

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 24 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・ 医歯薬保健学研究院・教授
氏名	兼松 隆

1. 当該年度の研究目的

<p>我々が同定した PRIP 分子の新たな細胞内機能の解明を目的に以下の研究を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> PRIP 遺伝子欠損マウスが痩せている表現型の分子メカニズム解析を実施する。 PRIP の相互作用分子としてオートファジー誘導関連遺伝子との関係を明らかにして、飢餓誘導時、細菌感染時のオートファジー誘導における PRIP 分子の役割を明らかにする。 PRIP が開口分泌機構に及ぼす影響について、インスリン分泌メカニズムと PRIP の関係を検討する。 痛み制御における PRIP 分子の役割を明らかにする。

2. 研究の実施状況

<p>上記研究目的に沿って平成 24 年度は以下の研究を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 脂肪代謝酵素と PRIP 分子との関係を明らかにして、絶食飢餓あるいは実験的に交感神経刺激を行った時に、脂肪分解酵素の細胞内制御に PRIP とその結合分子が深く関与しており、PRIP 遺伝子欠損マウスや細胞では、脂肪分解系が亢進する事を分子レベルで明らかにした(投稿中)。 PRIP がオートファジー修飾分子と新たに結合することを見出し、飢餓刺激におけるオートファジー誘導に関与する事を報告した(Umebayashi et al, BBRC, 2013)。引き続き、細菌感染時に見出されるオートファジー系を介した感染防御系に PRIP がどの様に関わっているかの検討を行っている。 PRIP は、内分泌腺の開口分泌系を制御する事を、我々はこれまでに明らかにしている。ここでは、インスリンの開口分泌における分泌制御機構における PRIP の役割を検討し、PRIP がインスリン分泌顆粒の細胞膜への輸送系に関与する事を明らかにした(投稿中)。 PRIP の痛み制御における役割を検討し、脊髄の抑制性神経伝達系を PRIP 分子が修飾して痛み制御に関与する事を報告した(Kitayama et al, Mol Pain, 2013)。また、PRIP 欠損マウスは、てんかん様の症状を示し、このマウスを解析して、てんかん発作発症メカニズムと抑制性神経伝達機構との関連について報告した(Zhu et al, J Pharmacol Exp Ther. 2012)。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 1. Zhu G, Yoshida S., Migita K., Yamada J., Mori F., Tomiyama M., Wakabayashi K., Kanematsu T., Hirata M., Kaneko S., Ueno S., Okada M. Dysfunction of extrasynaptic GABAergic transmission in phospholipase C-related, but catalytically inactive protein 1 knockout mice is associated with an epilepsy phenotype. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 340(3):520-528, 2012 2. Motoyama N., Morita K., Kitayama T., Shiraiishi S., Uezono Y., Nishimura F., Kanematsu T., Dohi T. Pain-releasing action of platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action. <i>Eur J Pain.</i> 2013 doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00289.x. 3. Umebayashi H., Mizokami A., Matsuda M., Harada K., Takeuchi H., Tanida I., Hirata M., Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein, a novel microtubule-associated protein 1 light chain 3-binding protein, negatively regulates autophagosome formation. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 432(2):268-274, 2013 (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 1 件 4. Kitayama T, Morita K, Sultana R, Kikushige N, Migita K, Ueno S, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related but catalytically inactive protein modulates pain behavior in a neuropathic pain model in mice. <i>Mol Pain.</i> 2013 doi: 10.1186/1744-8069-9-23. in press</p>
<p>会議発表 計 25 件</p>	<p>専門家向け 計 20 件 1. Nikaido Y., Yamada J., Migita K., Shiba Y., Kushikata T., Hirota K., Kanematsu T., Hirata M., Ueno S.; Delayed induction of anesthesia by propofol in mice deficient in phospholipase C-related but catalytically inactive protein type-1: Barcelona, Spain, July 14-18 (2012), Neuroscience Congress - FENS Forum 2012. 2. Yamada J., Migita K., Shiba Y., Kanematsu T., Hirata M. Ueno S.; Down-regulation of tonic GABAergic transmission upon PRIP-1 disruption in basolateral amygdala: Barcelona, Spain, July 14-18 (2012), Neuroscience Congress - FENS Forum 2012. 3. Horio N., Kanematsu T., Hirata, M., Ninomiya Y.; Taste responses in PRIP-1 and PRIP-2 double knock-out mice: Stockholm, Sweden, June 23-27 (2012), The 16th International Symposium on Olfaction and Taste. 4. Migita K., Tomiyama M., Yamada J., Nikaido Y., Kanematsu T., Hirata M., Ueno S.; Hyperalgesia of phospholipase C-related but catalytically inactive protein type 1 knockout mice is induced by the impairment of GABAergic transmission in the spinal cord: Nagoya, 2012 年 9 月 18-21 日, The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 5. Yasoshima Y., Tamura A., Yamaguchi E., Kanematsu T., Hirata M., Shimura T.; Enhancement of binge-like excessive sugar-taking behavior in mice carrying targeted deficiencies of phospholipase C-related catalytically inactivated protein-1/2 genes: Nagoya, 2012 年 9 月 18-21 日, The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 6. 二階堂 義和、太田純子、右田啓介、山田順子、柴佑子、櫛方哲也、廣田和美、兼松隆、平田雅人、上野伸哉： PRIP-1 KO マウスにおけるプロポフォールの麻酔効果導入の遅延と効果維持の低下：札幌, 2012 年 9 月 21 日, 第 19 回日本静脈麻酔学会。 7. 本山直世、森田克也、北山友也、西村英紀、兼松隆、土肥敏博：難治性疼痛の発症における新規エストロゲン受容体 GPR30 の役割：郡山, 2012 年 9 月 14-16 日, 第 54 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会 8. 奥村俊哉、原田佳枝、鎌田伸之、兼松隆：脂肪分解・熱産生系を制御する新しい分子 PRIP：郡山, 2012 年 9 月 14-16 日, 第 54 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会 9. 上野伸哉、山田順子、右田啓介、兼松隆、平田雅人：Phospholipase C-related, but catalytically inactive protein-1 (PRIP-1) 欠損マウスの表現型解析—自発けいれん発作発症を伴うシナプス外 GABA_A 受容体応答の異常—：北九州, 2012 年 10 月, 第 39 回日本脳科学会</p>

	<p>10. Migita K., Tomiyama M., Yamada J., Nikaido Y., Kanematsu T., Hirata M., Ueno S.; GABA_A receptor via phospholipase C-related but catalytically inactive protein type 1 in the spinal cord participate in abnormal pain sensation: New Orleans, USA, October 13-17, 2012, Neuroscience Meeting 2012.</p> <p>11. 原田佳枝、林靖也、池田英恵、兼松隆：PRIPはStaphylococcus aureusを内包するオートファゴソームの成熟を制御する：福岡，2012年12月14-16日，第85回日本生化学会大会</p> <p>12. 浅野智志、北山友也、兼松隆：PRIP represses GABARAP-mediated interaction between KIF5 and insulin-containing vesicles：福岡，2012年12月14-16日，第85回日本生化学会大会</p> <p>13. 本山直世、森田克也、西村英紀、兼松隆、土肥敏博：細胞膜エストロゲン受容体GPR30を介した疼痛制御機構に関する研究：大阪，2012年6月30～7月1日。第32回日本歯科薬物療法学会</p> <p>14. 本山直世、森田克也、西村英紀、兼松隆、土肥敏博：顎顔面領域の慢性疼痛の発症と維持におけるグリシン神経の役割と新規治療薬の開発：大阪，2012年11月9～11日，第22回日本歯科医学会総会</p> <p>15. Kitayama T, Morita K, Sultana R, Kikushige N, Migita K, Ueno S, Hirata M, Kanematsu T. Increased KCC2 expression in PRIP knockout mice ameliorates neuropathic pain. Fukuoka, March 21~23 2013, 第86回日本薬理学会年會.</p> <p>16. Ueno S., Nikaido Y., Yamada J., Migita K., Ohta, J., Kushikata T., Hirota K., Kanematsu T., Hirata M. Differential effect of intravenous anesthetics in mice deficient in phospholipase C-related but catalytically inactive protein type-1. Fukuoka, March 21~23 2013, 第86回日本薬理学会年會.</p> <p>17. Kanematsu T., Okumura T. A complex of PRIP and protein phosphatase regulates lipolysis in mice adipocyte. Florence, Italy, March 14~16, 2013, 7th International DIP Symposium on Diabetes.</p> <p>18. 兼松隆：脂質代謝を制御する新規分子の細胞内調節メカニズム：広島，2012年5月17～18日，第66回日本口腔科学会学術集會（シンポジウム講演）</p> <p>19. Kanematsu T.; A new modulator PRIP in fat metabolism regulates lipolysis：Niigata, December 14~15, 2012, 第60回JADR総会・学術大会（シンポジウム講演）</p> <p>20. 兼松隆：PRIPを介した脂肪代謝の新規調節メカニズム：東京，2012年7月9日，国立感染症研究所学友会セミナー（セミナー講演）</p> <p>一般向け 計5件</p> <p>21. 兼松隆。「エネルギー代謝の新たなメカニズム」；広島，2012年5月23日，広島大学歯学部歯学科歯学研究特論講義。</p> <p>22. 兼松隆。「機能未知分子の新たな役割を明らかにする」；広島，2012年6月20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>23. 兼松隆：新たな肥満制御の分子機構；長崎，2012年11月9日，長崎大学歯学部講義。</p> <p>24. 兼松隆：脂肪分解を調節する新たな分子の発見：東広島，2012年11月3日，広島大学学術講演会 NEXT 明日を拓く科学</p> <p>25. Kanematsu T. New roles of PRIP in GABA_A receptor signaling and lipolysis; 広島，2012年12月18日，医歯薬修士課程講義。</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>1.北山友也、兼松隆, GABA_A受容体の構造と機能. (2012) Clinical Neuroscience 30, 12 1346-1348. 中外医学社 12月1日発行</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	広島大学大学院医歯薬学総合研究科細胞分子薬理学 HP. http://home.hiroshima-u.ac.jp/shiyaku/
国民との科学・技術対話 の実施状況	1. 広島大学学術講演会「NEXT 明日を拓く科学」, 2012年11月3日, 広島大学東広島キャンパス, 一般, 50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.
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24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せん

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	25,386,000	25,812,000	0
間接経費	37,800,000	22,440,600	7,615,800	7,743,600	0
合計	163,800,000	97,242,600	33,001,800	33,555,600	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	12,194,825	25,386,000	0	37,580,825	30,759,237	6,821,588	0
間接経費	0	7,615,800	0	7,615,800	5,567,150	2,048,650	0
合計	12,194,825	33,001,800	0	45,196,625	36,326,387	8,870,238	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	13,318,306	RealTimePCR装置、実験試薬、実験器具等
旅費	927,750	研究成果発表旅費、打合せ旅費等
謝金・人件費等	15,022,927	博士研究員人件費、
その他	1,490,254	学会誌投稿料、動物飼育費等
直接経費計	30,759,237	
間接経費計	5,567,150	
合計	36,326,387	

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
液体窒素容器	MVE・クライオシ ステム4000	1	624,015	624,015	2012/6/20	広島大学
微量高速遠心機	日立・CF16RX	1	957,600	957,600	2012/9/4	広島大学
ディフレンシヤル バック	HumanMetabolom eTechnologies	1	997,500	997,500	2012/9/11	広島大学
リアルタイムPCRシ ステム	Applied Biosystems・	1	4,200,000	4,200,000	2012/12/7	広島大学