

課題番号	LS016
------	-------

**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25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	病態関連膜脂質代謝の最先端研究—医薬応用への戦略的展開—
研究機関・ 部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	佐々木 雄彦

1. 当該年度の研究目的

本研究は、A) イノシトールリン脂質 (PIs) 代謝酵素の病態生理的役割の解明、B) PIs 代謝酵素欠損マウスシリーズの開発、C) 脂肪酸構成を異にする PIs 亜種の概念構築、という3つの項目からなる。これらは相互に関連しており、フィードバックを掛け合いながら病態関連脂質代謝の研究を進める。

A) PIs 代謝酵素欠損マウスの病態解析から酵素の病態生理的役割を解明することを目的とした。

B) 24 の酵素をコードする遺伝子について欠損マウスの作製を進め、系統の樹立を目的とした。

C) 前年度までに確立した PIP3 高感度定量解析系をヒト疾患研究に適用することを目的とした。

2. 研究の実施状況

A) 新規に作製した遺伝子欠損マウス(B)を含めて、PIs 代謝異常に起因する多様な病態を新たに見出している。指摘事項と関連して、マウスでの知見を実際のヒト病態理解へと展開できた例としては、PI3P 生成酵素 PIKC3 の心筋における役割と心不全に関する知見がある。筋特異的 PIKC3 欠損マウスは、心肥大、心室性不整脈を全例で発症し、これと符合してヒト非虚血性心肥大において心筋での PIKC3 の発現が消失/低下していることを見出した。さらに、これらのマウス、ヒト心筋に共通して異常蓄積する特定のタンパク質を同定した。PIKC3 によるこのタンパク質の分解制御異常が特発性心筋症の病因となりうることを示唆している。この他、発癌、免疫疾患、糖尿病等に関連する異常表現型の解析を進めた。

B) 当初 20 の PIs 代謝酵素について遺伝子欠損マウスの作製を計画したが、さらに4酵素を加えて作製を進めた。ターゲティングベクター完成 24 件(23)、マウス胚性幹細胞での変異導入 22 件(19)、キメラマウス 22 件(11)、変異マウス系統樹立 19 件(7)となり(括弧内は平成 24 年度報告時点の数)、大きな進展により目的をほぼ達成できた。

C) 逆相液体クロマトグラフィー/質量分析法により、PI, PIP<sub>1</sub>, PIP<sub>2</sub>, PIP<sub>3</sub> に結合している脂肪酸分子種を含めた定量分析法の開発に成功した。これは、ラジオアイソトープラベル不要な絶対定量法であり、ヒト検体をはじめとする幅広い試料に適用できるというメリットをもつ。本年度は、B 細胞性リンパ腫(マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、濾胞性リンパ腫)を中心に PIs プロファイルを得て、至適な階層的クラスタリング法を検討した。この方法により、新たな病型分類を試みている。また、アシル基転移酵素の生理機能解析を進め、さらに、新解析法の選択的反応モニタリングのメリットを活かして、新規リン脂質を見出し、当初の研究計画以上の展開を図っている。

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 4 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Takasuga S, Sasaki T. Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate: metabolism and physiological functions. <i>J Biochem.</i> 154(3):211-8. (2013)</li> <li>・Fujioka Y, Tsuda M, Nanbo A, Hattori T, Sasaki J, Sasaki T, Miyazaki T, Ohba Y. A Ca(2+)-dependent signalling circuit regulates influenza A virus internalization and infection. <i>Nat Commun.</i>;4:2763. (2013)</li> <li>・Morishita H, Eguchi S, Kimura H, Sasaki J, Sakamaki Y, Robinson ML, Sasaki T, Mizushima N. Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. <i>J Biol Chem.</i> 288(16):11436-47. (2013)</li> <li>・Huang M, Narita S, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Nanjo H, Sasaki T, Habuchi T. Diet-induced macrophage inhibitory cytokine 1 promotes prostate cancer progression. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 21(1):39-50. (2013)</li> </ul> <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 10 件</p>	<p>専門家向け 計 10 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11-13 日横浜 「Dual specificity phosphatases acting on acidic phospholipids」 佐々木雄彦</li> <li>・第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11-13 日横浜 「酸性リン脂質研究の最前線」 オーガナイザー諸言、佐々木雄彦</li> <li>・第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11-13 日横浜 「ホスファチジルグリセロールリン酸(PGP)ホスファターゼの生理機能」 高須賀俊輔、浅沼研、木村洋貴、高須賀緑、中西広樹、佐々木純子、山崎正和、妹尾春樹、佐々木雄彦</li> <li>・第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11-13 日横浜 「イノシトールリン脂質によるマクロファージの活性化と寿命制御」 佐々木純子、中西広樹、高須賀俊輔、佐々木雄彦</li> <li>・第 36 回日本分子生物学会年会、シンポジウム、平成 25 年 12 月 1-4 日神戸 「ミトコンドリアに局在する PTEN-like inositol phosphatase の新たな基質の同定」 佐々木雄彦、高須賀俊輔、中西広樹、佐々木純子</li> <li>・日本薬学会 第 134 年会、シンポジウム、平成 26 年 3 月 27-30 日 熊本 「イノシトールリン脂質脱リン酸化酵素 INPP4B による癌抑制機構」 佐々木雄彦</li> <li>・第 12 回 生命科学研究会、シンポジウム、平成 25 年 6 月 28-29 日 青森 「Inositol polyphosphate 4-phosphatase type II (INPP4B)が担う新たな癌抑制機構」 小藤智史、高須賀俊輔、佐々木雄彦</li> <li>・埼玉医科大学ゲノム医学研究センター学術集会 平成 25 年 7 月 25 日 埼玉 「ホスホイノシタイド代謝の破綻と生体機能異常」 佐々木雄彦</li> <li>・ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクトキックオフシンポジウム 平成 25 年 6 月 13 日 群馬 「イノシトールリン脂質代謝異常症」 佐々木雄彦</li> <li>・第 3 回 都医学研シンポジウム 平成 25 年 11 月 28 日 東京 「イノシトールリン脂質シグナリングと疾患」 佐々木雄彦</li> </ul> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 2 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・木村洋貴、小藤智史、佐々木雄彦 (2013) 「イノシトールリン脂質とイノシトールリン脂質代謝酵素」 遺伝子 Mook24 号 最新生理活性脂質研究、218-231</li> <li>・佐々木雄彦、中西広樹 (2013) 「ホスホイノシタイド代謝系」 医学のあゆみ、Vol.248, No. 13, 145-171</li> </ul>

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)	<a href="http://www.med.akita-u.ac.jp/~bisei/index.html">http://www.med.akita-u.ac.jp/~bisei/index.html</a> (秋田大学大学院医学系研究科 病態医学制御系 微生物学講座)
国民との科 学・技術対話 の実施状況	<p>① インターネット上での研究成果の継続的な発信 秋田大学ホームページ内に「最先端・次世代研究開発支援プログラム」専用サイトにより、研究内容や各種イベントの開催について情報発信を実施。</p> <p>② 中学生を対象とした講演会での研究内容発表 「秋田大学ジュニア・メディカル・サイエンス・ミーティング～秋田大学の最先端の医学系研究室をのぞいてみよう～」にて、研究成果等を講話。(平成25年11月19日) 参加者：143名(教育文化学部附属中学校1年生)、 開催場所：秋田大学附属中学校</p> <p>③ 中学生の研究室訪問を受入 「秋田大学ジュニア・メディカル・サイエンス・ミーティング～秋田大学の最先端の医学系研究室をのぞいてみよう～」を聴き、更に研究室訪問を希望した中学生の研究室訪問を受入。(平成26年1月10日) 参加者：7名(教育文化学部附属中学校1年生)、訪問先：佐々木雄彦研究室</p> <p>④ 企業関係者等一般を対象とした産学官合同フォーラムでの研究内容発表 「あきた産学官連携フォーラム2013」のパネル展として、研究発表会を実施。(平成25年11月26日) 参加者：189名、開催場所：秋田市民交流プラザ「アルヴェ」</p> <p>⑤ 企業関係者等一般を対象とした合同フォーラムでの研究内容発表 「秋田大学合同フォーラム」ポスターセッションの特別企画として、研究発表会を実施。(平成26年2月27日) 参加者：110名(学内69名、学外41名)、開催場所：秋田ビューホテル</p>
新聞・一般雑 誌等掲載 計1件	・秋田さきがけ新報(2013年11月21日付):「医学研究「興味湧いた」秋田大教授ら 秋大付中生に解説」
その他	なし

4. その他特記事項

なし

実施状況報告書(平成25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	134,000,000	92,400,000	41,600,000	0	0
間接経費	40,200,000	27,720,000	12,480,000	0	0
合計	174,200,000	120,120,000	54,080,000	0	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	208,776	41,600,000	0	41,808,776	41,808,776	0	0
間接経費	13,263,834	12,480,000	0	25,743,834	25,743,834	0	0
合計	13,472,610	54,080,000	0	67,552,610	67,552,610	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	12,202,654	フリーザー、実験試薬等
旅費	942,330	研究成果発表旅費等
謝金・人件費等	21,403,864	研究補助員人件費等
その他	7,259,928	動物実験施設等学内共同利用施設利用料
直接経費計	41,808,776	
間接経費計	25,743,834	
合計	67,552,610	

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
Ultimate3000スタン ダートLC 62Mpaシステ	サーモ	1	5,549,250	5,549,250	2013/4/24	秋田大学
				0		
				0		