

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24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複数の特性に注目し、その破綻がいかに関与し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、その生体内での機能を解析し、治療戦略まで結び付けることを目的とする。24年度は特にエネルギー代謝にかかわる因子を中心に探索的研究と発見された因子の機能解析を独自のアッセイ系で生理機能に結びつけていく。

2. 研究の実施状況

我々は摂取した食物をエネルギー源として利用して、生命活動を行っている。しかし、摂取した食物は直接利用できるわけではない。

生体を構成する細胞の中には、ミトコンドリアと呼ばれる小器官が存在し、栄養源となる炭水化物や脂肪などを酵素により分解し、そこに含まれるエネルギーをアデノシン三リン酸(以下 ATP と略す)とよばれる小さな分子に蓄える。ATP は小分子であるが、非常に利用しやすいエネルギーを蓄えており細胞のさまざまな働き原動力となる。体内においては1日にほぼ全体重に匹敵するATP が産生されることが知られており、生体内のエネルギーを必要とするすべての生命活動に関与する。

生体内で、特に多くのエネルギーを必要とするのが心臓であり、体内で最も多くのミトコンドリアを含有し、大量の ATP を生産・消費する。このように ATP は生体内で非常に大きな役割をすることが知られているがその産生の制御メカニズムは意外なほどに未解明である。

本研究においては、心臓を研究対象とする中でミトコンドリアの ATP 産生を生体内において正確に測定する技術を開発し、このシステムを利用することにより、世界で初めてミトコンドリアにおいて ATP の産生を増強させるタンパク質を発見した。このタンパク質を発現させておくと、ミトコンドリアでの ATP 産生が顕著に増加し、臓器機能が回復することが示された。

このタンパク質の機能あるいは発現を上昇させるような薬剤は、全く新しいコンセプトの臓器保護薬剤となる可能性があり、今後心血管疾患のみならず、糖尿病、癌などの ATP 代謝が深く関与する疾患治療への展開が期待される。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計3件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計3件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Shimouchi A, Sano M, Asakura M, Minamino T, <b>Takashima S</b>, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. H(2) Mediates Cardioprotection Via Involvements of K(ATP) Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 26(3): 217-26. (2012)</li> <li>2. Kobayashi H, Yamazaki S, <b>Takashima S</b>, Liu W, Okuda H, Yan J, Fujii Y, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Koizumi A. Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 432(3): 519-25. (2013)</li> <li>3. Nakano, A, <b>Takashima, S</b>. LKB1 and AMP-activated protein kinase: regulators of cell polarity <i>Gene Cells</i> 17(9) 737-747 (2012)</li> </ol> <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1件</p>	<p>専門家向け 計1件 発表者 高島成二 発表表題 臨床に役立つ分子生物学の知識 会議開催地 小倉 会議開催期間 2012年6月1日 会議主催機関名 The 29<sup>th</sup> Live Demonstration in KOKURA</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</p>	
<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>大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム <a href="http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next">http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next</a> 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 <a href="http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html">http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>心臓—その働き者の秘密を探る サイエンスカフェ・オンザエッジ・ネクスト 10 2012年12月9日 アートエリア B1(大阪) 一般向け 62名</p>

様式19 別紙1

	心臓の生理機能の概要から最先端の心不全治療に至るまで、現在の研究と絡めて講演を行った。
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

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	128,000,000	35,495,000	46,439,000	46,066,000	0
間接経費	38,400,000	10,648,500	13,931,700	13,819,800	0
合計	166,400,000	46,143,500	60,370,700	59,885,800	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	2,365,486	46,439,000	0	48,804,486	48,569,978	234,508	0
間接経費	7,081,072	13,931,700	0	21,012,772	11,991,434	9,021,338	0
合計	9,446,558	60,370,700	0	69,817,258	60,561,412	9,255,846	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	29,100,966	データ解析サーバ、実験試薬、実験動物等
旅費	2,557,818	研究に関する資料・情報収集、資料閲覧等
謝金・人件費等	8,271,391	特任研究員人件費
その他	8,639,803	動物実験施設利用料、学会参加費等
直接経費計	48,569,978	
間接経費計	11,991,434	
合計	60,561,412	

## 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
マウス用非観血式 自動血圧装置	ソフトン社・BP- 98A-L	1	990,360	990,360	2012/6/7	大阪大学
微量高速冷却遠心 機	トミー精工・MX- 107,TMA-100、	1	724,710	724,710	2012/7/9	大阪大学
ヒストン・グラシエント・フ ラクシオネーター	BIO COMP社・152- 002,105-913,151-113	1	2,239,650	2,239,650	2012/7/24	大阪大学
NGSデータ解析 サーバー	NGS・IntelCore i 7-3930K	1	1,260,000	1,260,000	2012/8/6	大阪大学
ポリトロンホモジナ イザー	KINEMATICA社・ PT10-	1	831,600	831,600	2012/10/11	大阪大学
Muse Cell Analyzer	メルク社・0500- 3115	1	1,370,250	1,370,250	2013/2/18	大阪大学