

研究交流計画の目標・概要

【研究交流目標】 交流期間（最長5年間）を通じての目標を記入してください。実施計画の基本となります。（自立的で継続的な国際研究交流拠点の構築と次世代の中核を担う若手研究者の育成の観点からご記入ください。）

超高齢社会への突入により、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が挙げられる。インスリン様活性 (ILA) は、インスリン (INS) やこれに構造が類似したインスリン様成長因子 (IGF) などが発現する生理活性の総称で、線虫からヒトを含めた高等生物に至る動物において、発生、発達、成長、成熟、老化過程で同化反応を促進し、動物が健康に一生を全うするために必須かつ普遍的な生理活性である。これまでの共同研究で、申請者らは、1) アミノ酸などの栄養因子が INS や IGF の産生・分泌などを制御し、これらの細胞内シグナル (インスリン様シグナル: ILS) の伝達により ILA が適切に調節されていること、2) 栄養因子が直接のシグナル (代謝制御性栄養因子シグナル: MRNS) となって ILA を誘導すること、3) 種々の因子により ILA の調節に異常が生じると、上記の疾病をはじめとした多くの疾患を発症すること、を明らかにしてきた。また ILA 異常によって引き起こされる発育不全は、生活習慣病の罹患リスクを増加させることもわかってきている。したがって、ILA の適切な調節法の開発は、健康寿命の延伸に多大な貢献が期待される、極めて重要かつ喫緊な研究と言える。しかし日本においては、糖尿病を標的としたインスリン研究は盛んに行われているものの、ILS と MRNS による ILA の調節に関する基礎研究や、糖尿病以外の疾患における ILA が果たす役割に関する臨床研究はほとんど行われていない現状である。これは、医学系の基礎研究の脆弱化と長期ビジョンでの研究サポートを行わない短期成果主義、さらにはそれを主因とする国内科学研究の衰退という現状を端的に表している。そこで本研究拠点では、ILA を研究対象としている海外の研究者と交流をはかることにより、医薬だけでなく栄養を加えた『食薬協創』の観点から、これまでに構築してきた国際交流拠点としての機能性を更に強化し、①種々の疾病状態における ILS や MRNS の普遍的・特異的な異常点の同定および発症の分子機構の解明と、②食薬協創による ILA 異常の解除法の開発を行い、これらの成果を用いて、③ヒトを含めた動物の健康寿命の延伸を可能にする手法の開発と、その分子論的理解を達成することを目標としている。本研究交流により、日本側コーディネーターが属している東京大学大学院農学生命科学科応用動物科学専攻を拠点に、この分野の若手研究者の育成や解析技術の相互移転を進め、世界規模で健康寿命の延伸を可能にする普遍的な同化シグナル研究の拠点 (インスリン様活性制御研究コンソーシアム) を構築する。

【研究交流計画の概要】 我が国と交流相手国の拠点同士の協力関係に基づく多国間双方向交流として、どのように①共同研究、②セミナー、③研究者交流を効果的に組み合わせる実施するか、研究交流計画の概要を記入してください。

INS や IGF は、主に糖やアミノ酸といった栄養因子により産生・分泌が制御され、特に IGF の寿命や活性は体液中に存在する複数種の IGF 結合タンパク質 (IGFBP) により調節されている。これらのホルモンが細胞膜上に存在する受容体 (INS receptor と IGF-I receptor: IIR) 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。基質の一つ、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ることで、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。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、栄養因子を初めとした他の細胞外因子の刺激や細胞の置かれた環境にตอบสนองして起こる ILA の修飾機構を解析する過程で、IIR 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 (結合タンパク質: 例えば INS receptor/ IGF-I receptor-associated proteins; IIRAP, IRS-associated proteins; IRSAP など) が相互作用することを発見し、これらが ILA を緻密に調節していることを初めて示した。①本研究では、実施体制概念図 (p.2) に示したように、栄養障害、発育不全、免疫疾患、糖尿病、動脈硬化、神経変性疾患、がん、老化のモデル動物や細胞、患者の組織などを用いた基礎と臨床、さらには生物種や疾患間の横断的共同研究を通して、ILA の異常を引き起こす ILS や MRNS の役割について、普遍性と特異性の視点から解明を進める。続いて、ILA を調節する食薬協創的な手法を開発し、それぞれの疾患における ILA 異常の改善が各疾患の予防や治療法として有用であることを証明する。②各年度には、参加グループの研究者・博士研究員・大学院生が集合する国際セミナーを開催あるいは参加する。③それぞれのモデル細胞・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、試料調製や技術移転のためにお互いのグループの若手研究者・大学院学生などを交流させ、関連学会で成果を報告、意見交換する。同時に、Covid-19 禍における移動制限の現状を考慮し、オンラインを利用した教育コースやテクニカルコースなどを行うなど、ポストコロナ時代におけるサイエンスの新しいアプローチを実践する。

【実施体制概念図】 本事業による経費支給期間(最長5年間)終了時までには構築する国際研究協力ネットワークの概念図を描いてください。

インスリン様活性調節を介した健康維持戦略の研究拠点形成

『7カ国・17(19)研究機関の研究者からなる』国際研究協力ネットワーク

- 参加国: 日本・カナダ・スウェーデン・アイルランド・スペイン・アメリカ・オーストラリア
- 参加機関: 東京大学・筑波大学・明治大学・金沢大学・東京工業大学・東京薬科大学・御茶の水女子大学
東京都健康長寿医療センター研究所
ウェスタン大学・カロリンスカ研究所・コーク大学・リムリック大学・アイルランドゴールウェイ国立大学
カハール研究所(アチュカロ・バスク神経科学センター)・
チューレーン大学・カリフォルニア大学(ハーバード大学)・フリンダース大学

【本事業のゴール】

国際的に基礎と臨床の研究者が共同して、
インスリン様活性の異常が主因となる種々の疾患の発症分子機構を解明し、これを解除する手法を開発、
これらの**疾患の新規予防法・治療法の分子論的基礎を構築**する。
本体制を基盤にして、世界規模で「**インスリン様活性制御研究コンソーシアム**」を形成、

【将来のゴール】

このネットワークを利用して、**人類を含めた動物の健康維持を通してSDGsの実現に寄与**する。

