

研究拠点形成事業 平成24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：今後、開設の予定

3. 採用期間

平成24年4月1日 ～ 平成29年3月31日
(1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・
長澤 寛道

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

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. 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。

6. 平成24年度研究交流目標

実験計画

疾病モデル細胞・組織において 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 (IGFRAP、InsRAP、IRSAP) の精製・同定

各疾病モデルの解析チームで、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を共免疫沈降し、SDS-PAGE・ゲル染色により IGFRAP/InsRAP/IRSAP を可視化する。次に、このゲル片を LC-MS/MS 解析によって同定する。または、分子質量等から既知の結合タンパク質である可能性が考えられた場合はイムノブロット解析等でマッチングさせる。

研究協力体制・若手育成

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1名ずつ派遣し、一方、これらのチームから若手研究員を1名ずつ受け入れ、互いの技術を相互移転し、上記の研究計画を共同で推進する。

学術的観点

東京近郊に各研究チームの代表者が集まり、国際セミナーを行う。このセミナーでそれぞれの拠点での実験結果について互いに議論するとともに、今後の研究交流体制について打ち合わせを行う。

7. 平成24年度研究交流成果

7-1 研究協力体制の構築状況

8月には、スウェーデン、スペイン、アメリカの研究拠点の代表者および日本の研究協力機関を含めた多くの日本人研究者を東京大学に招き、セミナーを開催した。さらに、10月にはドイツのMunichにおいてGH-IGF International Symposium、3月にはアメリカのVenturaにおいて”IGF physiology and diseases”というGordon Research Conferenceという二つのIGF Research Societyが主催するGH/IGFに関する国際会議が開かれ、それぞれの研究拠点の研究者が研究成果を発表し、今後の研究交流の方法の詳細を話し合った。

また、6月には代表者の高橋がアメリカのHigashi博士の研究室を訪問、IRSあるいは受容体に相互作用するタンパク質の同定の手法について指導を行った。7、8月にはGirnit

博士の研究室に所属する Worrall 博士が本研究室に派遣され、11月～1月にかけては Girnita 博士自身が、2月にはスペインの Torres-Alemann 博士のもとに尾添淳文博士を派遣し、それぞれ一ヶ月間、研究を行った。このように各国の拠点研究機関の研究者との人的交流を頻繁に行うことができた。

7-2 学術面の成果

Girita 博士の研究室から Worrall 博士を受け入れ、癌細胞を用いて、IGF-I 受容体と結合するユビキチン化酵素、脱ユビキチン化酵素の機能解析を行った。この解析によって、癌細胞における IGF-I 受容体のユビキチン化が果たす役割の解明に貢献できた。また、11月には Girnita 博士自身も来日し、研究代表者の研究室に滞在、室員との交流を通じて、研究の手法の習得を進めることができた（日本語、英語の総説の執筆も実現した）。

Torres-Aleman 博士の研究室に尾添淳文博士を派遣し、Neuron および Astrocyte の細胞から細胞抽出液を調製、抗 IRS-1 抗体で免疫沈降し、沈降物をシルバーステインすることで IRS-1 結合タンパク質を可視化した。いくつかの結合タンパク質をゲルから切り出し、現在 LC-MS/MS 解析を行っている。今後は、神経特異的に IRS-1 と結合するタンパク質の神経における機能解析を進める。

この他、6月での研究代表者のアメリカ訪問、アメリカ内分泌学会への参加、更に10月にドイツで行われた GH-IGF International Symposium、3月にアメリカで行われた Gordon Research Conference において、それぞれの拠点機関のメンバーが学術的成果を発表、それぞれの研究拠点の研究者たちと同時に深い学術的討論ができたことは大きな収穫である。

7-3 若手研究者育成

8月に日本で開催したセミナーには各国の研究拠点の代表者や我々の研究室の多くの若手研究者が参加した。そのため、若手研究者にとって、当該分野での第一人者と活発な議論や交流をする良い機会を得た。また今年度はスウェーデンの若手研究者が本研究室で一ヶ月間実験を行い、さらに本研究室の多くの若手研究者が、ドイツの学会、アメリカの学会に参加して、更にスウェーデン、スペイン、アメリカを訪れ、各国の拠点研究機関の代表者や若手研究者と活発な議論を展開した。これらの経験は若手研究者の将来や本研究分野や拠点形成の未来にとって、有意義なものとなることと確信している。ドイツでの学会では、本事業に参加している若手研究者が best poster 賞を受賞したことは特筆に値する。また、国内の学会にも若手研究者が多数参加し、本研究拠点の若手研究者の研究成果が評価される場となった。

7-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

日本で開催した国際セミナーの一部は公開され、本事業の研究成果が関係領域の研究者だけでなく、医師たちにも情報発信を行った。また、一般の方々を相手のセミナーや大学・大学院などの講義において、研究代表者が本研究の意義などを説明することにより、広く社会に今回の試みの意義を理解していただく努力を継続している。今回、研究

拠点事業への参加者とともに「化学と生物」という日本農芸化学会の学会誌（一般の書店でも発売している）に総説を執筆し、高齢化社会においてどのような食事や予防をすることにより疾病の発症を防げるかを提案したことは、一般国民に種々の疾病を減少させる社会的貢献と自負している。

ドイツで行われた GH-IGF International Symposium や” IGF physiology and diseases” の Gordon Research Conference という IGF Research Society の主催の国際会議に本事業の参加者を参加させ、これらの研究領域の活性化に寄与するという目的も十分に達成した。

7-5 今後の課題・問題点

本年度の活動で、それぞれの拠点のメンバーとの交流も進み、それぞれの拠点の特徴あるモデル系を利用できる体制は整いつつある。次年度は、計画どおり、この体制を更に強化し、それぞれの疾病の発生に関わるタンパク質の同定に研究を発展させる予定である。また、IRS などに対する抗体が相当量必要であることも明らかとなったので、これらに対するポリクローナル抗体、あるいはモノクローナル抗体の作成を鋭意進めることとした。これらの研究試料は、本事業の成就に必須である。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成24年度論文総数 4本

相手国参加研究者との共著 1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。)

8. 平成24年度研究交流実績状況

8-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

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										
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流										
	遣先 派遣元	派	日本	スウェーデン	スペイン	アメリカ	ドイツ	カナダ	オーストリア	計	
			<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施 計画		3/60	3/60	5/81	10/70	0/0	0/0	21/271	
		実績		3/10	4/46	8/59	11/66	1/12	1/5	28/198	
	スウェーデン <人/人日>	実施 計画	(1/60)				(6/42)			(7/102)	
		実績	(2/86)			(2/14)	(5/30)			(9/130)	
	スペイン <人/人日>	実施 計画	(1/20)				(2/14)			(3/34)	
		実績	(0/0)			(1/7)	(1/6)			(2/13)	
	アメリカ <人/人日>	実施 計画	(1/14)				(0/0)			(1/14)	
実績		(0/0)							(0/0)		
合計 <人/人日>	実施 計画	(3/94)	3/60	3/60	5/81	10/70 (8/56)	1/7		21/271 (11/150)		
	実績	(2/86)	3/10	4/46	8/59 (3/21)	11/66 (6/36)	1/12	1/5	28/198 (11/143)		
② 国内での交流 9人/40人日											
日本側参加者数											
24名	(13-1 日本側参加研究者リストを参照)										
(スウェーデン) 側参加者数											
5名	(13-2 相手国(スウェーデン)側参加研究者リストを参照)										
(スペイン) 側参加者数											
3名	(13-3 相手国(スペイン)側参加研究者リストを参照)										
(アメリカ合衆国) 側参加者数											
3名	(13-4 相手国(アメリカ合衆国)側参加研究者リストを参照)										

<p>24年度の研究 交流活動</p>	<p>6月には研究代表者が、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指導を行った。7、8月には Girnita 博士の研究室に所属する Worrall 博士が本研究室に派遣され、IGF-I 受容体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の研究を行った。10月には 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。またその前後には日本の研究拠点の参加者がそれぞれの国の拠点研究室を訪問し、研究交流の打ち合わせを行った。11月には、Girnita 博士が来日、実験方法の習得を行った。2月にはスペインの Torres-Alemann 博士のもとに尾添淳文博士を派遣し、カハール研究所で実験を行った。さらには3月の GRC-meeting において、それぞれの研究拠点から参加した研究者とともに研究打ち合わせを行い、次年度の研究交流方法について話し合った。</p>
<p>24年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>上述したように、各国の拠点研究機関の研究者との人的交流が頻繁に行われており、活発な研究交流が進められている。また、我々が形成する拠点の研究者たちの発表は、種々の学会で高い評価を受けており、学術的な観点からも興味深いデータが多数得られている。</p> <p>6月にはアメリカの拠点へ研究代表者が訪問、研究方法の指導を進めた。</p> <p>さらに、スウェーデンから fellow を日本に受け入れ、IGF-I 受容体に結合するユビキチン酵素や脱ユビキチン酵素の研究を本研究室の系を用いて実験し、多くの成果を得た。</p> <p>スペインには尾添淳文博士がおもむき、一ヶ月にわたり神経疾患のモデルマウスの脳から IRS-1 結合タンパク質を複数単離し、現在 LC-MS/MS 解析を行っている。</p> <p>このように本事業は極めて順調に進んでいるといえる。</p>

8-2 セミナー

—実施したセミナーごとに作成してください。—

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24年8月25日 ~ 平成24年8月28日 (4日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、東京、東京大学 (英文) Japan, Tokyo, University of Tokyo
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)

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (日本)	
	A.	B.
日本 〈人/人日〉	2/12	0/0
	19/38	
スウェーデン 〈人/人日〉	0/0	0/0
	1/6	
スペイン 〈人/人日〉	0/0	0/0
	1/5	
アメリカ合衆国 〈人/人日〉	0/0	0/0
	1/20	
合計 〈人/人日〉	2/12	0/0
	22/69	

A.セミナー経費から旅費を負担

B.共同研究・研究者交流から旅費を負担

C.本事業経費から旅費を負担しない（参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。）

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。</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、特異性について議論し、共通の認識を構築することができた。</p> <p>日本側から派遣する各研究者を、相手国のコーディネーターに紹介することにより、派遣後の研究がスムーズに開始する準備ができた。</p>		
セミナーの運営組織	<p>高橋を代表者とし、日本の協力機関の研究者で運営した。</p>		
開催経費 分担内容 と概算額	日本側	内容	国内旅費 210,060 円 ¹⁾ その他の経費 288,473 円 合計 498,533 円 国内協力機関に属する研究協力者・福嶋博士、片岡博士を招聘
	(スウェーデン) 側	内容	外国旅費 国内旅費
	(スペイン) 側	内容	外国旅費 国内旅費
	(アメリカ合衆国) 側	内容	外国旅費 国内旅費

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

平成24年度は実施していない。

9. 平成24年度研究交流実績総人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

派遣先		日本 〈人／人日〉	アメリカ 〈人／人日〉	スウェーデン 〈人／人日〉	スペイン 〈人／人日〉	ドイツ 〈人／人日〉 [第三国]	オーストリア 〈人／人日〉 [第三国]	カナダ 〈人／人日〉 [第三国]	合計 〈人／人日〉
日本 〈人／人日〉	実施計画		5/81	3/60	3/60	10/70			21/271
	実績		8/59	3/10	4/46	11/66	1/5	1/12	28/198
アメリカ 〈人／人日〉	実施計画	(2/18)							(2/18)
	実績	(1/20)							(1/20)
スウェーデン 〈人／人日〉	実施計画	(2/64)				(6/42)			(8/106)
	実績	(3/92)	(2/14)			(5/30)			(10/136)
スペイン 〈人／人日〉	実施計画	(2/24)				(2/14)			(4/38)
	実績	(1/5)	(1/7)			(1/6)			(3/18)
合計 〈人／人日〉	実施計画	(6/106)	5/81	3/60	3/60	10/70 (8/56)			21/271 (14/162)
	実績	(5/117)	8/59 (3/21)	3/10	4/46	11/66 (6/36)	1/5	1/12	28/198 (14/174)

※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。）

※日本側予算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。（合計欄は（ ）をのぞいた人数・人日数としてください。）

9-2 国内での交流実績

実施計画	実績
5/20 〈人／人日〉	11/52 (19/38) 〈人／人日〉

10. 平成24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	926,370	
	外国旅費	8,403,414	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	5,008,935	
	その他経費	1,208,737	
	外国旅費・謝金等に 係る消費税	452,544	
	計	16,000,000	
委託手数料		1,600,000	
合 計		17,600,000	

11. 四半期毎の経費使用額及び交流実績

	経費使用額 (円)	交流人数<人/人日>
第1四半期	828,998	4/20
第2四半期	2,715,961	5/27
第3四半期	7,180,092	24/129
第4四半期	5,274,949	6/74
計	16,000,000	39/250

12. 平成24年度相手国マッチングファンド使用額 (A型のみ)

相手国名	平成24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	350,000[SEK:スウェーデンクローナ]	約4,190,000円相当
スペイン	20,000[Euros:ユーロ]	約2,100,000円相当
アメリカ合衆国	50,000[US\$:米ドル]	約4,000,000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。