

課題番号	LS016
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	病態関連膜脂質代謝の最先端研究—医薬応用への戦略的展開—
研究機関・ 部局・職名	秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
氏名	佐々木 雄彦

1. 当該年度の研究目的

本研究は、細胞膜リン脂質ホスホイノシタイド(PIs)の生命機能解明を目的とし、ライフ・イノベーション推進への寄与を意図するものである。ホスファチジルイノシトールのイノシトール環は、その3、4、5位水酸基に可逆的なリン酸化を受ける。その結果、ホスホイノシタイド(PIs)と総称される8種類のリン脂質が細胞膜に存在する。PIsのリン酸化・脱リン酸化酵素(以下代謝酵素)は約50の遺伝子にコードされている。いくつかのPIs代謝酵素については研究が進んでいるが、ほとんどの酵素についてはその生理的役割は不明である。本年度は、ホスファチジルイノシトール 3,4 ニリン酸(PI(3,4)P₂)とホスファチジルイノシトール 3,5 ニリン酸(PI(3,5)P₂)の生成や分解に関わる酵素について、これらの代謝系に関わる生命現象を理解することを目的とした。

2. 研究の実施状況

PI(3,4)P₂分解酵素には INPP4A と INPP4B という二種類の酵素が存在する。これまでに INPP4A の中枢神経系での欠損によって線条体神経細胞のグルタミン酸感受性が亢進することを見出した(Sasaki J. et al. Nature, 2010)。さらに、脳虚血時に INPP4A の分解が起こることを見出した。この分解のメカニズムと神経細胞死における意義を明らかにする解析を現在進めている。一方で、INPP4B の発現がヒトでの乳癌、前立腺癌などで低下していることが最近明らかになってきた。そこで、INPP4B の発癌と転移における役割について、INPP4B 遺伝子を欠損する独自のマウスモデルで解析を進めた。INPP4B 遺伝子単独の欠損マウスでは、自然発癌をみなかった。他の発癌モデルマウスと交配し、INPP4B が欠損したマウスを作製した。そのようなマウスでは、腫瘍形成とともに転移が亢進することを明らかにした。INPP4B が癌抑制機能を現すモデル系を作ることができたので、発癌と転移を抑制する機構を明らかにするための解析を現在進めている。PI(3,5)P₂生成酵素の活性化因子 Fig4 が、Charcot-Marie-Tooth 病 type 4J の原因遺伝子の一つであることが示唆されている(Chow C. et al. Nature, 2007)。この神経系異常が現われる機序をPI(3,5)P₂代謝の観点から解明するために、最近我々が開発した PI(3,5)P₂生成酵素遺伝子欠損マウスを用いて、神経細胞とグリア細胞でのみ当該酵素を欠損するマウスを作製した。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計1件	(掲載済み一査読有り) 計0件 (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計1件 ・ Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T. Blockade of Class IB Phosphoinositide-3 Kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. (2011), in press
会議発表 計1件	専門家向け 計1件 ・ Keystone Symposium "PI 3-Kinase Signaling Pathways" 2011, 2, 13-18 Keystone, Colorado, USA 「Role for 3-Phosphoinositide Metabolism in vivo」 Takehiko Sasaki 一般向け 計0件
図書 計0件	なし
産業財産権 出願・取得状況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	http://www.med.akita-u.ac.jp/~bisei/
国民との科学・技術対話 の実施状況	22年度の実施はなかった。
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	なし
その他	なし

4. その他特記事項

なし

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	134,000,000	0	39,850,000	94,150,000
間接経費	40,200,000	0	11,955,000	28,245,000
合計	174,200,000	0	51,805,000	122,395,000

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	39,850,000	0	39,850,000	718,361	39,131,639
間接経費	0	11,955,000	0	11,955,000	0	11,955,000
合計	0	51,805,000	0	51,805,000	718,361	51,086,639

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	0	
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	718,361	動物実験施設利用料
直接経費計	718,361	
間接経費計	0	
合計	718,361	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		