

**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	新しい血管統合機構に基づく、慢性臓器障害治療薬の開発
研究機関・ 部局・職名	信州大学 大学院医学系研究科 教授
氏名	新藤 隆行

1. 当該年度の研究目的

RAMP タンパクの機能と病態生理学的意義を明らかとする。特に各細胞系列特異的な RAMP コンディショナルターゲティングマウスラインと各種生活習慣病モデルマウスとの交配ラインの作成と解析を実施する。

2. 研究の実施状況

我々は、血管が自ら作り出し、体中を循環している、アドレノメデュリン(AM)という生理活性物質に注目した。我々は、AM が、血管構成細胞の生存や、血管恒常性を維持する上で重要な働きをしていること、更に、RAMP というタンパク質が、AM の受容体の機能を制御していることに注目してきた。

本年度の研究では、RAMP 分子間の機能分化と病態生理学的意義を明らかとするため、RAMP 各サブアイソフォームの遺伝子改変マウスの作成に加え、各細胞系列特異的な RAMP 遺伝子コンディショナルターゲティングマウス、各種生活習慣病モデルとの交配マウスの作成、病態解析を進めた。

特に、血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウスは、血管の構築・機能不全により殆どが致死となる事が明らかとなった。一方で、誘導型コンディショナルターゲティングにより、成体になってから血管内皮細胞特異的に RAMP2 を欠損させると、血管の老化形質と、炎症、酸化ストレス、線維化による慢性臓器障害が自然発症する事が明らかとなった。

更に、心臓特異的に RAMP2 欠損を誘導すると、心不全の自然発症が認められることが明らかとなった。

以上の結果から、RAMP2 は、血管機能と臓器保護の規定因子であることが示された。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 Shindo T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y. Adrenomedullin-RAMP2 system in cardiovascular development and homeostasis Curr Hypertens Rev. 7 (4) 217-27. 2011</p> <p>Arai T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Iinuma N, Iesato Y, Koyama T, Yoshizawa T, Uetake R, Yamauchi A, Yang L, Kawate H, Ogawa S, Kobayashi A, Miyagawa S, Shindo T. Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling Peptides. 32(9) 1855-65. 2011</p> <p>Kusano S, Kukimoto-Niino M, Hino N, Ohsawa N, Okuda K, Sakamoto K, Shirouzu M, Shindo T, Yokoyama S.. Structural basis for extracellular interactions between calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying protein 2 for adrenomedullin-specific binding. Protein Sci. 21(2):199-210. 2012</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件 Koyama T, Shindo T. Regulation of vascular homeostasis by endothelial AM-RAMP2 system J Circ Res. 34(4) 153-7. 2011</p> <p>(未掲載) 計 1 件 Yoshizawa T, Shindo T. Regulation of cardiac homeostasis and energy metabolism by AM-RAMP2 system J Circ Res. 2012 in press</p>
<p>会議発表 計 30 件</p>	<p>専門家向け 計 30 件 一般向け 計 0 件</p> <p>2011年4月23日 第84回日本内分泌学会 神戸 アドレノメデュリン-RAMP2系による心臓エネルギー代謝制御と心機能維持 吉沢隆浩、新藤隆行 他</p> <p>2011年7月7日 内分泌サマーセミナー 仙台 Role of Adrenomedullin-RAMP2 system for vascular endothelial function Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011年5月3日 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) フロリダ Angiogenic potency of endogenous adrenomedullin in mouse model of oxygen-induced retinopathy. Yasuhiro Iesato, Takayuki Shindo, Toshinori Murata</p> <p>2011年6月14日-18日 International Society for Stem Cell Research (ISSR) トロント Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling Takuma Arai, Takayuki Shindo</p> <p>2011年7月15日 第43回日本動脈硬化学会 札幌 Regulation of vascular endothelial integrity by adrenomedullin-RAMP2 system. Teruhide Koyama, Takayuki Shindo.</p> <p>2011年7月16日 第43回日本動脈硬化学会 札幌 Pathophysiological roles of adrenomedullin-RAMP2 system in abdominal aortic aneurysm. Megumu Tanaka, Takayuki Shindo.</p>

	<p>2011年8月3日 第75回日本循環器学会 横浜 Regulation of Vascular Integrity by Adrenomedullin-RAMP2 System Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011年8月4日 第75回日本循環器学会 横浜 Adrenomedullin-RAMP2 signaling is essential for cardiac metabolism and homeostasis Takahiro Yoshizawa, Takayuki Shindo</p> <p>2011年8月4日 第75回日本循環器学会 横浜 Novel metabolic regulations by adrenomedullin-RAMP2 system Akiko Kamiyoshi, Takayuki Shindo</p> <p>2011年10月13日 宮崎大学大学院セミナー 心脈管作動性物質の病態生理学的意義とその応用 新藤隆行</p> <p>2011年10月31日-11月2日 第60回米国肝臓学会議(AASLD) ポストン Induction of LYVE-1/stabilin-2-positive liver sinusoidal endothelial-like cells from embryoid bodies by modulation of adrenomedullin-RAMP2 signaling Takuma Arai, Takayuki Shindo</p> <p>2011年11月6日 第3回京都脳腎連関分子病態研究会 京都 特別講演 アドレノメデュリン受容体活性調節システムとその病態生理学的意義 新藤隆行</p> <p>2011年11月14日 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Novel metabolic regulations by adrenomedullin-RAMP2 system Akiko Kamiyoshi, Takayuki Shindo</p> <p>2011年11月16日 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular endothelial integrity. Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011年11月16日 American Heart Association, Scientific Sessions 2011 オーランド Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for cardiac homeostasis. T. Yoshizawa, T. Shindo</p> <p>2011年11月25日 第15回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン-RAMP2 システムは血管恒常性維持に必須である Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for maintenance of vascular homeostasis 小山晃英、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 第15回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン-RAMP2 系の血管新生作用と腹部大動脈瘤における病態生理学的意義 Angiogenic effect of adrenomedullin-RAMP2 system and its pathophysiological roles in Abdominal Aortic Aneurysm 田中愛、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 第15回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン-RAMP2 系による心恒常性維持作用 Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for cardiac homeostasis 吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2011年11月26日 第15回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 慢性腎臓病におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの病態生理学的意義の解明 Elucidation of pathophysiological significance of adrenomedullin-RAMP2 system in chronic kidney disease 植竹龍一、新藤隆行</p>
--	--

様式19 別紙1

	<p>2011年11月26日 第15回日本心血管内分泌代謝学会 大阪 アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能分化 Functional differences of adrenomedullin receptor activity-modifying protein, RAMP2 and RAMP3 in vascular system. 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2011年12月2日-3日 The 28th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section 東京 Novel regulation of cardiac metabolism and homeostasis by adrenomedullin-RAMP2 system Takahiro Yoshizawa, Takayuki Shindo</p> <p>2011年12月8日 The 19th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting 東京 Adrenomedullin-RAMP2 system, as a novel regulator of vascular endothelial integrity Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2011年12月8日 The 19th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting 東京 Angiogenic effect of adrenomedullin-RAMP2 system in abdominal aortic aneurysm Megumu Tanaka, Takayuki Shindo</p> <p>2012年1月12日 Vascular Conference Vasoactive substance in cultivating advanced researcher 東京 特別講演 アドレノメデュリン受容体活性調節システムと、その病態生理学的意義 新藤隆行</p> <p>2012年2月10日 第41回日本心脈管作動物質学会 秋田 慢性腎臓病におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの病態生理学的意義 植竹龍一、新藤隆行</p> <p>2012年2月11日 第41回日本心脈管作動物質学会 秋田 アドレノメデュリン受容体活性調節タンパク RAMP2 および RAMP3 の脈管系における機能分化 山内啓弘、新藤隆行</p> <p>2012年3月16日 第76回 日本循環器学会 福岡 Induction of LYVE-1/Stabilin-2-Positive Liver Sinusoidal Endothelial-like Cells from Embryoid Bodies by Modulation of Adrenomedullin-RAMP2 Signaling Takuma Arai, Takayuki Shindo</p> <p>2012年3月16日 第76回 日本循環器学会 福岡 Roles of Adrenomedullin-RAMP2 System in Cardiac Mitochondrial Metabolism and Homeostasis Takahiro Yoshizawa, Takayuki Shindo</p> <p>2012年3月16日 第76回 日本循環器学会 福岡 Pathophysiological Significance of Adrenomedullin-RAMP2 System in Chronic Kidney Disease Ryuichi Uetake, Takayuki Shindo</p> <p>2012年3月17日 第76回 日本循環器学会 福岡 Vascular Integrity Regulated by AM-RAMP2 System Contributes to Organ Protection Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p>
<p>図書 計0件</p>	

様式19 別紙1

<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>新藤隆行 研究室ホームページ http://www7a.biglobe.ne.jp/~shindo/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>一般向けに、日本科学未来館での研究室見学ツアーを毎月2回、第一土曜日、第三土曜日に開催しており、研究の目的と、研究の成果を伝えている。 平成24年7月28日に、日本科学未来館において、一般公開セミナーを開催予定である。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	117,000,000	62,480,000	0	54,520,000	0
間接経費	35,100,000	18,744,000	0	16,356,000	0
合計	152,100,000	81,224,000	0	70,876,000	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	当該年度返還 額
直接経費	59,493,328	0	0	59,493,328	46,297,806	13,195,522	0
間接経費	17,847,300	0	0	17,847,300	17,847,300	0	0
合計	77,340,628	0	0	77,340,628	64,145,106	13,195,522	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	36,830,549	マウス、加圧エアープンプ、実験試薬 外
旅費	2,655,080	学会参加(情報収集)旅費(神戸国際会議場)等
謝金・人件費等	0	
その他	6,812,177	実験動物飼育管理料、臨床検査外部委託料 外
直接経費計	46,297,806	
間接経費計	17,847,300	
合計	64,145,106	

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
麻酔器	小動物用麻酔器 400 外 一式	1	605,745	605,745	2011/4/18	信州大学
超低温フリーザー	三洋MDF-394	1	865,200	865,200	2011/5/24	信州大学
バイオクリーンベン チ	三洋MCV-B161F	1	1,328,250	1,328,250	2011/5/24	信州大学
マウス血圧計	室町MK-2000ST	1	1,779,750	1,779,750	2011/6/13	信州大学
ジックラック	日本クレアCL- 5417	1	913,500	913,500	2011/6/13	日本科学未来 館
マルチガスインキュ ベータ	三洋MCO-19M 2段/3段積用ロー ベース付	2	1,356,534	2,713,068	2011/6/14	信州大学

イメージアナライザ	ImageQuantLAS4000システム一式	1	6,142,500	6,142,500	2011/6/15	信州大学
レーザー血流計	オメガゾーンOZ-1	1	2,980,000	2,980,000	2011/7/11	信州大学
倒立顕微鏡	オリンパスIX-71N-33RC	1	1,662,276	1,662,276	2011/8/8	信州大学
顕微鏡デジタルカメラ	オリンパスDP72-set-A-2	1	1,323,514	1,323,514	2011/8/8	信州大学
倒立型リサーチ顕微鏡 一式	オリンパスIX-71N-33RC 外	1	3,906,000	3,906,000	2011/8/17	信州大学
冷却遠心機	久保田5911	1	628,320	628,320	2011/8/31	信州大学
CO2インキュベータ	三洋MCO-38AIC	1	2,194,500	2,194,500	2011/12/9	日本科学未来館
3次元油圧マイクロマニピレーションシステム 一式	プライムテックPNH-5100N 外	1	3,855,000	3,855,000	2012/1/18	信州大学