

課題番号	LS079
------	-------

**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	臓器特性を利用した心血管疾患治療標的の探索と臨床応用
研究機関・ 部局・職名	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	高島 成二

1. 当該年度の研究目的

高齢化社会の進行とともに心臓が動かなくなる、いわゆる心不全の患者が急速に増加しており深刻な保健医療面の問題となっている。そういった中で心臓の臓器としての特性に注目し、治療標的を検索することの重要性が世界的にも高まっている。

本研究では心臓を特徴づける4つの特性に注目し、その破綻がいかに疾患と結びつくかを検討する。この過程で新たに発見される因子あるいは現在までに同定した因子を中心に、その体の中での機能を解析し、治療戦略まで結び付けることを目的とする。23年度は、特にエネルギー代謝にかかわる因子を中心に心不全治療薬の開発に向けた研究を行った。

2. 研究の実施状況

心臓において筋肉を動かす原動力となる物質をおもに産生している細胞内小器官に注目して研究を進めている。

本研究のおもな標的は、この小器官に含まれておりその機能に重要な蛋白質(酵素)である。本酵素は我が国の研究者が特にその研究において重要な発見をしていることでも知られる。私はこの酵素の働きを活性化させる蛋白を世界に先駆けて発見した。このような作用をもつ物質は今まで同定されておらず、そのメカニズムを詳細に検討すれば全く新規の心不全治療薬の開発につながると期待される。

23年度は、①細胞内小器官をなるべく生体内に近い状態に維持したまま本酵素の活性を正確に観察することができる実験系を確立すること②この酵素が新たに発見した蛋白とどのように作用しあって活性を制御するかを解析することの2点に絞って研究をおこなった。

①の細胞を使用した実験は、細胞膜を一時的に壊すことにより細胞中の小器官の機能をより直接的に観察することができる手法で、さまざまな改良を加え心筋細胞で使用できるようになった。さらにある波長の光をあけるとそれに対して別の波長の色を発色する物質を利用して、直接生きた細胞を観察して本酵素の働きを見る方法を確立した。

②の実験はこの蛋白と非常に強く結合する抗体と呼ばれる物質を作成することにより、この蛋白の効率の良い調整を行い、さらに標的となる酵素との相互作用を詳細に解析した。

23年度の主な成果は、①の方法の安定化がなされ実際に新しい分子の正確な機能解析が可能となり、酵素の活性化の分子機構の解明が進展したこと、②の実験に必要な良質な抗体の作製に成功し、この新

様式19 別紙1


規の分子と酵素の結合様式が明確に示されたことである。

これらの解析結果はあらたに発見した本分子の機能解明に進展をもたらす重要な成果であり、心臓の動きを直接制御することによる全く新しい心不全治療薬の開発に向けて大きな前進となった。

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 5 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yamamoto M, Ma JS, Mueller C, Kamiyama N, Saiga H, Kubo E, Kimura T, Okamoto T, Okuyama M, Kayama H, Nagamune K, Takashima S, Matsuura Y, Soldati-Favre D, Takeda K. ATF6β is a host cellular target of the Toxoplasma gondii virulence factor ROP18. J Exp Med. 208(7) 1533-46 (2011) 2. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krschek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. PLoS ONE. 6(7): e22542 (2011) 3. Liao Y, Bin J, Asakura M, Xuan W, Chen B, Huang Q, Xu D, Ledent C, Takashima S, Kitakaze M. Deficiency of type 1 cannabinoid receptors worsens acute heart failure induced by pressure overload in mice. Eur Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ehr246 Published online: July 23, (2011) 4. Nishikawa K, Asai T, Shigematsu H, Minamino T, Asano Y, Takashima S, Mekada E, Oku N. Development of anti-HB-EGF immunoliposomes for the treatment of breast cancer. J Control Release. doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.010 Published on line: October 14, (2011) 5. Bae HB, Zmijewski JW, Deshane JS, Tadie JM, Chaplin DD, Takashima S, Abraham E. AMP-activated protein kinase enhances the phagocytic ability of macrophages and neutrophils. FASEB J. 25(12) 4358-4368 (2011) <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 2 件</p>	<p>専門家向け 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高島 成二 慢性炎症と心不全・鹿児島 2011年10月13日 第15回日本不全学会学術集会・シンポジウム 2. 高島 成二 ゼブラフィッシュを用いた生体内心血管機能アッセイ系・京都 2012年3月15日 第85回日本薬理学会年会 シンポジウム <p>一般向け 計 0 件</p>

様式19 別紙1

図書	
計0件	
産業財産権 出願・取得状 況	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
計0件	
Webページ (URL)	大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next 大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html 研究代表者情報ホームページ http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/kg-portal/aspi/RX0011D.asp?UNO=12836
国民との科学・技術対話 の実施状況	科学に触れる夏休み 2011年8月2日、大阪大学実習センター、中学生16人、 医学部内施設概要紹介後、DNAの電気泳動などの実習や設備機器の見学を行った。 その後心臓を題材とした研究の楽しさを講義、討論した。  実習後医学部構内にて:中央が高島
新聞・一般雑誌等掲載 計3件	産経新聞 2011年7月21日 もやもや病因の遺伝子特定 朝日新聞 2011年7月21日 「もやもや病」の関連遺伝子特定 日本経済新聞 2011年7月21日 「もやもや病」原因遺伝子を特定 日中韓で共通の変異
その他	特になし

4. その他特記事項

特になし

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	128,000,000	35,495,000	0	92,505,000	0
間接経費	38,400,000	10,648,500	0	27,751,500	0
合計	166,400,000	46,143,500	0	120,256,500	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	28,303,899	0	0	28,303,899	25,938,413	2,365,486	0
間接経費	10,491,000	0	0	10,491,000	3,409,928	7,081,072	0
合計	38,794,899	0	0	38,794,899	29,348,341	9,446,558	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	17,186,680	リアルタイムPCRシステム、実験試薬、ラット等
旅費	515,272	研究に関する資料・情報収集、資料閲覧等
謝金・人件費等	6,807,855	特任研究員人件費
その他	1,428,606	動物実験施設利用料等
直接経費計	25,938,413	
間接経費計	3,409,928	
合計	29,348,341	

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
StepOnePlus リアルタイムPCRシステム	ライフテック/ロジション(株)製 StepOnePlus-C	1	4,725,000	4,725,000	2011/4/4	大阪大学
ルミノイメージアナライザー	GEヘルスケア社製 Image Quant LAS 4000 28-9558-10	1	6,142,500	6,142,500	2011/4/22	大阪大学
デュアルCCDカメラシステム	オリンパス社製デュアルCCDカメラ ORCA-D2	1	3,675,000	3,675,000	2011/5/31	大阪大学