

平成26年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)
中間評価資料(進捗状況報告書)

1. 概要

研究交流課題名 (和文)	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		
日本側拠点機関名	東京大学大学院農学生命科学研究科		
コーディネーター 所属・職・氏名	東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授・高橋 伸一郎		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属・職・氏名
	スウェーデン	カロリンスカ研究所	Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology・Leonard GIRNITA
	スペイン	カハール研究所	Neuroendocrinology・Professor・Ignacio TORRES-ALEMAN
	アメリカ合衆国	チューレーン大学	School of Medicine・Research Assistant Professor・Yusuke HIGASHI

2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

○申請時の研究交流目標

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。

○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する2カ年分の計画について、

十分に達成された

概ね達成された

ある程度達成された

ほとんど達成されなかった

【理由】

これまでに、がん解析チーム(カロリンスカ研究所)、神経変性疾患解析チーム(カハール研究所)、糖尿病

解析チーム（広島大学と東京大学）のそれぞれのモデル動物・細胞から、分子同定チーム（東京大学と理化学研究所）がインスリン受容体基質（IRS）結合タンパク質や IGF-I 受容体／インスリン受容体（IGFIR/IR）結合タンパク質を単離し、これらの同定に成功した。現在、動脈硬化解析チーム（チューレーン大学）と分子同定チーム（東京大学と理化学研究所）の共同研究により、IRS 結合タンパク質の単離・同定を進めている。このように、IRS 結合タンパク質、IGFIR/IR 結合タンパク質の同定は順調に進んでおり、それぞれの結合タンパク質の結合動態や機能の解析も予定通り進捗している。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成26年3月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

○共同研究

【概要】

〈派遣〉平成24年10月に日本側拠点研究機関（東京大学）から、伯野史彦博士、尾添淳文博士、博士課程の学生、安藤康年をスペインのカハール研究所、神経変性疾患解析チームに派遣し、モデル動物からのサンプル調製法の検討を行った。同時期に、日本側研究機関から、福嶋俊明博士、山中大介博士、博士課程の学生、吉原英人をスウェーデン、ストックホルムのカロリンスカ研究所、がん解析チームに派遣し、同様にモデル細胞からのサンプル調製法の検討を行った。平成25年2月には、日本側拠点研究機関（東京大学）から研究員、尾添淳文博士を、約1ヶ月間スペインのカハール研究所、神経変性疾患解析チームに派遣し、Ignacio Torres-Aleman 博士の研究室で酸化ストレスを負荷した神経細胞およびグリア細胞の IGFIR および IRS の動態を解析、更に IRS 結合タンパク質の単離を行った。平成25年8月には、日本側拠点研究機関（東京大学）および参加機関から教員として研究代表者の高橋伸一郎博士、伯野史彦博士、福嶋俊明博士、および研究員、亀井宏泰博士、山中大介博士、尾添淳文博士、柴野卓志、博士課程の学生、吉原英人、修士課程の学生、成田佑果、古田遥佳を、約2週間スウェーデン、ストックホルムのカロリンスカ研究所、がん解析チームに派遣し、Leonard Girnita 博士の研究室でタンパク質のユビキチン化の解析法の習得を行った。平成24年6月には研究代表者の高橋伸一郎博士が、平成25年12月には研究参加者の伯野史彦博士がアメリカ合衆国の拠点機関であるニューオーリンズ、チューレーン大学の動脈硬化解析チーム、Yusuke Higashi 博士の研究室を訪問し、室員との意見交換を行い、具体的な研究方法の打ち合わせ及び実験手法の指導を行った。このように、がん解析チームおよび神経変性疾患解析チームに日本側拠点研究機関の分子同定チームの研究室から若手研究者を派遣し、それぞれのモデル動物・細胞から IRS 結合タンパク質、IGFIR 結合タンパク質の単離・同定を進めてきた。また、動脈硬化解析チームとは、解析モデルの最適化などを進め、平成26年度より分子同定チームの研究室から若手研究者の派遣を開始している。

〈受入〉平成24年7月には、がん解析チームの Leonard Girnita 博士の研究室に所属する Claire Worrall 博士が日本側拠点機関の東京大学の研究室に派遣され、約1ヶ月間 IGFIR と結合するユビキチンリガーゼや脱ユビキチン化酵素の機能解析に関する研究を行った。更に、スウェーデンの拠点機関の代表者である Girnita 博士が、日本側拠点研究機関（東京大学）を訪問し、約3ヶ月間にわたり IGFIR と相互作用するタンパク質、 β アレスチンの研究を行った。また、平成26年3月には、神経変性疾患解析チームの Ignacio Torres-Aleman 博士が、日本側拠点機関の東京大学の研究室を訪問、分子同定チームの解析結果について詳細な検討を行った。

もちろん、日本側の参加機関の間では、頻りに研究者の行き来が行われており、深い議論のもと、研究が推進されている。

〈学会およびワークショップ〉 上述した共同研究から得られてきた研究成果は積極的に国内外の学会に参加

し、研究成果を発表、さらに学会に参加している拠点形成の参加者やそれぞれの分野での第一人者と深い討論を行い、研究の進展に大きな原動力となってきた。

例えば、国外では、平成24年度には、6月に高橋伸一郎博士がアメリカ内分泌学会（ENDO2012）で意見交換と情報収集、中江淳博士がアメリカ糖尿病学会で研究成果発表、7月に Annual Human Placenta Workshop で中西もも博士が新しい実験技術を習得、10月には高橋伸一郎博士、伯野史彦博士、竹中麻子博士、福嶋俊明博士、鞆嶋有紀博士、山中大介博士、尾崎依博士、尾添淳文博士、博士課程の学生、安藤康年、吉原英人、米山鷹介が、ミュンヘンで行われた6th GRS-IGF International Symposiumに参加し、スウェーデン、スペイン、アメリカ合衆国の研究室から参加した研究者とともに研究成果を発表した。平成25年3月には、高橋伸一郎博士、伯野史彦博士、研究員の亀井宏泰博士、柴野卓志、博士課程の学生、米山鷹介が、アメリカで行われた Gordon Research Conference “Insulin-like Growth Factors in Physiology & Disease” で研究成果を発表した。この conference では、がん解析チーム、神経変性疾患解析チーム、動脈硬化解析チームの代表者が一同に介しており、これまでの研究成果を再検討し、今後の研究連携について討論した。平成25年度には、6月に高橋伸一郎博士と博士課程の学生、米山鷹介が、アメリカ内分泌学会（ENDO2013）で研究成果を発表、6月に研究員、尾添淳文博士が、京都で行われた国際神経学会（Neuro2013）に出席し、情報収集を行った。更に、9月には佐伯泰博士、博士課程の学生、吉原英人、土屋光がイタリアで行われた EMBO Conference “Ubiquitin and ubiquitin-like proteins: from structure to function” で研究成果を発表、他の研究者と議論を行った。また、10月に高橋伸一郎博士は、イタリアで行われた国際会議”Obesity, diabetes and cancer” に招待され講演を行った（この学会に招待されていた Leonard Girnita 博士と研究打ち合わせとサンプルの交換を行った）。

一方、国内では、平成24年度および平成25年度に、日本内分泌学会、日本栄養食糧学会、日本生化学会、日本細胞生物学会、日本生物物理学会、日本分子生物学会、日本農芸化学会などに、若手研究者をはじめとした日本側拠点研究機関および参加機関の研究者が参加、研究成果の報告だけでなく、IRS 結合タンパク質や IGFIR/IR 結合タンパク質の既知の機能などについて情報収集を行った。

相手国との連携で得られた研究成果の発表も開始しており、これらの発表を聞いた相手国以外の他国の研究者からも注目され、共同研究を申し込まれている。このように、国外の学会を中心に本拠点形成事業の成果は高い評価を受けている。

○セミナー

	平成24年度	平成25年度
国内開催	1回	0回
海外開催	0回	1回
合計	1回	1回

【概要】

平成24年8月に、東京において、一日間のキックオフ国際セミナー “Insulin-like Activities and Their Related-Diseases in Aging from the Aspects of Basic and Translation Medicine” を開催した。本セミナーは、まず一般公開の部として、日本側拠点研究機関および参加機関の研究者である高橋伸一郎博士（東京大学）、片岡直行博士（京都大学）、伊藤昭博博士（理化学研究所）、伯野史彦博士（東京大学）、佐伯泰博士（東京都医学総合研究所）、福嶋俊明博士（広島大学）、そして、相手国拠点研究機関から、Yusuke Higashi 博士（チューレーン大学）、Leonard Girnita 博士（カロリンスカ研究所）、Ignacio Torres-Aleman 博士（カハール研究所）が講演を行った。講演内容は、当該研究の対象であるインスリン様シグナル・生理活性ばかりに限定せず、RNA 代謝制御研究、タンパク質の翻訳後制御研究、タンパク質のユビキチン化制御研究など、基礎研

究や臨床研究まで広い観点からの講演が行われた。本セミナーには、60人以上の参加者があった。その後、2日間にわたって非公開の部として、それぞれの機関に属する研究者が自分達の研究内容を発表・紹介し、今後の研究拠点形成事業の進め方について討論、最終合意を得た。

平成25年8月に、スウェーデン・ストックホルム、カロリンスカ研究所において、3日間にわたって国際ワークショップ“Emerging Paradigms of Insulin-Like Activities in Physiology & Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapy”が開催された。このワークショップは、スウェーデン側拠点研究機関のLeonard Girnita博士によって企画された。日本側拠点研究機関（東京大学）および参加機関から教員として研究代表者の高橋伸一郎博士、伯野史彦博士、福嶋俊明博士、および研究員、亀井宏泰博士、山中大介博士、尾添淳文博士、柴野卓志、博士課程の学生、吉原英人、修士課程の学生、成田佑果、古田遥佳が参加、研究発表を行った。更に、スウェーデン側拠点研究機関のLeonard Girnita博士と彼の研究グループのメンバー4名、スペイン側拠点研究機関のTorres-Aleman博士が講演した。更に、IGFIRとIRの研究の権威であるイタリアのAntonino Belfiore博士が招待され、我々の研究領域との共同研究の可能性を含めて講演を行った。この他に、インスリン様活性に関係のある癌抑制遺伝子p53と細胞死・細胞増殖、細胞外マトリクスと細胞接着、オーダーメイド医療とがんマーカーなどの研究領域で、カロリンスカ研究所の著明な研究者、Klas Wiman博士、Nico Dantuma博士、Staffan Strömblad博士、Serhiy Souchelnytskyi博士などが話題を提供した。最後に、これらの発表・講演を通して、IRS結合タンパク質あるいはIGFIR/IR結合タンパク質の同定後、どのように研究を展開していくかについて、議論を行った。

このように、平成24年度と平成25年度の二回の国際セミナーで、参加者がこれまでの研究成果を発表し、濃密な討論を行うことができた。お互いの研究グループのメンバーが数回にわたって一同に会したことで、今後の研究交流を円滑に進めるのに大きな役割を果たした。

○研究者交流

【概要】

実施していない。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、「学術的側面」、「若手研究者の育成」、及び「研究教育拠点の構築」の観点から記入してください。

○学術的側面

これまでの研究成果で、種々の細胞や組織、疾病モデルの細胞や組織から、多くのIRS結合タンパク質やIGFIR/IR結合タンパク質の単離・同定に成功した。更に、それぞれの結合タンパク質の機能についても解析を加え、その新たな機能が明らかになりつつある。これらの研究成果は、国内外の学会で発表しており、国際学会を中心に、多くの学会で高い評価を受けている。これらの研究成果や研究交流によって、IRS結合タンパク質や受容体結合タンパク質群によるインスリン様生理活性の制御という新たな研究分野の基盤が構築されつつある。このように、本研究交流活動の成果で明らかとなった新しいIGF活性の修飾機構は、IGFの学術領域の多くの研究者たちに認められ、評価されてきている。その結果、本研究交流を推進している我々は、多くの研究者に共同研究などを申し込まれており、成果の学術的波及効果も大きいと考えている。

○若手研究者の育成

この2年間で、若手研究者をスウェーデン、スペインにそれぞれ派遣し、一方、スウェーデンから若手研究者を受け入れ、若手研究者の研究交流に大きく貢献することができた。さらに、若手研究者を様々な学会やワークショップなどに派遣して、その成果を発表する機会ができ、彼ら自身によって、同定されたタンパク質の機能解明にあたって必要な情報の収集が可能となった。これらの若手研究者の海外での研究成果の発表は、来年度以降の拠点機関への派遣に大きな一助になるのは言うまでもない。このように若手研究者を中心とした順

調な研究交流が進められている。また、国際学会での日本の若手研究者の発表も高く評価され、外国の博士課程への進学やポスドクフェローとしての採用の打診を、複数の研究者が受けている。また、各国の若手研究者と日本の若手研究者との交流が個人レベルでも（研究以外の場面においても）続いており、本研究に関わっている日本人若手研究者たちは、外国との距離が急速に縮まったことは特筆に値する。このように、今回の研究交流活動の成果が、日本の若手研究者の国際性をアピールするという波及効果を生んでいる。

○研究教育拠点の構築

日本側拠点形成機関である東京大学では、「日本の学術の最前線に立ち、日本と世界の未来を担う責任を持つ」という教育研究活動の目標を立てている。本研究により、日本の機関に属する教員、研究員、学生たちが、一年間に何度も日常的に海外に渡航する、あるいは、外国にある程度の期間滞在し研究教育を受ける、外国で外国人の研究者と討論し、合意点を見つけるという経験ができたことは、科学という分野で国際化を初めて体験する仕組みが構築できつつあると自負している。また、今回の研究拠点助成事業の成果を、医学だけでなく、代謝学、比較内分泌学、進化学などの動物科学の新しい学問領域へ発展させる努力も継続中であり、この分野の新しい研究教育プログラムの構築の端緒にしたいと考えている。これらも研究交流活動の波及効果のひとつと言える。

4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での、「日本側拠点機関の実施体制」、「相手国拠点機関との協力体制」、及び「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

日本側拠点機関は東京大学大学院農学生命科学研究科であり、ここに属する教員、研究員、学生を中心に研究教育を進めている。

一方、タンパク質の同定を分担している理化学研究所、ユビキチン化の解析を分担している東京都医学総合研究所、IRS と相互作用をしている RNA の解析を分担している京都大学医学部、糖尿病と代謝活性の解析を分担している広島大学大学院医歯薬学総合研究科、代謝活性の解析を分担している慶應大学医学部、ホルモンと代謝活性の関連を解析している日本医科大学および鳥取大学医学部、栄養状態と代謝活性の関連の解析を分担している明治大学農学部、運動と代謝活性の関連の解析を分担している首都大学東京を協力機関としており、教員と研究員を中心に、得意な分野を分担解析することにより有機的な連携を構築し、研究を推進している。

○相手国拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

相手国拠点機関として、がん研究を担当しているスウェーデンのカロリンスカ研究所、神経変性疾患研究を担当しているスペインのカハール研究所、動脈硬化関連疾患研究を担当しているアメリカ合衆国のチューレーン大学と、役割分担は明確である。日本側から各国の拠点機関に研究者を派遣して、それぞれの拠点機関が所有しているモデル動物やモデル細胞から組織抽出液、細胞抽出液を調製、これを電気泳動に供した後、ゲルを日本に持ち帰り IRS 結合タンパク質や IGFIR/IR 結合タンパク質の同定を進めている。また、各国の拠点機関から研究員を受入れ、彼らがモデル動物や細胞を日本で作成、日本での解析を進めるといった解析法も同時に試みている。成果として、がん組織や脳神経系、動脈硬化組織で同定された IRS 結合タンパク質や IGFIR/IR 結合タンパク質が、他の組織でも観察されるかなどについても、異なる相手国拠点機関でネットワークを作って検討を進めている。また、研究成果などについても共同での報告を開始している。

○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）

日本側拠点機関は東京大学大学院農学生命科学研究科であり、総務課研究支援チームが日本学術振興会への連絡調整、相手国拠点機関からの研究員の受入手続き、提出書類の確認・修正等の事務を担当している。経理

課が、東京大学の規則に基づき、委託費の執行・管理等を担当している。