

**研究拠点形成事業 (A. 先端拠点形成型)**  
**最終年度 実施報告書 (平成 24 年度採択課題)**

(※本報告書は、前年度までの実施報告書とともに事後評価資料として使用します。)

### 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:	ミズーリ大学

### 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

(5 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・  
丹下 健

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: 東京工業大学・独立行政法人理化学研究所・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) University of Missouri  
(和文) ミズーリ大学

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. 平成28年度研究交流目標

#### <研究協力体制の構築>

これまでの研究交流によって、スウェーデン、アメリカ、スペインに研究拠点を形成し、新たな研究分野を構築できた。そこで、平成28年度は最終年度であるため、本研究で得られた成果を公表すると同時に、本研究助成終了後も、交流活動を継続していくための方策の策定や、今回構築できた新たな研究分野の更なる発展を目指した研究体制が必要となる。そこで、平成28年度は、セミナーを日本で開催するにあたって、本研究交流によって得られた成果を発表するだけでなく、新たな研究分野の確立や他の国への研究拠点の形成も視野にいれた研究協力体制を形成するための場の構築を目標とする。そのために、スウェーデンやスペイン、アメリカ合衆国だけではなく、イギリス、オーストリア、イタリア、アイルランドなどの関連領域の一流の研究者を招聘して、新たな研究領域の設定と、新しい研究交流を促進する予定である。

<学術的観点>

我々は、IRS タンパク質に結合するタンパク質、IRSAP がインスリン様活性の制御に重要な役割を果たしているという全く新しい研究分野を構築することに成功した。最終年度は、これらの IRS と IRSAP との結合を制御するような低分子化合物が糖尿病やがん、動脈硬化や神経疾患などの治療薬の有力な候補となることを示す必要がある。このように最終年度は、IRS と IRSAP の結合を制御する低分子化合物を網羅的に探索し、それらがインスリン様生理活性に及ぼす影響を解析することで、新たな治療薬の開発の分子基盤を作る。

<若手研究者育成>

これまでの研究交流では、多くの日本人若手研究者がスウェーデン、スペイン、アメリカの若手研究者とともに研究を進めて、多くの成果を上げてきた。引き続き、今年度も若手研究者をスウェーデン、スペイン、アメリカに派遣し、また若手研究者を受け入れて、研究交流を続ける。特に、日本の拠点の若手の特任研究員が、平成28年6月から相手国研究拠点であるカロリンスカ研究所の研究員になる予定であることも特記に値する。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

先にも述べたように、日本の拠点研究代表者の高橋伸一郎准教授は、平成29年3月に行われる予定の「IGF & insulin in Physiology and Diseases」Gordon Research Conference の vice chair に選出されており、この meeting の方向性を議論の上、内容を決定、会議を運営する。さらに、国内外の招待講演や、市民講座や公開セミナー、中高生のためのコースなどを通して IGF の啓蒙を進める。これらにより、国内外に本分野の研究拠点を形成、統合し、「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」という新しい領域を確立する。

## 5-2. 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。

#### 目標に対する達成度とその理由

- 研究交流目標は十分に達成された
- 研究交流目標は概ね達成された
- 研究交流目標はある程度達成された
- 研究交流目標は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。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）の共同研究による IRS 結合タンパク質の単離・同定も終了した。これらの因子の、それぞれの疾病における役割についても、検討を進めることができた。さらに、IRS 結合タンパク質、IGFIR/IR 結合タンパク質の我々の研究成果に興味を有する多くの研究者から共同研究の申し入れを受け、これらのメンバーと、最終年に東京で international meeting を開催（講演者43人、うち外国人17人、11カ国）、さらに国際共同研究を推進する同意を得た（各国で予算獲得の計画を進めている）。若手の研究者の交流も十分に行われ、日本人研究者の一人は、カロリンスカ研究所で研究者として雇用されることになった。現在、3報、共同研究の論文を投稿、投稿準備中で、業績の公表も順調であった。

## 6. 研究交流成果

### 6-1. 平成28年度研究交流成果

目標に掲げたように、これまでの研究交流によって、構築してきた新たな研究分野の更なる発展や、本研究助成終了後も交流活動を継続していくための方策の策定を目指した研究体制の構築を行った。日本で開催したセミナーにおいては、本研究交流に参加した日本、スウェーデン、スペイン、アメリカ合衆国の参加者がこれまでの研究成果を発表するだけでなく、カナダ、イギリス、オーストリア、イタリア、アイルランドの関連領域の一流の研究者を招聘することによって、新たな研究分野の確立や他の国での研究拠点の形成も視野にいた研究協力体制の形成に向けて大きな成果を得ることができた。この最終会議を行うことを年度の中盤に決定し、多くの研究者が来日することが明らかになったため、サンプルの交換や緊密な連絡などを行うことにより日本側のグループの研究者の派遣は控え、研究の推進に集中した。

最終年度は IRS 結合タンパク質のうち、DGK $\zeta$ に注目し、IRS1 と DGK $\zeta$  の結合を阻害する低分子化合物を選定した。さらにこれらの低分子化合物を高脂肪食給餌した餌糖尿病モデ

ルマウスに投与することによって、高脂肪食給餌による肥満とインスリン抵抗性が解除されることを明らかにした。さらに、IRS-1と受容体のエンドサイトーシスに必須なタンパク質 $\mu 1$ との結合を、High through put screeningに適したAlpha Screenの系で検出することが可能となった。この系を利用することによって、より短期間で結合を変化させる低分子化合物の単離が可能となる。

平成29年3月には、多くの本研究交流の参加者が出席した「IGF & insulin in Physiology and Diseases」Gordon Research Conferenceがアメリカのベンチュラにおいて開催された。ここでは、本研究交流の代表者である東京大学の高橋伸一郎准教授が、vice chairとして大会運営に関わり、学会参加者と議論を進め、IGF研究分野の方向性を新たに提唱した。4月には京都で行われた日本内分泌学会学術総会で研究打ち合わせを行い、8月、9月には、本研究の研究過程で初めて明らかとなったインスリン様シグナルによる臓器特異的脂肪蓄積機構にする打ち合わせのため、秋田県畜産試験場の研究員を招聘、瑞浪市ではこの研究に関する講演を行い、IGF研究の啓蒙に努めた。

さらに、これまで、東京大学・動物細胞制御学研究室で本研究プロジェクトに参加していた、金沢大学の亀井宏泰助教、東京大学付属農場の山中大介特任助教の元に学生を派遣し、IRS-1結合たんぱく質のゼブラフィッシュにおける機能解析や、低たんぱく質食給餌によるIGF生理活性の増強機構についての解析を行った。

- (1) 平成28年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 25報  
うち、相手国参加研究者との共著 3報
  - (2) 平成28年度の国際会議における発表 48件  
うち、相手国参加研究者との共同発表 1件
  - (3) 平成28年度の国内学会・シンポジウム等における発表 20件  
うち、相手国参加者との共同発表 0件
- (※ 「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。)

## 6-2 全期間にわたる研究交流成果

### (1) 研究協力体制の構築状況

#### ① 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）

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。平成26年6月から9月の約三ヶ月間、日本側拠点研究機関（東京大学）の研究員、尾添淳文博士をチューレーン大学の Higashi 博士の研究室に派遣、動脈硬化のモデル動物や IGF 受容体のノックアウトマウス由来の平滑筋細胞などを用いて、IRS と結合するタンパク質の単離を行った。更に、平成27年2月には研究代表者の高橋伸一郎博士が、Ignacio Torres-Aleman 博士の研究室を訪問、研究交流を進めた。また平成27年12月から2月中旬までの約3ヶ月間、日本側拠点研究機関（東京大学）の研究員、柴野卓志博士をスウェーデンのカロリンスカ研究所の Leonard Girnita 博士の研究室に派遣、IGFIR 結合タンパク質を探索するとともに、IGFIR に結合するタンパク質の機能解析を行った。

さらに、東京大学・動物細胞制御学研究室から、金沢大学に異動した亀井宏泰助教のもとに臼井杏美氏を、東京大学附属農場の山中大介特任助教の元に、西宏起氏、合田祐貴氏、熊野未佳子氏を派遣し、IRS-1 結合たんぱく質のゼブラフィッシュにおける機能解析や、低たんぱく質食給餌による IGF 生理活性の増強機構についての解析を行った。

このように、国外の拠点機関、国内の協力機関と密接な協力体制を築くことにより、本分野の研究拠点を形成、統合し、「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」という新しい領域を確立することができた。

## ② 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）

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、 $\beta$ 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。また、平成27年1月には Higashi 博士が来日、日本側拠点研究機関（東京大学）で進めている IRS 結合タンパク質の同定について集中的に研究打ち合わせを行った。セミナーも複数の拠点機関が持ち回りでセミナーを開催し、それぞれの機関の一流の研究

者を招聘して、幅広い研究領域について研究交流を果たすことができた。

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”、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”を開催した。平成26年10月に、東京において、“Evolution of insulin-like peptides and their function; Development, Growth, Metabolism and Ageing”を主催し、国内外から IGF 研究に関わっている研究者を集め、新しい観点から IGF 活性を議論する場を設けた。平成27年9月には、Ignacio Torres-Aleman 博士が主催のワークショップをスペインのカハール研究所で開催し、日本からは、拠点機関である東京大学から研究代表者の高橋伸一郎博士のほか、伯野史彦博士、松脇貴志博士、B-Chin Yu 博士、修士課程の大学院生4人、明治大学の竹中麻子博士、首都大学東京の西島壮博士、名古屋大学の上野山賀久博士が参加し、それぞれの研究成果を発表した。さらに、スウェーデンの Girmita 博士の研究室からは研究員を含めた8人が参加し、主催者である Ignacio Torres-Aleman 博士の研究室からは研究員など10人以上が参加し、それぞれの拠点機関で得られた成果を発表した。このセミナーでは非常に活発な議論が行われ、今後の共同研究の進め方について意見が出された。

平成29年1月には再び東京で最終セミナーを開催した。このセミナーでは、これまで構築してきた新たな研究分野の更なる発展や、本研究助成終了後も交流活動を継続していくため新たな研究体制の構築を目指した。そのため、各国の拠点機関のみではなく、アイルランド、カナダ、オーストリア、イスラエル、イギリスの IGF 研究の第一人者を招聘して、講演を依頼した。このように、新たな研究交流の可能性を模索した。

### ③ 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）

東京大学農学系事務部研究支援チームと経理チームが、派遣・招聘などの事務続き、および経理などの事務手続きをサポートしてくれた。さらに、総務（広報）は、international meeting を初めとした活動を研究科、他の研究科に積極的に広報を行った。また、研究科長は、東京で行った international meeting にも参加いただき、共同研究の推進にご協力いただいた。

## （2）学術面の成果

本共同研究により、種々のモデル細胞系を用いて、IGF 受容体結合タンパク質、IRS 結合タンパク質の網羅的な同定を行った。さらに、いくつかの IRS 結合タンパク質の機能解析を行い、IRS と IRS 結合タンパク質との結合が IGF の生理活性発現に重要な役割を果たしているものを探索した。その結果、IRS-2 と結合するユビキチン ligase である、Nedd4 は IRS-2 と結合することにより IRS-2 の IGF によるチロシンリン酸化をされやすくし、その結果として、IGF 依存的な細胞増殖を増強し、ゼブラフィッシュにおいては成長を促進することを明らかにした。これは Nat. Commun. に公表した。一方、脱ユビキチン化酵素である USP15

は IRS と結合することによって Nedd4 による IRS-2 のユビキチン化を阻害する機能を有することを示しており、これも Biochem. Biophys. Res. Commun. に掲載が決定した。また、他の IRS1 結合タンパク質である DGK $\zeta$  は、IRS1 と DGK $\zeta$  の結合がインスリン抵抗性モデル細胞（糖尿病モデル細胞）において増加しており、この結合を阻害するような変異体の過剰発現は、インスリン様活性の抑制を解除できることが明らかとなった。この研究成果に関しては Scientific Reports に公表した。さらに、GKAP42 は IRS-1 と結合することにより、IRS-1 のインスリン依存的なチロシンリン酸化をされやすくするたんぱく質であり、そのタンパク量は PKG 活性によって制御されていることを明らかとした。さらに TNF- $\alpha$  によるインスリン抵抗性は PKG の活性を阻害することによって解除されることも示した。この結果は J. Biol. Chem. に掲載した。このように研究交流活動によって単離できた IRS 結合タンパク質や IGF-I 受容体結合タンパク質の機能解析からも多くの成果を得ることができ、それぞれ一流の雑誌に掲載している。この他にも、IRS-1 が AP というエンドサイトーシスに必要なタンパク質と結合し、その活性を抑制することによって、IGF シグナルの持続時間を制御していることを明らかにすることができた。現在、この成果についても論文投稿準備中である。また、脱ユビキチン化酵素である USP9X は IRS-2 と結合することによって IRS-2 のタンパク量を維持しており、この活性が前立腺がん細胞の足場非依存的増殖に必須であることを示している。この研究成果も現在論文投稿準備中である。このように、他の研究拠点との共同研究によって、IRS タンパク質に結合するタンパク質、IRSAP がインスリン様活性の制御に重要な役割を果たしていることを総合的に明らかにすることができた。Frontiers in Cancer and Endocrinology には IRS 結合タンパク質の機能に関する総説を発表することもでき、本研究助成の大きな目的である、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のための「新たな研究拠点の形成」に成功したと言える。また、現在は、IRS と IRS 結合たんぱく質の結合を修飾するような低分子化合物の単離を鋭意進めており、そのうちのいくつかについては、既に高脂肪食給餌によるインスリン抵抗性を解除することを示している。このように、臨床的にも応用が可能な成果が多数得られてきている。

### （3）若手研究者育成

この5年間で、若手研究者をスウェーデン、スペイン、アメリカ合衆国にそれぞれ派遣し、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。また、第三国のオーストリアにも、本研究のサポートのために若手研究者を派遣した。本研究助成は終了したが、スペインのグループ、オーストリアのグループから、日本の動物細胞制御学研究室に、2017年度に研究者が3人派遣され、共同研究を維持することになっている。

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。

なお、本研究拠点形成事業では、採択時に博士研究員だった4名が、カロリンスカ研究所、Cajal Institute、Tulane University に長期滞在し研究を行ったが、それぞれ、広島大学・助教、東京大学・助教、金沢大学・助教、Karolinska Institute のリサーチフェロー、住友化学工業に採用されたことは、研究拠点形成事業の若手育成の意義を明確に示していると考えられ、特記に値する。

#### **（４）国際研究交流拠点の構築**

今回の海外研究拠点のコーディネーターであった Dr. Girnita らは IGF-I 受容体の量が増加する結果、がんが悪化する事、Dr. Torres-Aleman らは、酸化ストレスに応答してアストログリア細胞で IRS を介したインスリン様シグナル・活性が増強する結果、細胞死が抑制され、近接する神経細胞の細胞死を防御すること、Dr. Higashi らは、動脈硬化進行の過程で、酸化低比重リポタンパク質（LDL）が血管平滑筋細胞の IGF-I 受容体の量を減少させ、細胞死誘導を起こす一方、IGF-I は血管内皮細胞の抗酸化活性を誘導し、酸化ストレスのダメージを軽減するのに機能していることを、今回の共同研究で明らかにした。一方、研究代表者の高橋らは、種々の細胞外因子によって IRS の量や質が変化するために、インスリンシグナルが抑制されインスリン抵抗性が発生することを発見した。申請者らと Dr. Girnita、Dr. Torres-Aleman、Dr. Higashi は、ここまでの研究拠点形成事業で、この分子機構を共同で解析し、インスリン様ペプチド受容体やインスリン受容体基質（IRS）に多くの種類の結合タンパク質が相互作用し、これらのタンパク質を介してインスリン様シグナルが調節され、インスリン様活性の変動が起こることをはじめて明らかにした。最近になり、発育・成長・発達の不全や高齢化社会で問題となっている他の疾病の原因として、インスリン様シグナルの異常が挙げられるようになったことは、本共同研究に参加した研究者の研究の先見性、世界的水準の国際研究交流拠点としての優位性を示している。

さらに、本研究を進める過程で、栄養因子によるインスリン様シグナルの調節は、線虫、昆虫、魚類、鳥類、哺乳類で普遍的に起こっており、この変動により、動物プランクトンの量が変わり海洋の生態系が変わること、魚類、鳥類やブタなどの筋肉と肝臓の脂肪分布が変わること（天然魚に近い味の魚や白肝、霜降り肉などの調製が可能）、更に、インスリン様シグナルの調節の異常により、ウシの繁殖率の低下や妊娠期の脂肪肝などが起こることが、本国際共同研究から派生した一連の研究で明らかとなってきた。このような背景のもと、さらに他国のメンバーを加えて本国際共同研究を発展させ、インスリン様活性の研究領域のそれぞれの研究チームが発見した特徴ある疾患モデル、モデル動物の生命現象を利用して、インスリン様シグナル伝達分子に相互作用する結合タンパク質による制御という新しい観点からインスリン様活性の調節機構を解明しようとする共同研究体制の構築を推進していくことについて、参加研究者の全てから同意を得た。次の共同研究は、個別の疾患原因解明にとどまらず、地球上の（資源）動物の健康維持、同時に

食資源の高品質化などに直結する喫緊な課題である。そして、線虫からヒトに至るまで比較内分泌学的観点から、生理的意義の高い普遍的なシグナル修飾機構を統合的に理解することを目指しており、極めて先端的で、学術的にも重要性が高いと考えている。

このような研究を推進する過程で、各国の拠点機関のみではなく、アイルランド、カナダ、オーストリア、イスラエル、イギリスの本領域での研究機関との連携が実現したことは、国際共同研究拠点形成の構築に成功したと言っても過言ではないであろう。

#### (5) 社会貢献や独自の目的等

本研究交流により、がん、脳神経疾患、動脈硬化、糖尿病の発症機構に関連する IRSAP や IGFIR/IR に相互作用するタンパク質の同定に成功した。これらは、新しい作用点を有する上記の疾病の治療薬の開発の基礎となると期待している。また、インスリン様活性の異常が主因と考えられているこれらの疾病が、同じようなタンパク質あるいはシグナル修飾の異常で発症することもわかってきて、これも新しい概念を提示できたと考えている。このような研究が進めば、高齢化社会における克服が必要な疾病の予防や治療に役立ち、健康寿命の延伸という観点から、社会貢献の意義も大きい。

これらの情報を一般の方々にも紹介するために、高橋博士らは、多くの研究会（論文リスト参照）や市民講座や授業（タンパク質栄養とヒトの健康を繋ぐ仕組み フォーデイズ 寄附講座「食と生体機能モデル学」開設記念公開講座「動物に支えられるヒトの健康」記念講演、日本科学未来館共催 リアルラボ@東京大学～見てみよう、動物の培養細胞～、初年次ゼミナールなど）で啓蒙のために講演を行い、栄養情報によって産生が制御されているインスリン様活性の調節が高齢化社会で問題となっている種々の疾病の予防に重要であることを社会に情報発信している。この IGF は、これまで成長の異常に関連したホルモンとして注目されてきたが、最近の我々の研究成果によって、正常な発生、着床、胎児発育、生後成長、成熟、代謝制御、老化に必須であることが明らかになってきている。更に、このホルモンシステムは、線虫から哺乳類のヒトに至るまで良く保存されていることもわかってきた。したがって、我々の健康寿命を延伸する手法を、多くの動物の一生のいろいろな段階のインスリン様活性の制御機構から学ぶ必要があることは明白である。本プロジェクトの代表者である高橋は、国際レベルで IGF の研究を推進することにより、この分野の重要性を基礎・臨床の両分野で理解してもらい、前述のような問題を解決していくことを、目的の一つとしている。高橋は、International IGF Society (IGF の研究を推進している基礎・臨床・製薬の世界の研究者の集まりで、Growth Hormone and IGF Research という international journal の publication の他、下記の国際学会を主催する団体である。http://www.igf-society.org/h/index.html) の理事として活動をしており、Society が進めている International Symposium of GRS-IGF Society と、Gordon Research Conference の活性化に力を注いできた（前者のプログラム作成委員会の長、後者は次回の vice chair に選出された）。来年度は、これら両学会が開催されることから、この準備に努力を傾注する予定である。今後、このような地道な活動を維持していくことが重要と考えている。

本研究の具体的内容についても、本研究で共同研究の拠点としているスウェーデン、ス

ペイン、アメリカ合衆国のみならず、本研究成果に興味を持ったイギリス、アイルランド、ドイツ、ベルギー、オーストリア、イタリア、イスラエル、台湾、韓国、オーストラリア、カナダなどの研究者から共同研究の申し込みを受け、その多くとの共同研究を開始した。特に、オーストリアのグループとは人材の交流、アイルランドのグループとは樹立した細胞の供給、イタリアのグループとは樹立中のマウスの情報交換、オーストラリアのグループとは構造生物学的な共同研究、カナダのグループとは彼らが樹立したES細胞の機能評価をそれぞれ行った。この点からも、IGFの研究拠点の役割を果たすことができたと考えている。

本研究交流で得られた実績は、ここまで毎年度、国内外の学会において精力的に発表し、社会に還元している。特に平成27年度には、6月にはアメリカ内分泌学会（Chicago, IL, USA）、12月には日本分子生物学会などに多数の若手研究者に派遣し、IRS結合タンパク質の機能解析について成果を発表、高い評価を得た。平成28年度には、研究代表者の高橋伸一郎博士がVice Chairを務めたIGFの国際会議に多くの参加者が参加し、これまでの5年間で得られた研究成果を発表し、我々の研究グループは、この研究分野でリーダーシップを発揮している。

#### （6）予期しなかった成果

本研究は、当初、がん、神経変性疾患、動脈硬化、糖尿病の発症機構を、インスリン様ペプチド受容体やインスリン受容体基質（IRS）に相互作用するタンパク質によって説明できるのではないかという仮説のもとに、それぞれの研究拠点グループが有しているモデル細胞や動物で解析を進めたが、このメカニズムが発育・成長・発達の不全や高齢化社会で問題となっている他の疾病の原因（骨粗鬆症、心肥大など）であることが明らかとなってきた。さらに、先にも述べたように、栄養因子によるインスリン様シグナルの調節は、線虫、昆虫、魚類、鳥類、哺乳類で普遍的に起こっており、この変動により、動物プランクトンの量が変わり海洋の生態系が変わること、魚類、鳥類やブタなどの筋肉と肝臓の脂肪分布が変わること、更に、インスリン様シグナルの調節の異常により、ウシの繁殖率の低下や妊娠期の脂肪肝などが起こることが、本国際共同研究から派生した一連の研究で明らかとなってきた。これらの成果は、今後、個別の疾患原因解明にとどまらず、地球上の（資源）動物の健康維持、同時に食資源の高品質化などに直結する喫緊な課題で、引き続き、この特徴的な機構の研究を進める意義が極めて高いことを示している。

この拠点形成事業の過程で、我々の研究成果をインスリン様活性の研究をしている他の研究者たちに非常に高く評価され、多くの国から共同研究を申し込まれた。現在は、当初のスウェーデン、スペイン、アメリカ合衆国の他、オーストリア、イタリア、イギリス、オーストラリア、カナダ、フランス、オーストラリア、台湾などの研究者と共同研究を開始あるいは共同研究を検討している。また、研究代表の日本を介さず、これらの研究者の間で訪問、試料や技術の交換が進んでおり、これも本事業の予想しなかった成果と言える。

さらに、各国の研究者は、気軽に来日し、研究代表者の研究室などに滞在するような仕組み（制度というわけではないが、室員の受入体制も構築され、彼らが滞在するときに利

用する日用品などが常備され、常に受け入れ体制が整った。また、大学事務としても、研究者の身分などの措置も前例にしたがって、すぐに申請ができるようになった）ができたことも予期せぬ成果である。同時に、日本の若手研究者も、国内あるいは海外で、インスリン様ペプチドの重要な研究者と出会う機会が頻繁にあったため、海外での発表や留学、海外滞在などの障壁が下がったことも特記に値する。また、若手同士での交流も維持しているようで、このような経験は、今後の彼らの人生において大きな財産となると確信している。

### **(7) 今後の課題・問題点及び展望**

まず、研究内容については、本研究の成果より、インスリン様活性の新しい調節法が多くの疾患に有効であることが明らかになった。これらをもとに、医学領域の研究者や製薬会社とも連携して、各疾患の新しい治療薬や予防法の開発へ発展させる必要がある。また、資源動物についても、育種により起こった種々の疾患の治療薬・予防法の開発へ発展させると同時に、この技術を使って、肉質の改変など、オーダーメイドで高品質食品を作る技術開発に進展させることが可能となった。

次に研究手法については、引き続き、理化学研究所、東京大学、明治大学、東京工業大学、金沢大学、名古屋大学のチームで、IGF-I 受容体、インスリン受容体、IRS に結合するタンパク質の同定・定量技術を維持し、希望に応じて他大学からのサンプルの測定に対応したいと考えている。また、結合タンパク質により起こる分子内修飾が、今回同定したシグナル修飾分子との相互作用に重要であることが示唆されていることから、理化学研究所とは、この修飾の同定でも更に共同研究を推進する。同時に、これらの相互作用を修飾するような低分子化合物のスクリーニングを同部門のハイスループットシステムを用いて進める同意を得ている。ここで同定された結合タンパク質の情報は、高橋の研究室の HP (<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/lab/shingroup/index.html>) などにアップし、その情報を一般に公開する。本研究を推進、研究成果を発表する過程で、これらの研究に興味を持った研究者との共同研究も発展させ、更に、大きな国際研究拠点に発展させる。

研究教育活動体制としては、これらの協力機関の間で研究者（学生を含めて）の行き来を頻繁に行えるような仕組みを構築するために、大学間、研究機関間の協定を締結する。今回のプロジェクトに参加した学生たちの雇用など、キャリアパスへの展開も考慮する。既に、今回のプロジェクトの参加者であった柴野博士は、カロリンスカ研究所の연구원となっており、他の研究機関で求人があった場合には、研究代表者の高橋のところに連絡が来ることになっている（もう既に、カナダのグループ、イタリアのグループ、アメリカのグループから、複数の学生が誘いを受けている）。

本研究のゴールは、人口増加や環境破壊、温暖化が急速に進む地球において、他の生物と共存共生を図りながら、地球上に人類が生き残る道を見出し、実践することである。先に述べたように、申請者らは、このような研究を進める科学者を「地球医」と称することを提唱している。本研究の成果を題材に、地球医育成プログラムを構築することについては、東京大学大学院農学生命研究科長の同意も得ている。したがって、本事業の終了後も、

本研究の内容を教育プログラムとして維持・発展させ、これを可能とするためにも研究協力体制を維持する（新しい生命科学の教育パッケージとして、国内外の教育機関に発信していく）。

**（8）本研究交流事業により全期間中に発表された論文等**

- |                          |      |
|--------------------------|------|
| ①全期間中に学術雑誌等に発表した論文・著書    | 78本  |
| うち、相手国参加研究者との共著          | 10本  |
| ②全期間中の国際会議における発表         | 148件 |
| うち、相手国参加研究者との共同発表        | 8件   |
| ③全期間中の国内発表・シンポジウム等における発表 | 62件  |
| うち、相手国参加研究者との共同発表        | 0件   |

（※ 「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28年度及び全期間にわたる研究交流実績状況

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	<p>(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</p> <p>(英文) New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職	<p>(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</p> <p>(英文) Shin-Ichiro TAKAHASHI・Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo・Associate Professor</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職	<p>(英文)</p> <p>1) Leonard GIRNITA・Cancer Center Karolinska・Associate Professor of Pathology</p> <p>2) Ignacio TORRES-ALEMAN・Neuroendocrinology, Cajal Institute The Spanish Research Council・Professor</p> <p>3) Yusuke HIGASHI・Department of Medicine, University of Missouri・Research Assistant Professor</p>				
28年度の研 究交流活動及び得 られた成果	<p>H28年度は、糖尿病、がん、神経疾患、動脈硬化などの一因と考えられる IRS または IGF-I 受容体結合タンパク質に注目し、これらの寄与について検討を進めた。特に、糖尿病に関係していると考えられる IRS-1 と DGK<math>\alpha</math> の結合を阻害する低分子化合物の投与は、高脂肪食給餌によって誘導される肥満とインスリン抵抗性を改善する効果を有することを証明することができた。</p> <p>他国の拠点機関とは、メールやスカイプ会議を用いて定期的に情報交換し、共同研究を推進した。日本で開催したセミナーの際に各国の拠点機関の代表者と進捗状況の確認を行った。</p> <p>国内においては、東京大学のグループから、金沢大学の亀井特任助教のもとに大学院生1人を派遣し、IRS-1 や IRS-1 結合たんぱく質をゼブラフィッシュに過剰発現し、IRS-1 が細胞競合に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、東京大学牧場の山中特任助教のもとに大学院生4人を継続的に派遣し、アミノ酸シグナルによる脂質代謝制御に IRS-2 たんぱく質と IRS-2 結合たんぱく質が重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p>				

全期間にわたる研究交流活動及び得られた成果の概要	<p>5年間で、日本からは、大学院生やポスドクなどの若手研究者を中心に100人ほどを派遣し、他国の拠点機関からは代表者や若手研究者など20人ほどを日本に受け入れて、共同研究を推進した。特に、スウェーデンのカロリンスカ研究所との共同研究では、IRSに結合するユビキチン関連たんぱく質が細胞のがん化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。またスペインのカハール研究所との共同研究では、神経細胞のストレス応答に関与していると考えられるIRS結合たんぱく質を多数同定することができた。アメリカ合衆国のミシガン大学との共同研究ではゼブラフィッシュモデルを用いて、IRS結合たんぱく質が個体の発生や成長に必須の役割を果たしていることを示した。またミズーリ大学との共同研究では動脈硬化のモデル動物や細胞を用いてIGF受容体を介したIGFシグナルが動脈硬化の防止に重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p> <p>本共同研究により、種々のモデル細胞系を用いて、IGF受容体結合タンパク質、IRS結合タンパク質を網羅的に同定することができた。その中で、いくつかのIRS結合タンパク質の機能解析を行い、IRSとIRS結合たんぱく質との結合がIGFの生理活性発現に重要な役割を果たしていることを示した。これらの結果は、一流の雑誌に投稿または投稿準備中であり、公表に努めている。さらに現在は、結合を阻害する低分子化合物の単離を進め、上述した疾病の治療薬の候補となりうる低分子化合物も取得できている。他の研究拠点との共同研究によって、IRS結合タンパク質がインスリン様活性の制御に重要な役割を果たしていることを総合的に明らかにすることができたため、他の国の拠点機関の研究者と共同でIRS結合タンパク質の機能に関する総説を発表した。このように、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のための「新たな研究拠点の形成」に成功したと言える。</p>
--------------------------	---

**7-2 セミナー**

(1) 全期間において実施したセミナー件数

	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
国内開催	1回	0回	1回	0回	1回
海外開催	0回	1回	0回	1回	0回
合計	1回	1回	1回	1回	1回

(2) 平成28年度セミナー実施状況

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会アジア研究教育拠点事業「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29年1月24日 ~ 平成29年1月26日 (3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, The 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

派遣元	派遣先	セミナー開催国 (東京)
日本 <人/人日>	A.	31/ 90
	B.	10
スウェーデン <人/人日>	A.	5/ 45
	B.	0
スペイン <人/人日>	A.	1/ 8
	B.	0
アメリカ合衆国 <人/人日>	A.	2/ 14
	B.	2
合計 <人/人日>	A.	38/ 149
	B.	12



A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）

セミナー開催の目的	最終年度なため、当該事業で確立できた研究拠点を継続して、今後の研究交流を続けていくことを目的としてセミナーを開催する。そのためにすべての研究拠点の代表者が日本の東京大学に集結し、研究交流によって得られた成果を発表する。さらに当該事業を介して新たに生まれた共同研究の交流相手や、今後交流が期待される研究者もイタリア、オーストリア、イギリス、カナダ、アイルランドなどの種々の国から招聘して、新たな研究分野や研究交流の確立を目指す。
-----------	---

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

**平成24年度採択課題**

セミナーの成果	<p>国外のすべての研究拠点の代表者、および参加可能な国内の当該事業参加者が東京大学に集結し、これまで得られた研究成果を発表した。また、事業参加者だけではなく、当該事業を介して新たに生まれた共同研究の交流相手や、イタリア、オーストリア、イギリス、カナダ、アイルランド、イスラエルから IGF 研究の第一人者を招聘し、新たな研究分野の構築を目指した。その結果、イタリアとオーストラリアのグループとは、インスリン受容体 RNA のスプライシングバリエーションに関する研究、イギリスのグループとは、がんとインスリン様活性の研究、カナダのグループとは、低栄養下で脂肪肝形成の研究、アイルランドとイスラエルのグループとは、IGF-I 受容体に相互作用するタンパク質の研究で、共同研究を開始するに至った。当該事業の遂行によって確立できた研究分野および研究交流を継続し、さらに発展させていくために討論を行い、今後もインスリンや IGF の研究の新たな展開が期待される。</p>		
セミナーの運営組織	高橋を代表者とし、日本の協力機関の研究者で運営した。		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	金額
		1) 国内旅費	222,820 円
		会議費	208,061 円
		印刷費	129,999 円
		2) 外国旅費	2,792,998 円
		1) 国内協力機関に属する研究協力者を招聘	
		2) 国外の研究者を招聘	
	(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	

### 7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外でどのような交流（日本国内の交流を含む）を行ったか記入してください。

#### （1）平成28年度実施状況

日数	派遣研究者	訪問先・内容		派遣先
	氏名・所属・職名	氏名・所属・職名	内容	
5 日間	高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授	アメリカ内分泌学会 ENDO2016	学会において研究成果を発表した。さらに他の研究機関の参加者と研究打ち合わせを行った。	アメリカ合衆国
2 日間	高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授	第89回日本内分泌学会学術総会	学術総会において、インスリン様活性についての研究の情報交換を行う	京都
5 日間	片岡直行・東京大学大学院農学生命科学研究科・特任准教授、伯野史彦・東京大学大学院農学生命科学研究科・助教、中沖優里・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、名倉敬仁・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生	RNA2016	京都で開かれたRNA2016国際学会において研究成果を発表した。さらに出席者と意見交換した。	京都
1 日間	高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授	仙台で開催された第89回日本生化学会	第89回日本生化学会市民公開講座に出席し、企画者、後援者と老化研究について情報交換した。	仙台
11 日間	高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授	イスラエルテルアビブで開催されたGRS-IGF Society	第8回GRS-IGF Society国際学会に参加し、成果発表、情報交換を行う	イスラエル
3 日間	伯野史彦・東京大学大学院農学生命科学研究科・助教	つくばで開催された日本生物物理学会	日本生物物理学会に参加し、成果について発表・討論を行い、出席者と意見交換した。	つくば
3 日間	高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授	東京農業大学	東京農業大学生物生産学部で研究成果紹介およびインスリン様活性に関する研究打ち合わせを行う	網走
7 日間	高橋伸一郎・東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授、伯野史彦・東京大学大学院農学生命科学研究科・助教、西宏起・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、名倉敬仁・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、臼井杏美・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、合田祐貴・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、熊野未佳子・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、福光智美・東京大学大学院農学生命科学研究科・大学院生、米山鷹介・東京大学大学院農学生命科学研究科・PD、山中大介・東京大学大学院農学生命科学研究科・特任助教、YuChin・東京大学大学院農学生命科学研究科・リサーチフェロー、富岡征大・東京大学大学院理学系研究科・助教、亀井宏泰・金沢大学理工研究域自然システム学系・助教	Gordon Research Conference	アメリカ合衆国のVentueaで開催されたGordon Research Conference国際会議に参加し、研究成果を発表し、参加者と討論した。	アメリカ合衆国

#### （2）全期間にわたる実施状況概要

2012年4月から現在までの5年間は、本研究拠点形成事業の助成を受け、Dr. Girma (スウェーデン)、Dr. Torres-Aleman (スペイン)、Dr. Higashi (アメリカ合衆国)、Dr. Duan (アメリカ合衆国)と、がん、脳神経疾患、動脈硬化、糖尿病におけるインスリン様シグナル修飾に関する共同研究を推進、それぞれの海外研究拠点に博士研究員を3ヶ月程度派遣、海外から研究者を受け入れた。その結果、これらの疾病の発症原因の一部は、インス

リン様ペプチドの受容体やインスリン受容体基質（IRS）と結合する種々のタンパク質であることを世界で初めて明らかにした。これらの研究成果は、2012年10月、2014年10月、2016年10月にドイツ・ミュンヘンとシンガポール、イスラエル・テルアビブで行われた第6/7/8回GRS-IGF国際会議や2013年3月、2015年3月、2017年3月にアメリカ合衆国ベンチエラで行われた”IGF & Insulin System in Physiology & Disease”に関するGordon Research Conference、他の国際会議などで発表した。一連の会議で、今回の交流相手国の研究者と共同研究の話し合い、グループメンバーの交流を行ってきた。この他に、2012年8月上記の研究拠点形成事業のキックオフシンポジウムとして東京大学で「Insulin-like activities and their related-diseases in aging from the aspects of basic and translational medicine」、2013年8月カロリンスカ研究所「Emerging Paradigms of Insulin-Like Activities in Physiology & Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapy」というタイトルでシンポジウムを、2014年10月再び東京大学で「Evolution of Insulin-like Peptides and Their Function: Development, Growth, Metabolism and Ageing」という国際セミナーを、2015年9月Cajal Instituteで「Current boundaries of the expanding landscape of insulin-like activities and beyond」というタイトルでworkshopを行い、各研究拠点から多数のメンバーが参加、発表し、意見交換した。なお、2017年1月にclosing international meetingを東京大学で行った。この間に、Dr. Girnita（スウェーデン）は2012年11月から3ヶ月間、closing international meetingで招聘したDr. Han（カナダ）は2014年3月に1ヶ月半、東京大学農学生命科学研究科で客員教授を務め、研究科のメンバー、他研究科・他大学の研究者と研究交流を行った。

#### 7-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

日本からの派遣はほとんどが短期滞在に留まるという指摘を受けて、中間評価を受けた後に長期滞在を試みた。最終年度には、日本の拠点の特任研究者が、スウェーデンのカロリンスカ研究所で6月より雇用され、本研究に従事した。

また、「研究交流、セミナー以外の研究者交流がない」という指摘を受けたため、中間評価までは、学会参加などは研究交流という位置づけにしていたが、中間評価後は、研究者交流という形に明記した。

日本側参加研究者で交流派遣されていない研究者は、本セミナーなどに参加し、closedな研究報告などを行うことにより、直接海外の研究者と意見を交換する場を設け、研究教育拠点としての活動を重視した。

相手国機関との共著論文がほとんど無いことや、他の参加研究者グループからの本交流事業の成果発表がまだあまり上がっていない点が改善を要するとされているが、昨年度Nature Communicationに共同研究の成果を発表し、総説や本のchapterを執筆した。現在も、共同研究の論文を執筆あるいは投稿中である。日本側の研究者が共著となっていない論文もあり、これについては報告書には明記する。

「共同研究」の体制が、日本側からの若手研究者派遣に留まり、また滞在期間から判断するとサンプリングに重点を置いていると思われ、相互交流とは言いがたいという指摘を

受けたが、このプロセスは既に終了し、それぞれの拠点のメンバーにより、分析が進められている。また、これまで予想しなかったタンパク質が IGF-I 受容体や IRS に相互作用をしているため、研究が広範にわたったのは、予期していない収穫であった。

「疾病に関連した結果が得られていない」という指摘があったが、海外の研究拠点の業績も論文リストにあげた。具体的には、スウェーデンの研究拠点から、主にメラノーマにおける IGF シグナルの遮断に工夫を加えることによってメラノーマの増殖や悪性化を防ぐことができる、スペインの研究拠点から、IGF が脳神経細胞の栄養供給に重要でや外界からの刺激による変性に耐性を持たせる、言い換えれば、脳神経変性疾患の治療薬となる、また、アメリカの研究拠点からは、IGF は動脈硬化の防止に正の効果がある、すなわち IGF は心血管疾患の治療薬とあることが報告された。

8. 研究交流実績総人数・人日数

8-1 平成28年度の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	アメリカ合衆国	イスラエル (第三国)	合計
日本	1		( )	( )	1/ 5 ( )	( )	1/ 5/ ( 0/ 0 )
	2		( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3		( )	( )	( )	1/ 11 ( )	1/ 11 ( 0/ 0 )
	4		( )	( )	13/ 111 ( )	( )	13/ 111 ( 0/ 0 )
	計		0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	14/ 116 ( 0/ 0 )	1/ 11 ( 0/ 0 )	15/ 127 ( 0/ 0 )
スウェーデン	1	( )		( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )		( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )		( )	( )	( 3/ 12 )	0/ 0 ( 3/ 12 )
	4	( 5/ 45 )		( )	( )	( )	0/ 0 ( 5/ 45 )
	計	0/ 0 ( 5/ 45 )		0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 3/ 12 )	0/ 0 ( 8/ 57 )
スペイン	1	( )	( )		( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )		( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )		( )	( 1/ 4 )	0/ 0 ( 1/ 4 )
	4	( 1/ 8 )	( )		( )	( )	0/ 0 ( 1/ 8 )
	計	0/ 0 ( 1/ 8 )	0/ 0 ( 0/ 0 )		0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 1/ 4 )	0/ 0 ( 2/ 12 )
アメリカ合衆国	1	( )	( )	( )		( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )		( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )		( 1/ 4 )	0/ 0 ( 1/ 4 )
	4	2/ 14 ( 2/ 14 )	( )	( )		( )	2/ 14 ( 2/ 14 )
	計	2/ 14 ( 2/ 14 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )		0/ 0 ( 1/ 4 )	2/ 14 ( 3/ 18 )
イスラエル (第三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 12 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 12 ( 0/ 0 )
	計	1/ 12 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 12 ( 0/ 0 )
イタリア(第三 国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 7 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 7 ( 0/ 0 )
	計	1/ 7 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 7 ( 0/ 0 )
オーストリア (第三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 7 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 7 ( 0/ 0 )
	計	1/ 7 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 7 ( 0/ 0 )
オーストラ リア(第三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 7 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 7 ( 0/ 0 )
	計	1/ 7 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 7 ( 0/ 0 )
カナダ(第三 国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 13 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 13 ( 0/ 0 )
	計	1/ 13 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 13 ( 0/ 0 )
イギリス(第 三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 15 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 15 ( 0/ 0 )
	計	1/ 15 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 15 ( 0/ 0 )
アイルランド (第三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	4	1/ 7 ( )	( )	( )	( )	( )	1/ 7 ( 0/ 0 )
	計	1/ 7 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 7 ( 0/ 0 )
合計	1	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 5 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 5 ( 0/ 0 )
	2	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )
	3	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	1/ 11 ( 5/ 20 )	1/ 11 ( 5/ 20 )
	4	9/ 82 ( 8/ 67 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	13/ 111 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	22/ 193 ( 8/ 67 )
	計	9/ 82 ( 8/ 67 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )	14/ 116 ( 0/ 0 )	1/ 11 ( 5/ 20 )	24/ 209 ( 13/ 87 )

## 平成24年度採択課題

※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。)

### 8-2 平成28年度の国内での交流実績

1	2	3	4	合計
6/30 ( )	4/7 ( )	20/35 ( )	10/37 ( )	40/109 ( 0/0 )

### 8-3 全期間にわたる派遣・受入人数

年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
派遣人数 (人)	28 (0)	18 (0)	20 (0)	16 (0)	15 (0)
受入人数 (人)	0 (5)	0 (0)	1 (3)	0 (1)	3 (8)

※各年度の実施報告書の「相手国との交流実績」に記載の人数を転記してください。相手国側マッチングファンド等日本側予算によらない交流については( )で記載してください。

**9. 経費使用総額**

**9-1 平成28年度経費使用額**

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	1,198,700	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	7,462,589	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	5,588,393	
	その他の経費	838,254	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	512,064	学会参加に係るもの ¥8,855 通年の旅費に係るもの ¥475,728 5/25凍結サンプル送料(輸出取引)に係るもの¥27,481
	計	15,600,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,560,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		17,160,000	

**9-2 全期間にわたる経費使用額**

(単位 千円)

※各年度の実施報告書の「経費使用額」を千円単位にして転記してください。

外国旅費	8,403,414	8,193,692	8,032,325	7,239,940	7,462,589
謝金	0	0	83,100	33,223	0
備品・消耗品購入費	5,008,935	6,567,450	4,503,193	4,240,161	5,588,393
その他の経費	1,208,737	157,947	1,374,700	2,328,578	838,254
不課税取引・非課税取引に係る消費税	452,544	398,611	712,352	591,879	512,064
合計	16,000,000	16,000,000	16,000,000	15,600,000	15,600,000



**10. 相手国マッチングファンド使用額**

**10-1 平成28年度使用額**

相手国名	経費負担区分	平成28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	パターン1	350,000 [SEK]	4,100,000 円相当
スペイン	パターン1	20,000 [EUROS]	2,712,000 円相当
アメリカ合衆国	パターン1	50,000 [US dollar]	5,675,500 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。

※経費負担区分

パターン1：日本側研究者の経費は振興会が、相手国側研究者の経費は相手国側学術振興機関等が負担。

パターン2：派遣国が派遣にかかる費用を負担し、受入国が受入にかかる滞在費等を負担。

**10-2 全期間にわたる相手国のマッチングファンドの状況概要**

マッチングファンドについては、以下に示すように、問題なく、それぞれの相手国の研究拠点機関が、毎年度開始当初に提案した予定額を本事業に使用し、研究者交流・共同研究・セミナー、実際の研究を推進した。この機関の業績より、これらの共同研究の進行が順調であることがわかる。

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

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

**平成 2 4 年度採択課題**

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

相手国名	平成 2 6 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	180,000 [SEK]	2,481,000 円相当
スペイン	19,000 [EUROS]	2,462,000 円相当
アメリカ合衆国	38,000 [US dollars]	4,166,000 円相当

相手国名	平成 2 7 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	260,000 [SEK]	3,510,000 円相当
スペイン	17,000 [EUROS]	2,108,000 円相当
アメリカ合衆国	30,000 [US dollars]	3,270,000 円相当

この期間中、平成 2 6 年の 1 2 月にアメリカ合衆国の研究拠点の Dr. Higashi をはじめ研究グループのメンバーすべてが、チューレーン大学からミズーリ大学に異動したため、研究拠点の相手機関を変更する事態に陥った。研究室のセットアップのための時間などがあったため、日本の研究機関からの派遣などを控えたが、幸い、マッチングファンドも維持され、共同研究を実施することができた。

さらに、平成 2 6 年度当初には、Ignacio Torres-Aleman 博士主催のワークショップをマ

ドリードで開催する予定であったが、スペインでの経済状態が不安となったため、代わりに10月に、研究代表者の高橋らが、東京において、“Evolution of insulin-like peptides and their function: Development, Growth, Metabolism and Ageing”を開催、国内外からIGF研究に関わっている研究者を集め、新しい観点からIGF活性を議論する場を設けた。翌年、9月には、Ignacio Torres-Aleman 博士が主催のワークショップをスペインのカハル研究所で開催し、日本からは、拠点機関である東京大学から研究代表者の高橋伸一郎博士のほか、伯野史彦博士、松脇貴志博士、B-Chin Yu 博士、修士課程の大学院生4人、明治大学の竹中麻子博士、首都大学東京の西島壮博士、名古屋大学の上野山賀久博士など、いろいろな分野の研究者を参加させ、それぞれの研究成果を発表した。さらに、スウェーデンのGirnita 博士の研究室からは研究員を含めた8人が参加し、主催者である Ignacio Torres-Aleman 博士の研究室からは研究員など10人以上が参加し、それぞれの拠点機関で得られた成果を発表した。このセミナーでも非常に活発な議論が行われ、今後の共同研究の進め方について意見が出され、平成26年度に計画した国際ワークショップに目標としていた以上の成果をあげることができた。