

**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23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・大学院医学系研究科・教授
氏名	佐々木 雄彦

1. 当該年度の研究目的

本研究は、A) PIs 代謝酵素の病態生理的役割の解明、B) PIs 代謝酵素欠損マウスシリーズの開発、C) 脂肪酸構成を異にする PIs 亜種の概念構築、という3つの項目に分類される。個々の目的や進行状況を記すが、実際にはこれらは相互に関連しており、包括、連携した研究を行う。

A) 前年度に引き続き、病態関連表現型から酵素の病態生理的役割を解明することを目的とする。また、Bで新規に樹立したシステムを利用して酵素機能を解明する。

B) 前年度から20の酵素をコードする遺伝子について欠損マウスの作製を同時に進めている。引き続きシステムの樹立を目的とする。アシル転移酵素X (LPIATX) の活性欠失変異マウスを樹立できたので、本酵素の機能解明を目的とする。

C) 昨年度行ったリン酸基の化学修飾が奏功した。引き続き、PIP3の高感度定量解析系の確立を完成させることを目的とする。

2. 研究の実施状況

A) PI(3,4)P₂分解酵素の肝細胞での欠損による発がんへのセリンスレオニンキナーゼ Akt の関与について、Akt アイソザイム欠損マウスを用いて検討した結果、Akt1 は関与しないものの、Akt2 が発がん促進性に関与することが明らかになった。PI3P 生成酵素の T 細胞での欠損により、ナイーブ T 細胞の増殖能低下とヘルパーT 細胞サブセットへの分化異常が引き起こされることを見出した。これはこのマウスで見られる炎症性腸疾患発症のメカニズムの一つと考えられた。PI(3,5)P₂ 生成酵素のオリゴデンドロサイトでの欠損による腸上皮細胞での欠損による栄養障害と炎症性腸疾患については、アピカル膜への順構成の小胞輸送制御の破綻が関与することを示唆する知見を得た。本プログラムで新たに作製した LPIATX 変異マウスについては、生殖系の異常を示唆する知見を得た。

B) 23 のホスホイノシタイド代謝酵素について、並行して遺伝子改変マウス作製の工程を進めた。一部について生殖系列への変異導入が行われたが、当初の予定より遅れている。

C) ホスファチジルイノシトール (PI) ならびにそのリン酸化体(一リン酸 PIP1、二リン酸 PIP2、三リン酸 PIP3) について、質量分析計を用いた高感度一斉定量分析系の確立に成功した。定量下限は PIP1 と PIP2 で 1 fmol、PIP3 で 5 fmol であり、従来のラジオアイソトープを用いた方法と比較して数千から数万倍の高感度で検出することが可能となった。この方法により、幅広い生体試料を対象にした定量解析が実現した。さらに、これまで不可能であった、脂肪酸構成を異にするホスホイノシタイド亜種の変動についても今後解析することができる。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計4件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計4件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Imae, R., Inoue, T., Nakasaki, Y., Uchida, Y., Ohba, Y., Kono, N., Nakanishi, H., Sasaki, T., Mitani, S., Arai, H. LYCAT, a homologue of <i>C. elegans</i> acl-8, acl-9, and acl-10, determines the fatty acid composition of phosphatidylinositol in mice. <i>J. Lipid Res.</i> 53, 335-347 (2011) ・Hazeki, K., Kametani, Y., Murakami, H., Uehara, M., Ishikawa, Y., Nigorikawa, K., Takasuga, S., Sasaki, T., Seya, T., Matsumoto, M., Hazeki, O. Phosphoinositide 3-kinase γ controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages. <i>PLoS One.</i> 6, e26836 (2011) ・Sasaki, M., Kawahara, K., Nishio, M., Mimori, K., Kogo, R., Hamada, K., Itoh, B., Wang, J., Komatsu, Y., Yang, Y., Hikasa, H., Horie, Y., Yamashita, T., Kamijo, T., Zhang, Y., Zhu, Y., Prives, C., Nakano, T., Mak, T., Sasaki, T., Maehama, T., Mori, M. & Suzuki, A. Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. <i>Nature Med.</i> 17, 944-951 (2011) ・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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 108, 5753-5758 (2011) <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計11件</p>	<p>専門家向け 計11件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・群馬大学・秋田大学連携 グローバル COE 最終シンポジウム 平成24年2月9-10日 群馬 「脂質代謝酵素の生理機能解析」 佐々木雄彦 ・International Symposium New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011 第10回 JBS バイオフロンティア国際シンポジウム(九州大学創立百周年記念) 平成23年11月14-16日 福岡 「Roles of phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate in health and disease」 佐々木雄彦、<u>発表ならびにオーガナイズ</u> ・第34回 日本生化学会大会 平成23年9月21日 京都 平成23年度 柿内三郎記念賞 受賞講演「細胞内リン脂質代謝による生体調節機構の解析」 佐々木雄彦 ポスター2P-612「哺乳動物ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼの同定」 高須賀俊輔 ・第5回 群馬大学・秋田大学連携 グローバル COE 若手研究者シンポジウム 平成23年8月30-31日 秋田 「ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼの同定」 高須賀俊輔、浅沼研、佐々木雄彦、<u>発表ならびにオーガナイズ</u> ・北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー 平成23年8月3日 札幌 「ホスホイノシタイド代謝による生体機能調節」 佐々木雄彦 ・新学術領域研究「生命応答を制御する脂質マシナリー」第2回班会議 平成23年7月30-31日 淡路島 「ホスファチジルグリセロールリン酸脱リン酸化酵素の同定」 佐々木雄彦 ・第20回 日本 Cell Death 学会学術集会 平成23年7月30日 東京 「ホスファチジリンシトール 3,4-ニリン酸脱リン酸化酵素による神経細胞死の制御」 佐々木雄彦 ・The 30th Naito Conference "Membrane Dynamics and Lipid Biology" 平成23年7月1日 札幌 「Phosphoinositide kinases and phosphatases」 Takehiko Sasaki ・第10回生命科学研究会 平成23年6月24-25日 高崎 「脂質分析計を用いたイノシトールリン脂質の高感度測定」 中西広樹、佐々木純子、佐々木雄彦 「イノシトールリン脂質ホスファターゼの新規な酵素活性について」 高須賀俊輔、佐々木雄彦 ・第9回 北東北血液研究会 平成23年5月14日 秋田 「クラスⅢホスファチジリンシトール 3キナーゼの免疫系での役割」 江口賢史、佐々木純子、伊藤玲悦、小藤智史、浅沼研、佐々木雄彦 <p>一般向け 計0件</p>

様式19 別紙1

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	<ul style="list-style-type: none"> ・本プログラムの Web ページを立ち上げた。(http://www.akita-u.ac.jp/honbu/project/pr_next.html) ・秋田大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会 in 秋田大学合同フォーラム 平成 24 年 2 月 28 日 秋田ビューホテル 合同フォーラムで、秋田の一般市民の方々や産業界の方々に研究成果を紹介した。 ・秋田大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究紹介パネル展 平成 24 年 3 月 13、14、15 日 秋田大学インフォメーションセンター 大学進学予定の高校生等に向けて、基礎医学や科学研究のおもしろさを伝えるための研究紹介のパネル展示会を開催した。実際の研究材料や成果を実際に見て触れてもらった。
新聞・一般雑誌等掲載 計3件	<p>秋田魁新報、平成 23 年 4 月 1 日、「国の若手、女性研究者支援制度、秋大医学部から3人選出」、19 面</p> <p>読売新聞、平成 23 年 5 月 3 日、「生命科学 目標は世界最高 遺伝子、群馬大と共同研究」、25 面</p> <p>秋田魁新報、平成 23 年 10 月 15 日、「秋田大大学院・佐々木教授、柿内三郎記念賞に、リン脂質を研究」、28 面</p>
その他	なし

4. その他特記事項

受賞

平成 23 年 10 月 24 日

日本生化学会 柿内三郎記念賞

「細胞内リン脂質代謝による生体調節機構の解析」 佐々木雄彦

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	134,000,000	39,850,000	11,000,000	83,150,000	0
間接経費	40,200,000	11,955,000	3,300,000	24,945,000	0
合計	174,200,000	51,805,000	14,300,000	108,095,000	0

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 (未取利息を除 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	当該年度返還 額
直接経費	39,131,639	11,000,000	0	50,131,639	46,134,232	3,997,407	0
間接経費	11,955,000	3,300,000	0	15,255,000	11,500,074	3,754,926	0
合計	51,086,639	14,300,000	0	65,386,639	57,634,306	7,752,333	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	36,311,239	撮影装置、実験試薬、プラスチック器具等
旅費	69,720	研究成果発表旅費
謝金・人件費等	2,533,734	技術補佐員人件費
その他	7,219,539	動物実験施設等学内共同利用施設利用料
直接経費計	46,134,232	
間接経費計	11,500,074	
合計	57,634,306	

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
サーマルサイク ラー	ABI 2720	1	535,500	535,500	2011/5/30	秋田大学
微量高速冷却遠心 機	トミー MX-305	1	722,400	722,400	2011/6/20	秋田大学
ゲル撮影装置	BIORAD Gel Doc EZ PCシステ	1	996,450	996,450	2011/8/2	秋田大学
ケミルミネッセンス 検出装置	BIORAD ChemiDoc XRS	1	2,919,000	2,919,000	2011/9/26	秋田大学
共焦点レーザー顕 微鏡システム	ライカ TCS SPE-FTZ	1	20,370,000	20,370,000	2012/3/19	秋田大学