

研究拠点形成事業
平成 25 年度 実施報告書
A. 先端拠点形成型

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	東京大学大学院農学生命科学研究科
(スウェーデン) 拠点機関：	カロリンスカ研究所
(スペイン) 拠点 機関：	カハール研究所
(アメリカ合衆 国) 拠点機関：	チューレーン大学

2. 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

(交流分野：基礎／探索医学)

(英文)：New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities

(交流分野：Basic/translational medicine)

研究交流課題に係るホームページ：<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/shingroup/index.html>

3. 採用期間

平成 24 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

(2 年度目)

4. 実施体制**日本側実施組織**

拠点機関：東京大学大学院農学生命科学研究科

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：東京大学大学院農学生命科学研究科・研究科長・
古谷 研

コーディネーター (所属部局・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

協力機関：広島大学・独立行政法人理化学研究所・日本医科大学・明治大学・

首都大学東京・京都大学・慶応大学・東京都医学総合研究所・鳥取大学
事務組織：東京大学農学系総務課

相手国側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

（１）国名：スウェーデン

拠点機関：（英文）Karolinska Institute

（和文）カロリンスカ研究所

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文）Cancer Center Karolinska・Associate
Professor of Pathology・Leonard GIRNITA

協力機関：（英文）なし

（和文）なし

経費負担区分（A型）：パターン１

（２）国名：スペイン

拠点機関：（英文）Cajal Institute, The Spanish Research Council

（和文）スペイン国立研究所、カハール研究所

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文）Neuroendocrinology・Professor・Ignacio
TORRES-ALEMAN

協力機関：（英文）なし

（和文）なし

経費負担区分（A型）：パターン１

（３）国名：アメリカ合衆国

拠点機関：（英文）Tulane University

（和文）チューレーン大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文）School of Medicine・Research Assistant
Professor・Yusuke HIGASHI

協力機関：（英文）University of Michigan

（和文）ミシガン大学

経費負担区分（A型）：パターン１

5. 研究交流目標

5-1. 全期間を通じた研究交流目標

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。

5-2. 平成25年度研究交流目標

・研究協力体制・若手育成

本年度は、分子同定チーム(東京)よりがん解析チーム(スウェーデン)、脳神経系解析チーム(スペイン)、血管系解析チーム(アメリカ)に若手研究者を派遣し、一方これらのチームから若手研究員をそれぞれ1-2名受け入れ、互いの技術を相互移転し、研究計画を共同で推進する。また各研究拠点の研究者がスウェーデンのストックホルムに集結し、研究成果を発表し、今後の研究方針、研究交流方針の話し合いを行う。

・学術的観点

各疾病モデルの解析チームのもとに若手研究者を派遣し、それぞれの疾病モデル細胞・組織より IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS と結合しているタンパク質の同定を試みる。具体的には、疾病モデル細胞・組織より、IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS を共免疫沈降し、SDS-PAGE・ゲル染色により IGF RAP/Ins RAP/IRS AP を可視化する。次に、このゲル片を分子同定チームに輸送し LC-MS/MS 解析によって同定する。同定したタンパク質が新規分子であった場合、分子機能解析チームがその特異的抗体を作製、遺伝子を取得する。次に、HEK293 細胞などに発現し、IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS との結合を確認する。続いて、各疾病モデルの解析チームが、同定した分子の結合量の変動を解析し、疾病を誘導する刺激に応じて(がんでは悪性化の度合いに応じて)結合が変化するものを絞り込む。

6. 平成25年度研究交流成果

(交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めてください。)

6-1 研究協力体制の構築状況

平成25年度には、日本の研究拠点から10人、スペインの拠点から1人、スウェーデンの研究拠点から7人がカロリンスカ研究所に集結し、第二回セミナーを開催した。その際に、イタリアやアメリカ、カロリンスカ研究所などから、当該研究拠点に関連の深い領域

で第一人者の研究者を招待して発表を依頼した。このセミナーで、参加者がこれまでの研究成果を発表し、濃密なディスカッションを行うことができた。さらにこれからの研究交流の方法の詳細を話し合い、今後の円滑な研究協力体制の構築に役立った。

また、サンフランシスコで行われたアメリカ内分泌学会に2人、名古屋で行われた細胞生物学会に3人、10月にはイタリアで開催されたユビキチン関連の専門学会に3人、また、12月には神戸で開かれた日本分子生物学会に5人、アメリカニューオーリンズで開かれたアメリカ細胞生物学会に2人派遣し、学会発表および情報収集を行った。特にニューオーリンズにおいては、アメリカの研究拠点機関であるチューレーン大学の東祐輔博士と研究打ち合わせを行った。

しかし、本年度は若手研究者を拠点研究機関に派遣することはできなかったが、若手研究者を様々な学会や meeting に派遣して、その成果を発表させ、単離されてきたタンパク質の機能解明に必要な情報の収集に努めさせた。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助けになると考えられる。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。

6-2 学術面の成果

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 結合タンパク質や受容体結合タンパク質の単離に成功してきている。本年度は特にその IRS 結合タンパク質の機能について解析を加えた。DGK ζ や GKAP42、HDAC6、Usp7 など多くの IRS 結合タンパク質の機能解析を行い、その機能が明らかになりつつある。さらに本年度はいろいろな学会でそれぞれのタンパク質の機能についての成果を発表している。これらの研究成果によって、IRS 結合タンパク質群に関する新たな研究分野の基盤が構築されてきている。

6-3 若手研究者育成

本年度は若手研究者を拠点研究機関に共同研究のために派遣を行わなかったが、若手研究者を様々な学会や meeting に派遣して、その成果を発表させ、単離されてきたタンパク質の機能解明に必要な情報の収集に努めさせた。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。

6-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

平成25年度の研究成果は、がん、脳神経疾患、動脈硬化、糖尿病の発症機構に新しい観点を提供することができた。特に、これらを発症する IRS に相互作用するタンパク質の候補を複数同定できた。これらは、新しい作用点を有する治療薬の開発の基礎となり、社会貢献の意義も大きい。多くの meeting に出席して研究を発表し、更に多くの他の研究者と交流できたことは、IGF やインスリンに関するこれらの成果を、世界に発信し、このような研究を更に世界レベルで広げていくために必須で、この意味で我々の目的を地道に達成し

ている。

6-5 今後の課題・問題点

今後、現在注目しているタンパク質と IRS との相互作用を修飾する低分子化合物のスクリーニングを鋭意進める必要がある。このための準備を理化学研究所とともに現在進めている。がん、脳神経疾患、糖尿病の発症に関連するタンパク質の候補の同定には成功したが、動脈硬化モデルについては、標的とする細胞や組織の扱いが難しく、進行が遅れている現状である。次年度は、こちらの研究者を派遣して、先方の研究者と協力して IRS と相互作用するタンパク質の同定を、動脈硬化発症に関連する組織で進めることを計画している。

6-6 本研究交流事業により発表された論文

平成25年度論文総数 10本

相手国参加研究者との共著 2本

(※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)

(※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入してください。)

7. 平成25年度研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成24年度	研究終了年度	平成28年度
研究課題名	(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				
	(英文) New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授				
	(英文) Shin-Ichiro TAKAHASHI・Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo・Associate Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) 1) Leonard GIRNITA・Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology 2) Ignacio TORRES-ALEMAN・Neuroendocrinology, Cajal Institute The Spanish Research Council・Professor 3) Yusuke HIGASHI・School of Medicine, Tulane University・Research Assistant Professor				
参加者数	日本側参加者数			10名	
	(スウェーデン) 側参加者数			1名	

	(スペイン) 側参加者数	1名
	(アメリカ合衆国) 側参加者数	1名
25年度の研究 交流活動	<p>日本側の研究者のうち、拠点研究機関である東京大学からは、代表者の高橋伸一郎と米山鷹介がアメリカ内分泌学会にて研究成果を発表し、米山鷹介、伯野史彦、藤枝久美子が日本細胞生物学会において学会発表および情報収集を行った。尾添淳文は Neuron 2013 に参加し、情報収集を行った。協力研究機関である東京都医学総合研究所の佐伯泰、土屋光、東京大学の吉原英人がイタリアで開催された EMBO conference において研究成果を学会発表を行った。さらに、イタリアで開催された国際会議 ” Obesity, diabetes and cancer ” に高橋伸一郎が招待され、この会議において我々の研究成果を発表、高い評価を受けた。また、日本分子生物学会に、伯野史彦、米山鷹介、高橋伸一郎、劉婷ユ、古田遥佳が参加し、研究成果の報告、情報収集を行った。また New Orleans で行ったアメリカ細胞生物学会に、伯野史彦、米山鷹介が参加し、成果を報告した。その際に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レーン大学の東博士と研究打ち合わせおよび平成26年度の研究交流の方法について話し合った。</p>	
25年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>平成25年度は、若手研究者を各国の拠点機関に派遣することはできなかったが、多くの若手研究者を海外や日本の学会に派遣し、これまでの研究成果の報告、当該分野での一流の研究者との交流を行わせた。このことにより、自分の解析している IRS 結合タンパク質に関する機能についての知識が深まり、今後、新しい観点からの研究の遂行が可能となるばかりでなく、平成26年度に計画されている研究交流に円滑に移行することが可能になった。</p>	

7-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「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」 (英文) JSPS Core-to-Core Program “New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities”
開催期間	平成25年8月12日 ~ 平成25年8月20日 (9日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) スウェーデン、ストックホルム、カロリンスカ研究所 (英文) Sweden, Stockholm, Karolinska Institute
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 高橋伸一郎、東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授 (英文) Shin-Ichiro TAKAHASHI, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo, Associate Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文) Leonard GIRNITA・Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (スウェーデン)
日本 〈人/人日〉	A.	10/ 109
	B.	
スウェーデン 〈人/人日〉	A.	3/ 24
	B.	7
スペイン 〈人/人日〉	A.	1/ 3
	B.	
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	A.	0/ 0
	B.	
合計 〈人/人日〉	A.	14/ 136
	B.	7

A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者 (参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間 (渡航日、帰国日を含めた期間) としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

セミナー開催の目的	<p>これまで、高橋が個々に展開してきた共同研究であったが、それぞれの疾患動物のモデルのコーディネーターを複数集合させることにより、本プロジェクトの相手国間の連携、交流を可能にするための基盤を構築する。また、Karolinska Institute の関連分野の研究者、イタリアから関連分野の研究者を招待し、本研究のこれまでの成果や今後の方針について討論する。</p>	
セミナーの成果	<p>それぞれの疾患動物モデルで、IGF やインスリンの生理活性が抑制／増強されるために起こる疾患分子の普遍性、特異性についての研究成果を、我々のグループのメンバー、コーディネーターのグループのメンバー（スウェーデンとスペイン）が発表し、研究内容について議論、共通の認識を更に深めた。</p> <p>また、本研究チーム以外のメンバーである Karolinska Institute の研究者（p53 とがん化の関連を研究している研究者、細胞内シグナル伝達物質のユビキチン化を研究している研究者、アルツハイマーの研究者、細胞外マトリクスの研究者、オーム解析の研究者）およびイタリアの Dr. Belfiore（インスリン受容体とがん化の関係の研究者）の研究成果を聞き、我々との共同研究の可能性を検討した。その結果、特に Dr. Belfiore とは、いろいろな面から協力関係を構築していくことを確認した。</p> <p>更に、Dr. Girnita の主宰する研究室で行われているユビキチン化のアッセイ法を皆で経験、習得することができた。</p>	
セミナーの運営組織	<p>スウェーデンの研究拠点代表者である Girnita 博士を代表者とし、スウェーデンの拠点機関の研究者で運営する。</p>	
開催経費 分担内容 と金額	日本側	<p>内容</p> <p>外国旅費 金額 5,426,449 円</p> <p>その他 金額 15,885 円</p> <p>消費税 金額 262,696 円</p>
	(スウェーデン)側	<p>内容 国内旅費 セミナー開催費</p>
	(スペイン)側	<p>内容 外国旅費</p>

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

平成25年度は実施していない

8. 平成25年度研究交流実績総人数・人日数

8-1 相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	スウェーデン	スペイン	アメリカ	イタリア(第三国)	合計
日本	1		()	()	2/13 ()	()	2/13 (0/0)
	2		10/109 ()	()	()	3/27 ()	13/136 (0/0)
	3		()	()	2/16 ()	1/5 ()	3/21 (0/0)
	4		()	()	()	()	0/0 (0/0)
	計		10/109 (0/0)	0/0 (0/0)	4/29 (0/0)	4/32 (0/0)	18/170 (0/0)
スウェーデン	1	()		()	()	()	0/0 (0/0)
	2	()		()	()	()	0/0 (0/0)
	3	()		()	()	()	0/0 (0/0)
	4	()		()	()	()	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
スペイン	1	()	()		()	()	0/0 (0/0)
	2	()	(1/3)		()	()	0/0 (1/3)
	3	()	()		()	()	0/0 (0/0)
	4	()	()		()	()	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	0/0 (1/3)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (1/3)
アメリカ	1	()	()	()		()	0/0 (0/0)
	2	()	()	()		()	0/0 (0/0)
	3	()	()	()		()	0/0 (0/0)
	4	()	()	()		()	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
合計	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	2/13 (0/0)	0/0 (0/0)	2/13 (0/0)
	2	0/0 (0/0)	10/109 (1/3)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/27 (0/0)	13/136 (1/3)
	3	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	2/16 (0/0)	1/5 (0/0)	3/21 (0/0)
	4	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	10/109 (1/3)	0/0 (0/0)	4/29 (0/0)	4/32 (0/0)	18/170 (1/3)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

8-2 国内での交流実績

1	2	3	4	合計
4/14 ()	0/0 ()	5/22 ()	0/0 ()	9/36 (0/0)

9. 平成25年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	682,300	
	外国旅費	8,193,692	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	6,567,450	
	その他の経費	157,947	
	外国旅費・謝 金等に係る消 費税	398,611	
	計	16,000,000	
業務委託手数料		1,600,000	
合 計		17,600,000	

10. 平成25年度相手国マッチングファンド使用額

相手国名	平成25年度使用額	
	現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
スウェーデン	150,000 [SEK]	2,150,000 円相当
スペイン	20,000 [EUROS]	2,430,000 円相当
アメリカ合衆国	50,000 [US dollars]	4,741,000 円相当

※交流実施期間中に、相手国が本事業のために使用したマッチングファンドの金額について、現地通貨での金額、及び日本円換算額を記入してください。