伸之, 兼松隆. PRIP はエネルギー調節機構を制御する; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会. 8. 梅林久範, 松田美穂, 溝上顕子, 竹内 弘, 平田雅人, 兼松隆. PRIP は autophagy を抑制的に制御する; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会. 9. 北山友也, 森田克也, 兼松隆. 疼痛シグナルに対する PRIP 分子の影響; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会. 10. 本山直世, 森田克也, 北山友也, 西村英紀, 兼松隆, 土肥敏博; 慢性難治性疼痛の発症と維持機構における血小板活性化因子 (PAF) の役割; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会. 11. Kanematsu T. New technology for brain research on the analyses of oral functions; Hiroshima, 2011, October 8-9, The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. (シンポジウム講演・座長) 12. Okumura T., Harada K., Hirata M., Kamata N., Kanematsu T. New role of PRIP in regulation of lipolysis; Hiroshima, 2011, October 9-10, The 4th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry. 13. Kanematsu T, Okumura T, Harada K, Kamata N. PLC-related catalytically inactive protein: a novel modulator of lipolysis. Fukuoka, 2011, November 14-16, The 10th JBS Biofrontier Symposium commemorating Kyushu University Centennial Anniversary International Symposium New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011. 14. Harada K., Kanematsu T. P PRIP modulates <i>Staphylococcus aureus</i> proliferation via infection-induced autophagy. Fukuoka, 2011, November 14-16, The 10th JBS Biofrontier Symposium commemorating Kyushu University Centennial Anniversary International Symposium New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011.

様式19 別紙1

	<p>15. Okumura T., Harada K., Tanaka H., Mizokami A., Hirata M., Kamata N., Kanematsu T. Analysis of PRIP roles in lipolysis; Ulsan Korea, 2012, February 16-18, The 7th Korea-Japan conference for Young Scientists.</p> <p>16. Harada K., Umabayashi H., Hirata M., Kanematsu T. Modulation of autophagy in PRIP-KO cells; Ulsan Korea, 2012, February 16-18, The 7th Korea-Japan conference for Young Scientists.</p> <p>17. Kitayama T., Morita K., Kanematsu T. PRIP1 and PRIP2 double knock out mice exhibit a different phenotype in the pain signaling; Kyoto, 2012, March 14-16, 第85回日本薬理学会.</p> <p>一般向け 計6件</p> <p>18. 兼松隆. 歯学基礎研究「新しい脂質代謝調節分子の発見」; 広島, 2011年6月1日, 広島大学歯学部歯学科歯学研究特論講義.</p> <p>19. 兼松隆. 肥満制御の分子メカニズム; 広島, 2011年7月13日, 広島大学歯学部口腔健康科学科口腔保健工学基礎歯学概論.</p> <p>20. 兼松隆. 新規分子と肥満制御の細胞内シグナリング; 長崎, 2011年11月11日, 長崎大学歯学部講義.</p> <p>21. 兼松隆. 発見! なくすと脂肪がつかない遺伝子 ~聞いても“み”にならないお話~; 広島, 2011年11月13日, 第44回 広島大学霞祭 公開授業.</p> <p>22. Kanematsu T. New roles of PRIP in GABA_A receptor signaling and lipolysis; 広島, 2011年12月20日, 医歯薬修士課程講義.</p> <p>23. 兼松隆. 脂肪の代謝を調節する遺伝子の発見; 広島, 2012年3月20日, 広島大学学術講演会「NEXT 明日を拓く科学」</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計1件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計1件</p> <p>森田克也, 土肥敏博, 本山直世, 北山友也, 兼松隆, 白石成二: 癌性疼痛を処理するための組成物およびその利用 (国際出願番号: PCT/JP2011/078508; 基礎出願番号: 2010-274581) (出願人: 国立大学法人広島大学; 独立行政法人国立がん研究センター) 出願日: 2011年12月9日</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>広島大学大学院医歯薬学総合研究科歯科薬理学 HP. http://home.hiroshima-u.ac.jp/shiyaku/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. 第44回 広島大学霞祭 公開授業. 2011年11月13日, 広島大学霞キャンパス, 一般, 50名程度, 「発見! なくすと脂肪がつかない遺伝子 ~聞いても“み”にならないお話~」公開講演.</p> <p>2. 広島大学学術講演会「NEXT 明日を拓く科学」, 2012年3月20日, 広島大学東千田キャンパス, 一般, 35名程度, 「脂肪の代謝を調節する遺伝子の発見」公開シンポジウム.</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	126,000,000	74,802,000	0	51,198,000	
間接経費	37,800,000	22,440,600	0	15,359,400	
合計	163,800,000	97,242,600	0	66,557,400	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	51,866,398	0	0	51,866,398	39,671,573	12,194,825	
間接経費	22,440,600	0	0	22,440,600	22,440,600	0	
合計	74,306,998	0	0	74,306,998	62,112,173	12,194,825	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	33,079,181	培養装置、遠心機、呼吸代謝装置、実験試薬等
旅費	944,300	研究成果発表打合旅費(学会参加、九州大学等)
謝金・人件費等	3,768,121	博士研究員人件費、講演謝金
その他	1,879,971	受託解析費、英文校閲費、動物施設利用飼育費
直接経費計	39,671,573	
間接経費計	22,440,600	
合計	62,112,173	

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
CO2インキュベータ	SANYO MC0-40AIC(2段式タイ	1	2,266,031	2,266,031	2011/5/30	広島大学
超低温フリーザー	SANYO MDF-U384	1	1,307,754	1,307,754	2011/5/30	広島大学
デスク型除振台	Float system desk EHS	1	552,800	552,800	2011/4/19	広島大学
ダイナミックセルカ ウント	BZ-HIC(BZ2用)	1	1,260,000	1,260,000	2011/5/18	広島大学
分離用小型超遠心 機	CS-100GXII	1	4,662,000	4,662,000	2011/4/28	広島大学
呼吸代謝システム	米国コロンバス社 製	1	7,833,000	7,833,000	2011/8/2	広島大学
バイオハザード対 策用安全キャビ	MHE-130AB3+MCV-	1	2,898,000	2,898,000	2011/5/30	広島大学
密閉式超音波破碎 機	BIORUPTOR UCD-300	1	1,376,865	1,376,865	2011/5/19	広島大学
小型恒温震盪培養 器	タイテック BR-23FP/MR	1	635,870	635,870	2011/8/11	広島大学
遺伝子増幅装置	AppliedBiosystem s Veriti 96-well	1	926,100	926,100	2011/12/15	広島大学