

課題番号	LS053
------	-------

**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 24 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

生体内の各臓器の恒常性維持において重要な役割を果たす、アドレノメデュリン(AM)-RAMP システムの機能解析を進める。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、各種生活習慣病モデルとの交配解析を実施する。生理学的、生化学的、病理学的解析手法に加え、小動物用超音波、MRI などの *in vivo* イメージング手法を用いた生体での解析を行う。更に、マイクロアレー、プロテオーム、メタボローム解析により、個体間での遺伝子、タンパク発現変化や、代謝産物のプロファイル比較を行い、AM-RAMP システムの各臓器における下流因子や代謝経路を網羅的に解析する。

2. 研究の実施状況

今回新規に樹立した誘導型心筋細胞特異的RAMP2遺伝子欠損マウス(C-RAMP2^{-/-})では、遺伝子欠損誘導と共に、心不全発症を認め、超音波解析により、拡張型心筋様病態の発症が確認された。心不全の原因を探索するために、C-RAMP2^{-/-}の心臓のマイクロアレー、プロテオーム解析を行い、RAMP2の下流因子を網羅的に解析したところ、心筋ミトコンドリアの制御因子であるPGC-1をはじめ、ミトコンドリア関連因子の低下が確認された。組織切片上でダイレクトに心筋細胞のメタボローム解析を行ったところ、心筋ミトコンドリア特異的なリン脂質であるカルジオリピンの異常が確認された。逆に、C-RAMP2^{-/-}で顕著に低下していたPKA-CREBシグナルを直接活性化させることで、心筋ミトコンドリア機能と心不全の改善が得られた。

同じく新規に樹立した誘導型血管内皮細胞特異的RAMP2遺伝子欠損マウス(E-RAMP2^{-/-})では、遺伝子欠損誘導と共に、全身性浮腫の発症が認められ、*in vivo*イメージングなどにより血管透過性亢進が確認された。マイクロアレー解析では、血管内皮細胞の細胞骨格や細胞周期の関連因子の低下が認められ、低分子量GタンパクであるRac1の活性低下により、細胞膜直下のcortical ringを形成するアクチンの重合が障害されていることが確認された。逆にAM-RAMP2系を活性化させることで、アクチン重合が促進され、浮腫の改善が得られた。以上の結果から、AMが単なる循環調節因子としての枠組みを超えて、細胞の機能を直接制御する因子であり、その機能がRAMP2により制御されていることが明らかとなった。

その一方で、網膜症モデルにおいては、AM-RAMP2系を抑制することが網膜血管新生を抑制し、網膜症改善につながる事が中和抗体を用いた検討で確認された。この結果から、病的血管新生が病態の進展に関与しているケースでは、AM-RAMP2系を抑制することが治療につながる事が明らかとなった。

RAMP2 が治療標的分子として有望であると考えられたため、RAMP2 の立体構造解析を行い、その細胞外ドメインの構造を決定した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 6 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 Yoshizawa T, Shindo T et al. Novel regulation of cardiac metabolism and homeostasis by the adrenomedullin-RAMP2 system Hypertension. 2013 Feb;61(2):341-51.</p> <p>Vascular endothelial adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis Koyama T, Shindo T et al. Circulation. 2013 Feb 19;127(7):842-53.</p> <p>Endogenous CGRP protects against neointimal hyperplasia following wire-induced vascular injury Yang L, Shindo T et al. J Mol Cell Cardiol. 2013 Feb 15;59C:55-66.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件 Yoshizawa T, Shindo T et al. Regulation of cardiac homeostasis and energy metabolism by AM-RAMP2 system J Circ Res. 2012 35(2) 63-67.</p> <p>(未掲載) 計 2 件 Iesato Y, Shindo T et al. Adrenomedullin-RAMP2 system is crucially involved in retinal angiogenesis Am J Pathol. 2013 (in press)</p> <p>Shindo T et al. Regulation of adrenomedullin and its family peptide by RAMP system Curr Prot Pept Sci. 2013 (in press)</p>
<p>会議発表 計 25 件</p>	<p>専門家向け 計 23 件</p> <p>2012年 4月 21日 第 85回 日本内分泌学会 名古屋 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 4月 21日 第 85回 日本内分泌学会 名古屋 心アドレノメデュリン-RAMP2 システムによる心恒常性維持及び臓器保護作用 吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2012年 4月 27日 第 37回 日本脳卒中学会総会 福岡 アドレノメデュリン-RAMP2 システムの脳梗塞における病態生理学的意義の解明 新藤隆行</p> <p>2012年 4月 6日 第 116回 日本眼科学会 東京 酸素誘導網膜症マウスにおけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの網膜血管新生作用 家里康弘、新藤隆行、村田敏規</p> <p>2012年 5月 8日 ARVO 2012 フロリダ Pathophysiological Role of Adrenomedullin-RAMP2 System in Retinal Neovascularization Yasuhiro Iesato, Takayuki Shindo, Toshinori Murata</p> <p>2012年 7月 12日 第 21回 日本がん転移学会 広島 アドレノメデュリン-RAMP2 システムの腫瘍血管新生における意義 田中愛、新藤隆行</p> <p>2012年 7月 20日 第 44回 日本動脈硬化学会 福岡</p>

様式19 別紙1

	<p>The maintenance of vascular homeostasis regulated by Adrenomedullin-RAMP2 system Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2012年7月20日 第44回 日本動脈硬化学会 福岡 The significance of pathological angiogenesis in abdominal aortic aneurysm by adrenomedullin-RAMP2 system Megumu Tanaka, Takayuki Shindo</p> <p>2012年9月20日 第35回 日本高血圧学会総会 名古屋 Vascular Endothelial Adrenomedullin-RAMP2 System is Essential for Vascular Integrity and Organ Homeostasis Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2012年10月25日 動脈瘤研究会 岡山 The signification of pathological angiogenesis in Abdominal Aortic Aneurysm by Adrenomedullin-RAMP2 system 田中愛、新藤隆行</p> <p>2012年10月26日 第29回 国際心臓研究学会(ISHR)日本部会総会 福岡 Pathophysiological significance of Adrenomedullin-RAMP2 system in chronic kidney disease Ryuichi Uetake, Takayuki Shindo</p> <p>2012年11月23日 第16回日本心血管内分泌代謝学会(CVEM2012) 東京 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11月23日 第16回 日本心血管内分泌代謝学会 (CVEM2012) 東京 アドレノメデュリンによる心臓ミトコンドリア保護作用 吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2012年11月24日 第16回 日本心血管内分泌代謝学会 (CVEM2012) 東京 腫瘍血管新生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 田中愛、新藤隆行</p> <p>2012年12月7日 第20回 日本血管生物医学会 徳島 Significance of AM-RAMP2 system in tumor angiogenesis Megumu Tanaka, Takayuki Shindo</p> <p>2012年12月7日 第20回 日本血管生物医学会 徳島 Adrenomedullin-RAMP2 system is essential for regulation of endothelial cytoskeletal organization and vascular homeostasis Teruhide Koyama, Takayuki Shindo</p> <p>2012年12月19日 第8回 日本ミトコンドリア学会 東京 心臓における薬物誘発性ミトコンドリア障害に対するアドレノメデュリンの病態生理学的意義 吉沢隆浩、新藤隆行</p> <p>2013年1月8日 第42回 日本心脈管作動物質学会 奈良 アドレノメデュリン-RAMP2システムの代謝制御における役割神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、小山晃英、新藤隆行</p> <p>2013年1月9日 第42回 日本心脈管作動物質学会 奈良 アドレノメデュリン-RAMP2 システムは、小胞体ストレス誘導性細胞死を抑制し、腎保護的に働く 植竹龍一、新藤隆行</p> <p>2013年3月16日 第77回 日本循環器学会 横浜 Functional differences between adrenomedullin's receptor activity-modifying proteins, RAMP2 and RAMP3, in vascular system.</p>
--	---

様式19 別紙1

	<p>Akihiro Yamauchi, Takayuki Shindo</p> <p>2013年3月17日 第77回 日本循環器学会 横浜 Metabolic Regulations by Adrenomedullin-RAMP2 System Akiko Kamiyoshi, Takayuki Shindo</p> <p>2013年3月17日 第77回 日本循環器学会 横浜 Pathophysiological significance of Adrenomedullin-RAMP2 system in chronic kidney disease Ryuichi Uetake, Takayuki Shindo</p> <p>2013年3月22日 第86回 日本薬理学会 福岡 シンポジウム 心脈管作動物質研究の最前線 アドレノメデュリン受容体活性調節システムの病態生理学的意義 新藤隆行</p> <p>一般向け 計2件</p> <p>平成24年7月28日 日本科学未来館一般公開セミナー 東京 ネズミで探る? 遺伝子のヒミツ 新藤隆行</p> <p>平成24年11月20日 日本科学未来館一般公開セミナー 東京 血管を元気に保つしくみ 新藤隆行</p>
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)	新藤隆行 研究室ホームページ http://www.7a.biglobe.ne.jp/~shindo/
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>① 毎月2回、第一土曜日、第三土曜日に一般向けに、日本科学未来館での研究室見学ツアーを開催して、研究の目的と、研究の成果を伝えている。</p> <p>② 平成24年7月26～29日に、日本科学未来館実験工房において、一般向けにワークショップ(実験のデモンストレーション)を実施した。</p> <p>③ 平成24年7月28日と11月20日に、日本科学未来館イノベーションホールにおいて、一般公開セミナーを開催した。</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計7件	<p>信濃毎日新聞 平成24年5月15日 疾患予防医学系専攻がセミナー</p> <p>信濃毎日新聞 平成24年7月29日 疾患予防医学系専攻が独創的研究PR</p> <p>中日新聞 平成25年2月16日 血管の健康保つタンパク質</p> <p>医療タイムス 平成25年3月1日 RAMP2の破壊 臓器不全もたらず</p> <p>信濃毎日新聞 平成25年2月16日 2種類のタンパク質臓器正常に保つ働き</p> <p>市民タイムス 平成25年2月16日 慢性臓器不全治療に光</p> <p>長野日報 平成25年2月16日 血管維持するタンパク質の仕組み解明</p>
その他	平成25年2月16日 NHK, TBSなどでのニュース報道

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24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	117,000,000	62,480,000	27,260,000	27,260,000	0
間接経費	35,100,000	18,744,000	8,178,000	8,178,000	0
合計	152,100,000	81,224,000	35,438,000	35,438,000	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	13,195,522	27,260,000	0	40,455,522	37,958,897	2,496,625	0
間接経費	0	8,178,000	0	8,178,000	8,178,000	0	0
合計	13,195,522	35,438,000	0	48,633,522	46,136,897	2,496,625	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	23,252,307	超低温フリーザ等備品及び実験用試薬他
旅費	1,535,320	研究成果発表、研究打ち合わせ等
謝金・人件費等	0	
その他	13,171,270	動物実験施設利用者負担金、機器利用者負担金他
直接経費計	37,958,897	
間接経費計	8,178,000	
合計	46,136,897	

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
超低温 フリーザ		1	1,874,886	1,874,886	2012/4/25	信州大学
酸素電極コントロー ラー	温度制御付き	1	942,900	942,900	2012/5/16	信州大学
SMARTビデオ行動 解析システム	SMART-BS	1	1,672,650	1,672,650	2012/7/9	信州大学