

課題番号	LS053
------	-------

**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	新しい血管統合機構に基づく、慢性臓器障害治療薬の開発
研究機関・ 部局・職名	信州大学 大学院医学系研究科 教授
氏名	新藤 隆行

1. 当該年度の研究目的

RAMP2 の病態生理学的意義を明らかとし、慢性臓器障害の治療標的としての検討を進める。各細胞系列特異的な RAMP2 遺伝子コンディショナルターゲティングマウスを研究マテリアルとし、マイクロアレー解析、プロテオーム解析、メタボローム解析により、野生型マウスと遺伝子改変マウス個体間での遺伝子、タンパク発現変化や、代謝産物のプロファイル比較を行い、AM-RAMP2システムの各臓器における下流因子や代謝経路を網羅的に解析する。

次に、AM-RAMP2 活性を人為的に操作することを目的に、特異的抗体を作成し、AM-RAMP2 を安定過剰発現させた細胞株や、AM-RAMP2 遺伝子をヒト型に置換したノックインマウスに対する効果を検討する。

2. 研究の実施状況

血管の統合的な機能制御、および生体内恒常性維持において重要な役割を果たす、アドレノメデュリン (AM)-RAMP2 システムに着目して、その病態生理学的意義の全貌を解明するため、各細胞系列特異的な RAMP2 遺伝子コンディショナルターゲティングマウスラインや、各種生活習慣病モデルとの交配マウスラインの作出、解析を行なった。特に、血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(先天的欠損および誘導型遺伝子欠損)、リンパ管特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(誘導的遺伝子欠損マウス)、心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(先天的欠損および誘導的遺伝子欠損マウス)、脂肪細胞 RAMP2 ノックアウトマウス(先天的遺伝子欠損マウス)、腎臓特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(誘導型遺伝子欠損マウス)の作出を行い、さらにこれらと、メタボリックシンドロームや、動脈硬化モデルマウスとの交配解析を行った。また、これらのマウスの表現型レスキュー解析を行うため、過剰発現マウスなども作出した。

各マウスにおける血管の障害や臓器不全の原因を明らかにするため、オミクス解析などによる下流分子の網羅的解析を行なった。その結果、血管内皮細胞の接着と細胞骨格維持に関わる低分子量 G 蛋白 Rac1 と VE-カドヘリンやアクチン、心筋細胞においてミトコンドリアの生合成に関わる PGC-1 $\alpha$ とその下流の ATP 合成経路、尿細管細胞における小胞体ストレス関連因子 PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4、褐色脂肪組織分化因子 PRDM16 などが同定された。さらに AM-RAMP2 活性を人為的に操作することを目的に、遺伝子ノックアウト個体を利用した特異抗体を作成し、AM-RAMP 系を過剰発現する内皮細胞ラインやヒト型 AM-RAMP2 置換マウスに対する投与実験などを行い、眼内血管新生病などに対しての効果を確認した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <p>Iesato Y, Toriyama Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yoshizawa T, Koyama T, Uetake R, Yang L, Yamauchi A, Tanaka M, Igarashi K, Murata T, Shindo T Adrenomedullin-RAMP2 system is crucially involved in retinal angiogenesis Am J Pathol. 182(6):2380-90, 2013</p> <p>Uetake R, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Iesato Y, Yoshizawa T, Koyama T, Yang L, Toriyama Y, Yamauchi A, Igarashi K, Tanaka M, Kuwabara T, Mori K, Yanagita M, Mukoyama M, Shindo T Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced tubule cell death and is involved in kidney protection PLoS One. 9(2):e87667, 2014</p> <p>Shindo T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Shimoyama N, Iinuma N, Arai T, Miyagawa S. Regulation of adrenomedullin and its family peptide by RAMP system Curr Prot Pept Sci. 4(5):347-57, 2013</p> <p>植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、吉沢隆浩、小山晃英、家里康弘、楊磊、鳥山佑一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中愛、新藤隆行 アドレノメデュリン-RAMP2 システムは、小胞体ストレス誘導性細胞死を抑制し、腎保護的に働く 血管 36(3):89-93, 2013</p> <p>新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子、市川優佳 心血管系における adrenomedullin-RAMP2 系の病態生理学的意義 心臓 45(12):1490-1493, 2013</p> <p>血管、臓器恒常性を制御する生体内システム アドレノメデュリンとその受容体活性調節システムの病態生理学的意義 新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、小山晃英 日薬理誌 143(5):232-235, 2014</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件 新藤隆行 血管の恒常性維持と慢性臓器障害の予防と治療～アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる血管と臓器の恒常性維持機構 未病と抗老化 掲載予定</p>
<p>会議発表</p> <p>計 33 件</p>	<p>専門家向け 計 28 件</p> <p>2013年4月25日 第86回 日本内分泌学会 仙台 腹部大動脈瘤におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの病態生理学的意義の解明 田中愛、沖村綾乃、小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、吉沢隆浩、楊磊、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、新藤隆行</p> <p>2013年4月25日 第86回 日本内分泌学会 仙台 招待講演 アドレノメデュリンとその受容体活性調節システムの病態生理学的意義 新藤隆行</p> <p>2013年4月26日 第86回 日本内分泌学会 仙台 アドレノメデュリン-RAMP2 システムの代謝制御における意義 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、小山晃英、吉沢隆浩、楊磊、家里康弘、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、田中愛、河手久香、新藤隆行</p> <p>2013年4月26日 第86回 日本内分泌学会 仙台</p>

<p>慢性腎臓病におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の病態生理学的意義の解明 植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、楊磊、吉沢隆浩、小山晃英、柳田素子、新藤隆行</p> <p>2013年4月28日 ISARSH 2013 仙台 学会賞受賞 International Society of Aldosterone and Related Substances in Hypertension Adrenomedullin-RAMP2 system suppresses ER stress-induced cell death and works for kidney protection Uetake R, Sakurai T, Kamiyoshi A, Shindo Y, Kawate H, Iesato Y, Yoshizawa T, Koyama T, Yang L, Toriyama Y, Yamauchi A, Igarashi K, Tanaka M, Yanagita M, Shindo T.</p> <p>2013年5月5日-9日 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) シアトル Angiogenic potency of endogenous calcitonin gene-related peptide (CGRP) in mouse model of oxygen-induced retinopathy. Yuichi Toriyama, Yasuhiro Iesato, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yuka Shindo, Takayuki Shindo, Toshinori Murata</p> <p>2013年7月11日 第22回日本がん転移学会 松本 Megumu Tanaka 1, Teruhide Koyama 1, Takayuki Sakurai 1, Akiko Kamiyoshi 1, Takahiro Yoshizawa 1, Yang Lei 1, Ryuichi Uetake 1, Akihiro Yamauchi 1, Shun-ichiro Taniguchi 2, Takayuki Shindo 1 アドレノメデュリン-RAMP2系の腫瘍血管新生における意義</p> <p>2013年10月3日 第72回日本癌学会 横浜 腫瘍血管新生と転移におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の意義 Megumu Tanaka, Teruhide Koyama, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Yang Lei, Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi, Kyoko Igarashi, Yuichi Toriyama, Takayuki Shindo</p> <p>2013年9月26日 第21回日本血管生物医学会 大阪 腫瘍血管新生と転移におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の意義 田中愛、小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、Yang Lei、楊磊、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、新藤隆行</p> <p>2013年9月26日 第21回日本血管生物医学会 大阪 虚血性脳血管障害におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の意義 五十嵐恭子、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、楊磊、植竹龍一、山内啓弘、鳥山佑一、田中愛、河手久香、新藤隆行</p> <p>2013年9月27日 第21回日本血管生物医学会 大阪 招待講演 血管機能を制御するシグナリング機構～アドレノメデュリン-RAMPシステムによる血管機能制御 新藤隆行</p> <p>2013年11月22日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 招待講演 生理活性ペプチド、タンパク質による新しい心血管系の治療戦略; アドレノメデュリン-RAMP2システムによる血管、臓器恒常性制御 新藤隆行</p> <p>2013年11月22日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 学会賞受賞 アドレノメデュリン-RAMP2システムは、小胞体ストレス誘導性細胞死を抑制し、腎保護的に働く 植竹龍一 桜井敬之 神吉昭子 河手久香 新藤優佳 鳥山佑一 山内啓弘 五十嵐恭子 田中愛 新藤隆行</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 腫瘍血管新生と転移におけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの病態的意義 Megumu Tanaka, Teruhide Koyama, Takayuki Sakura1, Akiko Kamiyoshi Yang Lei, Ryuichi Uetake, Akihiro Yamauchi, Kyoko Igarashi, Yuichi Toriyama, Takayuki Shindo</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 脂肪細胞の代謝制御におけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの意義 神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、楊磊、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中愛、河手久香、新藤隆行</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能分化 山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、小山晃英、植竹龍一、五十嵐恭子、鳥山佑一、今井章、新藤優佳、新藤隆</p>
--

	<p>行</p> <p>2013年11月23日 第17回日本心血管内分泌代謝学会 大阪          虚血性脳血管障害におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の病態生理学的意義の解明          五十嵐恭子、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、楊磊、植竹龍一、山内啓弘、鳥山佑一、田中愛、河手久香、新藤隆行</p> <p>2014年1月10日 第9回代謝異常とCKDを考える会 学術講演会 仙台 招待講演          RAMPシステムによる血管、臓器の恒常性制御          新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸          血管・リンパ管制御における、アドレノメデュリン受容体AM1、AM2の機能分化          山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、小山晃英、植竹龍一、五十嵐恭子、鳥山佑一、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸          血管内皮細胞のアドレノメデュリン-RAMP2系は、「転移前土壌」の形成を抑制する。          田中愛、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、小山晃英、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、劉甜、羨鮮、今井章、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸 学会賞受賞          アドレノメデュリン-RAMP2システムによる、白色脂肪、褐色脂肪の脂質、エネルギー代謝制御          神吉昭子、桜井敬之、河手久香、新藤優佳、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸          アドレノメデュリン-RAMP2系の急性および慢性脳虚血における病態生理学的意義          五十嵐恭子、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、小山晃英、植竹龍一、山内啓弘、鳥山佑一、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、新藤隆行</p> <p>2014年2月15-16日 第43回日本心脈管作動物質学会 神戸          シスプラチン誘導急性腎不全モデルにおけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの腎保護効果          植竹龍一、桜井敬之、神吉昭子、河手久香、新藤優佳、鳥山佑一、山内啓弘、五十嵐恭子、田中愛、今井章、羨鮮、劉甜、新藤隆行</p> <p>2014年3月13-15日 STROKE2014(第39回日本脳卒中学会総会、第43回日本脳卒中の外科学会学術集会、第30回スパズム・シンポジウム) 大阪          慢性脳虚血における、アドレノメデュリン-RAMP2系の脳保護効果の検討          五十嵐恭子、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、小山晃英、植竹龍一、山内啓弘、田中愛、新藤隆行</p> <p>2014年3月21-23日 第78回日本循環器学会 東京          Adrenomedullin-RAMP2 System as a Novel Therapeutic Target of Tumor Angiogenesis and Metastasis          田中愛、小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、羨鮮、劉甜、今井章、谷口俊一郎、新藤隆行</p> <p>2014年3月21-23日 第78回日本循環器学会 東京          Pathophysiological Roles of RAMP2 and RAMP3 in the Vascular System          山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、小山晃英、植竹龍一、五十嵐恭子、鳥山佑一、田中愛、今井章、新藤隆行</p> <p>2014年3月21-23日 第78回日本循環器学会 東京          Pathophysiological Significance of Adrenomedullin-RAMP2 System in Metabolism and Adipose Tissue          神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、植竹龍一、山内啓弘、五十嵐恭子、鳥山佑一、田中愛、今井章、劉甜、羨鮮、新藤隆行</p> <p>2014年3月29日 第119回日本解剖学会 自治医大 招待講演          今、プラセンタ製剤を再考する -慢性肝障害疾患における新しい治療効果-</p>
--	---

様式19 別紙1

	<p>新藤隆行</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>2013 年 6 月 28 日 Miraikan セミナー 血管を元気に保つしくみ</p> <p>2013 年 8 月 23 日 Miraikan ラボ 2013 サイエンスカフェ 未来館研究者とはなそう!</p> <p>2013 年 8 月 29 日-30 日 イノベーションジャパン 2013 創薬開発研究の効率化のための、次世代疾患モデルマウスの迅速作製技術</p> <p>2014年2月20日 市民公開セミナー 血管、臓器の恒常性制御</p> <p>2014 年 3 月 30 日 Miraikan ワークショップ 2013 ネズミで探る?! 遺伝子のヒミツ ～ツアーとワークから遺伝子研究を学ぼう～</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 0 件</p>	
<p>Webページ (URL)</p>	<p>新藤隆行 研究室ホームページ <a href="http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/">http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/</a></p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>① 毎月 2 回、第一土曜日、第三土曜日に一般向けに、日本科学未来館での研究室見学ツアーを開催して、研究の目的と、研究の成果を伝えている。</p> <p>② 2013 年 6 月 28 日 Miraikan セミナー、8 月 23 日 Miraikan ラボ 2013 サイエンスカフェ～未来館研究者とはなそう! 2014 年 3 月 30 日 Miraikan ワークショップ 2013 ネズミで探る?! 遺伝子のヒミツ～ツアーとワークから遺伝子研究を学ぼう～を実施した。</p> <p>③ 2014年2月20日に信州大学市民公開セミナー 血管、臓器の恒常性制御の講演を行った。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 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	117,000,000	89,740,000	27,260,000	0	0
間接経費	35,100,000	26,922,000	8,178,000	0	0
合計	152,100,000	116,662,000	35,438,000	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	2,496,625	27,260,000	0	29,756,625	29,756,625	0	0
間接経費	0	8,178,000	0	8,178,000	8,178,000	0	0
合計	2,496,625	35,438,000	0	37,934,625	37,934,625	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	12,939,579	冷却遠心機及び実験用試薬他
旅費	2,896,780	研究成果発表、研究打ち合わせ等
謝金・人件費等	923,664	研究員給与
その他	12,996,602	動物実験施設利用者負担金、機器利用者負担金他
直接経費計	29,756,625	
間接経費計	8,178,000	
合計	37,934,625	

## 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
冷却遠心機	久保田商事 5911	1	669,375	669,375	2013/10/3	信州大学
				0		
				0		