

課題番号	LS120
------	-------

**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	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

<p>1. 前年度までの研究で、Fibulin-4, 5に加えてLTBP-4という分泌タンパク質が弾性線維形成に必須の役割を果たすことを明らかにしてきた。平成24年度は、特に新たに見出されたLTBP-4が弾性線維形成をオーガナイズする分子機序を詳細に検討する。</p> <p>2. LTBP-4を薬剤誘導によって過剰発現するマウスを作成する。</p> <p>3. 弾性線維の定量法を確立する。</p> <p>4. Fibulin-4の機能の解明。</p>

2. 研究の実施状況

<p>1. LTBP-4の機能解析</p> <p>Fibulin-5のマイクロフィブリル上への沈着にLTBP-4が必須であるが、LTBP-4のマイクロフィブリル上への沈着にはFibulin-5は不要であった。またLTBP-4はエラスチンと結合できず、Fibulin-5を介してエラスチンの沈着を促進していた。すなわち、LTBP-4がマイクロフィブリルを弾性線維に変換するためのプライミングを行い、そこにFibulin-5がエラスチンをエスコートする、というモデルが考えられた。実験のほとんどは口唇裂の手術時に出る余剰皮膚から採取した乳児の皮膚線維芽細胞を用いて行っていたが、成人皮膚線維芽細胞やマウス胎仔線維芽細胞でもLTBP-4の弾性線維形成における役割は同じであることを確認した。</p> <p>2. 薬剤誘導LTBP-4過剰発現マウスの作成</p> <p>リコンビナントLTBP-4を細胞培養に添加すると、豊富にあるマイクロフィブリルをほぼすべて弾性線維に変換し、弾性線維量が増大する。生体内で同様の作用が見られるかを調べるため、LTBP-4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LTBP-4を過剰発現するような遺伝子改変マウスを作成した。</p> <p>3. 弾性線維の定量法開発</p> <p>成熟した弾性線維ではエラスチンタンパク質どうしがクロスリンクされているが、このクロスリンク産物であるデスモシンを測定することで弾性線維量を定量することができるはずである。加水分解した組織中のデスモシンを液体クロマトグラフィー質量分析機によって測定できる系を立ち上げた。</p> <p>4. Fibulin-4の機能解明</p> <p>前年度に引き続き、Fibulin-4の有無によって影響を受けるタンパク質を解析している。</p>
--

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計2件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計2件 1. Noda K, Dabovic B, Takagi K, Inoue T, Horiguchi M, Hirai M, Fujikawa Y, Akama TO, Kusumoto K, Zilberberg L, Sakai LY, Koki K, Naitoh M, von Melchner H, Suzuki S, Rifkin DB, <u>Nakamura T</u>: Latent TGFβ binding protein 4 promotes elastic fiber assembly by interacting with fibulin-5. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 110:2852-7, 2013. 2. MicroRNA-33 Deficiency Reduces the Progression of Atherosclerotic Plaque in ApoE(-/-) Mice. Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, Horiguchi M, <u>Nakamura T</u>, Chonabayashi K, Hishizawa M, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. <i>J Am Heart Assoc</i> 2012 Dec;1(6):e003376. doi: 10.1161/JAHA.112.003376. Epub 2012 Dec 19. (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計2件</p>	<p>専門家向け 計2件 Nakamura, T.: Latent TGFβ binding protein 4 converts microfibrils to elastic fibers by interacting with fibulin-5. Poster at Joint Meeting of the Society for Glycobiology & American Society for Matrix Biology (November 11 - 14, 2012, San Diego, U.S.A.) 中邨智之: 「LTBP の TGF β 非依存的な役割」 第 44 回日本結合組織学会学術大会・第 59 回マトリックス研究会大会 合同学術集会 (東京、2012 年 6 月 7 日) 一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計1件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>2012 年 8 月 18 日、関西医科大学付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 392 名。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	

様式19 別紙1

その他	2012年9月19日放映のNHK「ためしてガッテン」でFibulin-5 KO マウスを「弾性線維が作れなくなったマウス」として紹介。
-----	---

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	34,335,000	34,335,000	0
間接経費	39,600,000	18,999,000	10,300,500	10,300,500	0
合計	171,600,000	82,329,000	44,635,500	44,635,500	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	25,914,439	34,335,000	0	60,249,439	56,424,197	3,825,242	0
間接経費	3,868,731	10,300,500	0	14,169,231	14,169,231	0	0
合計	29,783,170	44,635,500	0	74,418,670	70,593,428	3,825,242	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	39,852,796	質量分析装置、クリーンベンチ、実験試薬等
旅費	625,728	研究成果発表旅費(米国ASMB&SFG合同学会)等
謝金・人件費等	3,464,592	研究補助員給与等
その他	12,481,081	キメラマウス作製、動物センター利用費等
直接経費計	56,424,197	
間接経費計	14,169,231	
合計	70,593,428	

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
質量分析装置	ABSCIEX製 API3200	1	18,585,000	18,585,000	2012/5/10	関西医科大学
クリーンベンチ	昭和科学製 S- 1301PBV	1	1,171,800	1,171,800	2013/1/25	関西医科大学
ドラフトチャンパー	島津理化製 CBK-SL15-H1-S ガスコック、給水 付き	1	971,250	971,250	2013/2/25	関西医科大学
CO2インキュベータ	サーモフィッ シャーサイエン ティフィック製 MODEL310	1	703,500	703,500	2013/2/28	関西医科大学
クロマトチャンパー	日本フリーザー 製 MC-20EF3	1	772,800	772,800	2013/3/26	関西医科大学
オートクレーブ	トミー精工製 LSX-500	1	546,000	546,000	2013/3/27	関西医科大学
高速冷却遠心機	久保田商事製 6000	1	1,730,137	1,730,137	2013/3/29	関西医科大学