

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 25 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

PRIP ノックアウトマウスの脂質代謝変化について野生型と比較して検討をおこなってきた。これらの結果を踏まえて、エネルギー代謝と PRIP 分子との関係を寒冷曝露等の実験系を用いて明らかにする。また、メタボローム解析の結果と糖質代謝系との関係を検討する。さらに、侵入細菌のオートファジー系による排除機構における PRIP の関わりを検討し、合わせて PRIP が仲介する細胞内分子輸送の分子基盤、細胞骨格系分子と PRIP との関係を検討する。

2. 研究の実施状況

PRIP が仲介する脂質代謝やエネルギー代謝機構の解明研究
 PRIP の脂肪分解における分子基盤を生化学的・細胞生物学的・分子生物学的な検討により明らかにした(PLoS ONE, 2014 発表)。また、脂肪細胞の分化における PRIP の役割を検討し、PRIP 遺伝子欠損で脂肪細胞分化が著しく阻害されることを明らかにした。以上より、*Prip* 欠損マウスの脂肪組織の矮小化は、脂肪分解の亢進と脂肪分化の抑制に関わる事が明らかとなった。
Prip 欠損マウスは、エネルギーを効率よく消費する。褐色脂肪細胞におけるエネルギー代謝に関与する遺伝子発現は、常温飼育において *Prip* 欠損マウスと野生型マウスでは異なっていた。寒冷曝露によってもその違いを認めマウス個体におけるエネルギー調節に PRIP が関わる事が示唆できた。

メタボローム解析の結果を踏まえた解析研究
 インスリン分泌顆粒の細胞内輸送系における PRIP の役割を明らかにし、*Prip* 欠損マウスの糖質代謝変動における表現型の検討をおこなった(Biology Open 2014 発表)。

PRIP が仲介する細菌感染防御とオートファジー系の関係検討研究
Prip 欠損マウスより調整した mouse embryonic fibroblast (MEF) に黄色ブドウ球菌を感染させ、オートファジー系による細菌排除の分子機構を明らかにした(PLoS ONE, 2014 発表)。

PRIP が仲介する細胞内分子輸送の分子基盤の解明研究
 インスリン分泌顆粒の細胞内輸送研究から細胞内物質輸送の足場となる細胞骨格系を PRIP が調節する可能性が示唆された。そこで、MEF の細胞運動性などを検討し細胞骨格制御への PRIP の関与を検討した。*Prip* 欠損 MEF では、細胞の移動能など野生型とは異なる表現型を示す事を明らかにした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 9 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 7 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kitayama T, Morita K, Sultana R, Kikushige N, Mgita 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 2;9:23. ISSN: 1744-8069; http://www.molecularpain.com/ 2. Motoyama N., Morita K., Kitayama T., Shiraishi 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 17(8): 1156-1167. ISSN: 1532-2149; http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1532-2149/issues 3. Sugiyama G, Takeuchi H, Kanematsu T, Gao J, Matsuda M, Hirata M. Phospholipase C-related but catalytically inactive protein, PRIP as a scaffolding protein for phospho-regulation. <i>Adv Biol Regul</i>. 2013 53(3): 331-340. Review. ISSN: 2212-4926; http://dx.doi.org/10.1016/j.jbior.2013.07.001 4. Morita K, Shiraishi S, Motoyama N, Kitayama T, Kanematsu T, Uezono Y, Dohi T. Palliation of bone cancer pain by antagonists of platelet-activating factor receptors. <i>PLoS One</i>. 2014 9(3):e91746. ISSN: 1932-6203; http://www.plosone.org/ 5. Toyoda H, Saito M, Sato H, Tanaka T, Ogawa T, Yatani H, Kawano T, Kanematsu T, Hirata M, Kang Y. Enhanced desensitization followed by unusual resensitization in GABA_A receptors in phospholipase C-related catalytically inactive protein-1/2 double-knockout mice. <i>Pflugers Arch</i>. 2014. ISSN: 1432-2013; http://link.springer.com/journal/424 6. Asano S, Nemoto T, Kitayama T, Harada K, Zhang J, Harada K, Tanida I, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) controls KIF5B-mediated insulin secretion. <i>Biol Open</i>. 2014 pii: bio.20147591v1. doi: 10.1242/bio.20147591. ISSN: 2046-6390; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1896/ 7. Harada-Hada K, Harada K, Kato F, Hisatsune J, Tanida I, Ogawa M, Asano S, Sugai M, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein participates in the autophagic elimination of <i>Staphylococcus aureus</i> infecting mouse embryonic fibroblasts. <i>PLoS One</i>. 2014 9(5):e 98285 ISSN: 1932-6203; http://www.plosone.org/ <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Kikuchi N, Irifune M, Shimizu Y, Yoshida K, Morita K, Kanematsu T, Morioka N, Nakata Y, Sakai N. Selective blockade of N-methyl-D-aspartate channels in combination with dopamine receptor antagonism induces loss of the righting reflex in mice, but not immobility, <i>Psychopharmacology</i>. in press. ISSN: 1432-2072; http://link.springer.com/journal/213 9. Okumura T, Harada K, Oue K, Zhang J, Asano S, Hayashiuchi M, Mizokami A, Tanaka H, Irifune M, Kamata N, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related Catalytically Inactive Protein (PRIP) Regulates Lipolysis in Adipose Tissue by Modulating the Phosphorylation of Hormone-Sensitive Lipase <i>PLoS One</i>. in press. ISSN: 1932-6203; http://www.plosone.org/
<p>会議発表</p>	<p>専門家向け 計 10 件</p> <p>1 : Asano S., Kanematsu T. : Regulation of second phase of insulin secretion by phospholipase</p>

様式19 別紙1

<p>計 16 件</p>	<p>C-related catalytically inactive protein : 46th meeting of the Hiroshima University Dental Society (Hiroshima), Jun 29, 2013.</p> <p>2 : 原田佳枝、兼松隆 : PRIP は <i>Staphylococcus aureus</i> を包含するオートファゴソームの成熟を制御する。 : 第 55 回歯科基礎医学会学術大会・総会 (岡山), 2013 年 9 月 20-22 日.</p> <p>3 : Asano S., Kanematsu T. : Regulation of insulin secretion by phospholipase C-related catalytically inactive protein : 第 55 回歯科基礎医学会学術大会 (岡山), 2013 年 9 月 20-22 日.</p> <p>4 : 張君, 大植香菜, 原田佳枝, 北山友也, 兼松 隆 : Genetic deficiency of PRIP induces impaired adipogenesis : 第 86 回日本生化学会大会, (横浜) , 2013 年 9 月 20-22 日.</p> <p>5 : Harada Kae, Harada Kana, Hayashi S., Ikeda H., Kanematsu T. : PRIP modulates autophagosomal maturation containing invasive bacteria. : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>6 : Asano S., Kanematsu T. : Phospholipase C-related catalytically inactive protein modulates insulin secretory vesicle movement : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>7 : Oue K., Zhang J., Irifune M., Kanematsu T. : Inhibition of PRIP Expression Results in Impaired Adipogenesis : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>8 : Kitayama T., Morita K., Kanematsu T. : PRIP1- and PRIP2-double knockout mice exhibit resistance to neuropathic pain in a partial sciatic nerve ligation model : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>9 : Asano S., Kanematsu T. : Novel mechanisms of insulin vesicle transport in the KIF5-mediated insulin secretion : The 8th Japan-Korea conference on cellular signalling for young scientists (Fukuoka) , Nov 7-8, 2013.</p> <p>10: 北山友也、森田克也、兼松隆 : Down regulation of zinc transporter 1 induces neuropathic pain via BDNF-KCC2 signaling pathway in spinal cord : 第 87 回日本薬理学会年会(盛岡), 2014 年 3 月 19-21 日.</p> <p>一般向け 計 6 件</p> <p>11. 兼松隆 : 脂質代謝のメカニズム : 広島, 広島大学歯学部歯学科歯学研究特論講義. 2013 年 4 月 10 日.</p> <p>12. 兼松隆 : 機能未知分子の新たな役割を明らかにする : 広島, 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. 2013 年 6 月 26 日.</p> <p>13. 兼松隆 : 脂肪分解を制御する新しい分子 ー楽して痩せることは出来るのかー 大学院セミナー講演 北海道大学, 2013 年 8 月 6 日.</p> <p>14. 兼松隆 : 肥満制御の分子機構 : 長崎, 長崎大学歯学部講義, 2013 年 11 月 29 日.</p> <p>15. 兼松隆 : 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 : FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年」, 東京, 2014 年 2 月 28 日.</p> <p>16. 兼松隆 : インスリン分泌や脂肪分解制御に関わる新たな分子の機能解析 : 広島大学学術講演会 公開シンポジウム 「NEXT 明日を拓く科学」 広島大学東広島キャンパス 2014 年 3 月 7 日.</p>
---------------	--

様式19 別紙1

<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>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>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/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>1. 兼松隆: 脂肪分解を制御する新しい分子 一楽して痩せることは出来るのかー 大学院セミナー講演 北海道大学, 20名, 2013年8月6日</p> <p>2. 兼松隆: 肥満制御の分子機構: 長崎, 長崎大学歯学部講義, 50名, 2013年11月29日</p> <p>3. 兼松隆: 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: FIRSTシン ポジウム「科学技術が拓く2030年」, 東京, 300名, 2014年2月28日</p> <p>4. 兼松隆: インスリン分泌や脂肪分解制御に関わる新たな分子の機能解析: 広島大学学術講演 会 公開シンポジウム「NEXT 明日を拓く科学」広島大学東広島キャンパス, 50名, 2014年3月7日</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	100,188,000	25,812,000	0	0
間接経費	37,800,000	30,056,400	7,743,600	0	0
合計	163,800,000	130,244,400	33,555,600	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	6,821,588	25,812,000	0	32,633,588	32,633,588	0	0
間接経費	2,048,650	7,743,600	0	9,792,250	9,792,250	0	0
合計	8,870,238	33,555,600	0	42,425,838	42,425,838	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	20,317,048	顕微鏡、純水製造装置、実験試薬、実験器具等
旅費	535,360	研究成果発表旅費、打合せ旅費等
謝金・人件費等	10,476,697	博士研究員人件費、等
その他	1,304,483	学会誌投稿料、動物飼育費等
直接経費計	32,633,588	
間接経費計	9,792,250	
合計	42,425,838	

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
バイオハザード対 策用キャビネット	パナソニックヘル スケア(株) MHE-91AB3-3- PJ	1	1,474,987	1,474,987	2013/5/22	広島大学
共焦点レーザ走査 型顕微鏡	オリンパス(株) FV10i DOCタイプ セット FV10C- O3-SET-J	1	10,000,000	10,000,000	2013/8/6	広島大学
純水・超純水製造 装置	(独国)メルク社 Milli-Q Integral- 5LU 機器分析タ イプ	1	2,247,000	2,247,000	2013/10/30	広島大学