

【日本側コーディネーター及び拠点機関名】

日本側拠点機関名	東京大学大学院農学生命科学研究科
日本側コーディネーター所属・氏名	東京大学大学院農学生命科学研究科・高橋 伸一郎
研究交流課題名	高齢化時代に克服すべき疾病の予防法開発に向けた新しい分子基盤の構築
相手国及び拠点機関名	スウェーデン・Karolinska Institute スペイン・Cajal Institute アメリカ合衆国・Tulane University

研究交流計画の目標・概要

【研究交流目標】

高齢化時代への突入により、健康年齢の延伸を目標とした研究の重要性はますます高まっている。このような研究の代表的な対象疾患として、ヒトでの死亡率第一位の**悪性腫瘍**や、加齢と共に発症率が上昇する**脳神経疾患**、生活習慣病に位置づけられる**循環器系疾患**や**糖尿病**などを挙げることができる。**インスリン様成長因子 (IGF)** は、広範な細胞の増殖誘導や細胞死の抑制、細胞遊走などを促進することが知られており、この活性が過剰になると細胞の癌化や浸潤が起こって**悪性腫瘍化**する。逆に不足すると神経細胞や血管平滑筋細胞の細胞死が起こり、**神経変性疾患**や**動脈硬化**が進行することが報告されている。一方、**インスリン**は脂肪細胞・筋肉、肝臓などに働いて糖・脂質同化を促進し、この活性が不足するとインスリン抵抗性を発生、**Ⅱ型糖尿病**の主因となることは広く知られている。このように IGF やインスリンの生理活性の過剰な修飾は高齢化時代に克服すべき疾病の原因となっているにも関わらず、その**発症の分子機構の多くは不明**である。本研究に参加する研究者は、これまで、それぞれの疾病モデル細胞・動物を用いた研究で、IGF やインスリンのシグナル伝達の修飾機構について研究を進めてきた。本研究ではこの研究の交流をはかり、それぞれの特徴あるモデル細胞・動物を用いて、**新しい観点からインスリン様シグナルの修飾機構を明らかにし、それぞれの疾病について、これまで明らかにされていない発症の分子機構を提示**することを目的としている。

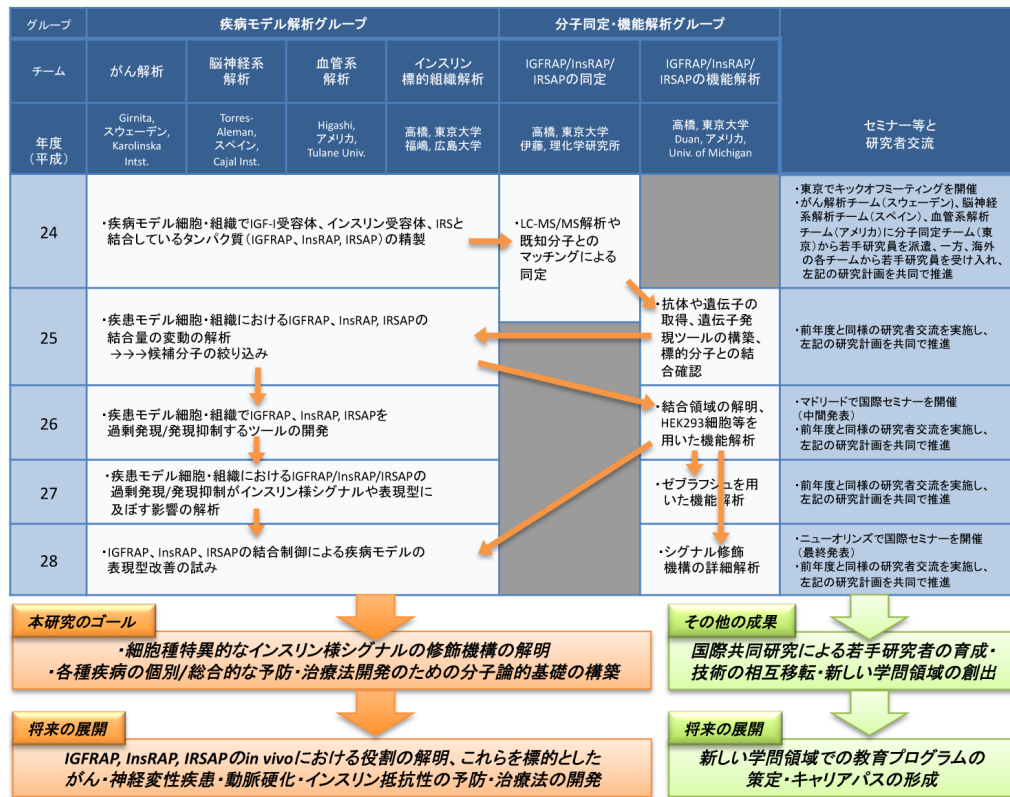
【研究交流計画の概要】

一般に、IGF やインスリンは細胞膜に存在する **IGF-I 受容体**や**インスリン受容体**に結合すると、受容体に内蔵されているチロシンキナーゼが活性化され、細胞内基質をリン酸化する。細胞内基質のひとつ、**インスリン受容体基質 (IRS)** がチロシンリン酸化されると、これを認識して種々のシグナル分子が結合し、下流にシグナルが伝わり、**細胞増殖の誘導や細胞死の抑制、細胞遊走や物質同化など広範な生理活性が発現**することが示されている。本研究の日本側コーディネーター・高橋の研究グループでは、他の細胞外因子の刺激や細胞の置かれた環境に応答して起こる IGF/インスリンシグナルの修飾機構を解析する過程で、IGF-I 受容体/インスリン受容体あるいは IRS に、リン酸化チロシン残基の認識を介さずに、多くのタンパク質 (IGF-I receptor-associated proteins; **IGFRAP**, insulin receptor-associated proteins; **InsRAP**, IRS-associated proteins; **IRSAP**) が相互作用することを発見した。更に網羅的な解析により、いくつかの **IGFRAP/InsRAP、IRSAP** が、IGF-I 受容体/インスリン受容体、IRS の IGF/インスリン依存的なチロシンリン酸化、更にその下流シグナル、ひいては IGF/インスリンの生理活性を調節していることを示してきた。

これらの研究成果をもとに、**癌細胞の増殖誘導機構**を研究している **Dr. Girnita**、**神経細胞死誘導機構**の研究をしている **Dr. Torres-Aleman**、**動脈硬化進行機構**の研究をしている **Dr. Higashi**、**インスリン抵抗性発生機構**の研究をしている **高橋、福嶋博士**のそれぞれの特徴的な疾病モデル細胞を用いて、**それぞれの細胞特異的に IGF/インスリンシグナルの修飾機構に関わる IGFRAP、InsRAP、IRSAP を特定し、これらの分子を介したそれぞれの疾病特異的な分子機構を明らかにする**ことを具体的なゴールとしている。それぞれの疾病モデル細胞・動物を用いた実験は、これらを専門とした研究者のラボで遂行し、モデル細胞中の IGFRAP、InsRAP、IRSAP の同定と基礎的な機能解析は**日本側と Dr. Duan** の研究室で行う。この過程で、サンプル調製や技術移転のためにお互いのグループの研究者を交流させ、初年度、3 年度、最終年度に、研究の打ち合わせと今後の研究方針を決定するために各グループの研究者が集合する国際セミナーを行う。

[実施体制概念図]

国際研究協力ネットワークによる本研究の推進計画



細胞特異的に発現するIGF・インスリンの適切に制御された生理活性は、生命の維持に必須であるが、細胞内シグナルの過剰な修飾は多くの疾病を引き起こす。

