

**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	生体組織の伸縮性を生み出す仕組みの研究
研究機関・ 部局・職名	関西医科大学・医学部・教授
氏名	中邨 智之

1. 当該年度の研究目的

1. 前年度までの研究で、弾性線維形成には Fibulin-4, 5 という2つの分泌タンパク質が必須の役割を果たしていることを明らかにしてきた。平成23年度は、これらとは別の弾性線維形成タンパク質のひとつについて、その遺伝子欠損マウスを解析するとともに、そのタンパク質がどのような機序で弾性線維形成にはたっているのかを生化学的に解析する。
2. Fibulin-5 を薬剤誘導によって過剰発現するマウスを作成する。
3. Fibulin-4 の機能の解明。

2. 研究の実施状況

1. 新たな弾性線維形成タンパク質の解析
この弾性線維形成タンパク質の遺伝子を欠損するマウスは、肺気腫を来しており、動脈の弾性板形成不全のため動脈の硬化と蛇行がみられるなど、我々が以前報告した Fibulin-5 欠損マウスと非常によく似ていた。このタンパク質は Fibulin-5 と直接結合すること、エラスチンがマイクロフィブリルに沈着するのを助けていることをあきらかにした。
2. 薬剤誘導 Fibulin-5 過剰発現マウスの作成
Fibulin-5 を増やすことが老化関連疾患の治療になるかどうかを調べるため、Fibulin-5 過剰発現マウスを作成した。胎生期での過剰発現は発生に影響がある可能性があるため、タモキシフェンという薬を投与した後だけに Fibulin-5 を過剰発現するような遺伝子改変マウスを作成した。
3. Fibulin-4 の機能の解明
Fibulin-4 ノックアウトマウス、Fibulin-4 コンディショナルノックアウトマウスの組織より採取した細胞、Fibulin-4 をノックダウンしたヒト線維芽細胞を用いて、Fibulin-4 の有無によって影響を受けるタンパク質を見出した。これが Fibulin-4 減少による表現型(動脈破裂、横隔膜破裂、大動脈瘤など)にどのような意味を持つかを検討した。

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> <p>1. Saito R, Shirakawa R, Nishiyama H, Kobayashi T, Kawato M, Kanno T, Nishizawa K, Matsui Y, Ohbayashi T, Horiguchi M, <u>Nakamura T</u>, Ikeda T, Yamane K, Nakayama E, Nakamura E, Toda Y, Kimura T, Kita T, Ogawa O, Horiuchi H: Downregulation of Ral GTPase-activating protein promotes tumor invasion and metastasis of bladder cancer. <i>Oncogene</i> 2012 Mar 26. doi: 10.1038/onc.2012.101. [Epub ahead of print]</p> <p>2. Otani H, Yoshioka K, Nishikawa H, Inagaki C, <u>Nakamura T</u>: Involvement of Protein Kinase C and RhoA in Protease-Activated Receptor 1-Mediated F-Actin Reorganization and Cell Growth in Rat Cardiomyocytes. <i>J Pharmacol Sci</i> 115:135-43, 2011.</p> <p>3. Ohara H, Akatsuka S, Nagai H, Liu Y, Jiang L, Okazaki Y, Yamashita Y, <u>Nakamura T</u>, Toyokuni S: Stage-specific roles of fibulin-5 during oxidative stress-induced renal carcinogenesis in rats. <i>Free Radic Res</i> 45:211-20, 2011.</p> <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5件</p>	<p>専門家向け 計5件</p> <p>Nakamura, T.: The essential role of LTBP4 in elastic fiber assembly. Invited talk at Gordon Research Conference on Elastin and Elastic Fiber (July 24 - 28, 2011, Biddeford, U.S.A.).</p> <p>Noda, K., Takagi, K., Horiguchi, M., Inoue, T., Akama, T.O., Melchner, v. H., Hyytiainen, M., Suzuki, S., Nakamura, T.: The essential role for LTBP4 in elastic fiber assembly. Poster at Gordon Research Conference on Elastin and Elastic Fiber (July 24 - 28) and selected oral presentation at Gordon Research Seminar on Elastin and Elastic Fiber (July 23 - 24, 2011, Biddeford, U.S.A.).</p> <p>Inoue, T., Ohbayashi, T., Horiguchi, M., Kusumoto, K., Hirai, M., Nakamura, T.: The role of LTBP-2 in eye development. Poster at Gordon Research Conference on Elastin and Elastic Fiber (July 24 - 28) and selected oral presentation at Gordon Research Seminar on Elastin and Elastic Fiber (July 23 - 24, 2011, Biddeford, U.S.A.).</p> <p>野田和男、高木恭子、井上唯史、赤間智也、鈴木茂彦、中邨智之：「弾性線維形成におけるLTBP-4の役割」 第43回日本結合組織学会学術大会・第58回マトリックス研究会大会 合同学術集会（別府、2011年6月10日）</p> <p>井上唯史、大林徹也、堀口真仁、赤間智也、楠本健司、中邨智之：「LTBP-2遺伝子の眼の発生における役割」 第43回日本結合組織学会学術大会・第58回マトリックス研究会大会 合同学術集会（別府、2011年6月10日）</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</p>	

様式19 別紙1

産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	
国民との科 学・技術対話 の実施状況	2011年7月30日、関西医科大学附属枚方病院にて開催したオープンキャンパスにおいて、高校生と保護者 に対して研究内容の紹介・パネル展示を行った。参加者は204名。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

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	132,000,000	63,330,000	0	68,670,000	0
間接経費	39,600,000	18,999,000	0	20,601,000	0
合計	171,600,000	82,329,000	0	89,271,000	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	53,078,293	0		53,078,293	27,163,854	25,914,439	
間接経費	16,124,099	0		16,124,099	12,255,368	3,868,731	
合計	69,202,392	0	0	69,202,392	39,419,222	29,783,170	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	15,960,940	小動物血圧計、サーマルサイクラー、実験試薬等
旅費	723,340	研究成果発表旅費(米国Gordon Research会議)等
謝金・人件費等	3,773,012	研究補助員給与等
その他	6,706,562	キメラマウス作成、動物センター利用費等
直接経費計	27,163,854	
間接経費計	12,255,368	
合計	39,419,222	

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
サーマルサイク ラー	Eppendorf社マス ターサイクラー	1	933,450	933,450	2011/5/16	関西医科大学
振盪機	タイテック社バイ オシエーカーBR-	1	596,358	596,358	2011/11/9	関西医科大学
小動物血圧計	室町機械製MK- 2000ST	1	1,949,850	1,949,850	2012/2/2	関西医科大学