

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 25 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・生命機能研究科・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 年度までの研究において、特に ATP エネルギー代謝関係にかかわる研究が飛躍的に進行している。

25 年度は、これらの因子のなかでも特に GSX と呼ばれる因子を中心にその機能解析をすすめるとともに、GSX を標的とした創薬にむけた取り組みを積極的に行っていく。

また4年間の研究の総括として、現在完成しつつある無侵襲 ATP 代謝の評価方法を確立し、生体内におけるエネルギー代謝評価の新しい概念を確立する。

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の原動力となる。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。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。

ATP は生命活動にとって最も重要なエネルギー供与体であ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。

25年度は、これらのタンパク質の機能が飛躍的に明らかになり、さらにはATP代謝改善のメカニズムの解析がすすんだ。この成果により、これらのタンパク質を創薬標的としたエネルギー代謝にかかわる様々な疾患の治療薬開発にさらに近づいた。また、基礎研究の観点からは、ミトコンドリアATP濃度を測定することによりATPの可用性が規定されるという新しいエネルギー代謝概念を世界で初めて提唱し、今後の生物学研究に大きく影響を及ぼす成果を得た。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計8件
計8件	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="335 616 1420 806">1. Suna S, Sakata Y, Nakatani D, Okuda K, Shimizu M, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Ozaki K, Mizuno H, Minamino T, Takashima S, Nishino M, Matsumura Y, Takeda H, Tanaka T, Sato H, Hori M, Komuro I. Decreased mortality associated with statin treatment in patients with acute myocardial infarction and lymphotoxin-alpha C804A polymorphism. Atherosclerosis. (2013) 227(2): 373-9. PMID:23398946 <li data-bbox="335 840 1420 1030">2. Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Takashima S, Minamino T, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M. Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibition Improves Pathophysiology of Heart Failure and Increases Survival Rate in Pressure-Overloaded Mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. (2013) 304(10):H361-369 PMID: 23504176 <li data-bbox="335 1064 1420 1220">3. Tanaka T, Nagashima K, Inagaki N, Kioka H, Takashima S, Fukuoka H, Noji H, Kakizuka A, Imamura H. Glucose-stimulated single pancreatic islets sustain increased cytosolic ATP levels during initial Ca²⁺ influx and subsequent Ca²⁺ oscillations. J Biol Chem. (2014) 289(4): 2205-16. PMID: 24302735 <li data-bbox="335 1243 1420 1400">4. Shintani Y, Drexler HC, Kioka H, Terracciano CM, Coppen SR, Imamura H, Akao M, Nakai J, Wheeler AP, Higo S, Nakayama H, Takashima S, Yashiro K, Suzuki K. Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. EMBO Rep. (2014) 15(4): 438-45. PMID:24610369 <li data-bbox="335 1422 1420 1612">5. Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S. Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. FASEB J. (2014) 28(4): 1870-9. PMID: 24391132 <li data-bbox="335 1635 1420 1825">6. Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S. Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. Proc Natl Acad Sci U S A. (2014) 111(1): 273-8. PMID: 24344269 <li data-bbox="335 1848 1420 2000">7. Kakeno M, Matsuzawa K, Matsui T, Akita H, Sugiyama I, Ishidate F, Nakano A, Takashima S, Goto H, Inagaki M, Kaibuchi K, Watanabe T. Plk1 Phosphorylates CLIP-170 and Regulates Its Binding to Microtubules for Chromosome Alignment. Cell Struct Funct. (2014) 39(1): 45-59. PMID:

様式19 別紙1

	<p>8. Imai A, Gotoh K, Asano Y, Yamada N, Motooka D, Fukushima M, Kanzaki M, Ohtani T, Sakata Y, Nishi H, Toda K, Sawa Y, Komuro I, Horii T, Iida T, Nakamura S, Takashima S. Comprehensive metagenomic approach for detecting causative microorganisms in culture-negative infective endocarditis. Int J Cardiol. (2014) 172(2): e288-9. PMID24485222</p> <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 8 件</p>	<p>専門家向け 計 8 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高島 成二 iPS 細胞の遺伝学的・生化学的評価による疾患治療へのアプローチ 神戸、2013年6月1日、第8回 Japan Heart Colloquium 2. 高島 成二 ATP 産生制御と臓器保護 大阪 2013年6月6日 大阪大学生命機能研究科セミナー 3. 高島 成二 超高感度定性時代に循環器医はなにをみるのか？ 大阪 2013年6月7日 第3回国循・阪大ジョイントセミナー 4. 高島 成二 創薬標的としての VEGF 受容体:ニューロピリン 大阪 2013年9月27日 第21回日本血管生物医学会学術集会 会長招待講演 5. 高島 成二 ATP 代謝研究の新展開～分子モーターの lubricant 仮説 東京 2013年11月8日 東京大学先端科学技術センター・セミナー 6. 高島 成二 異化反応の極地・心臓にいかにかに臨むか 大阪 2014年1月7日 大阪循環器部会 学術講演会 7. 高島 成二 ATP 代謝から考える心疾患治療の新展開 仙台 2014年1月29日 仙台心臓血管研究会 8. 高島 成二 ATP 代謝の能動的制御 宮崎 2014年2月16日 第10回宮崎サイエンスキャンプ <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・医学系研究科・医化学講座 HP http://www.medbio.med.osaka-u.ac.jp/ 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</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>続・心臓—その働き者の秘密を探る 中之島サイエンスカフェ 2013年10月10日 大阪大学中之島センター 一般募集対象者 81名 いかに我々の体は動くかということをテーマにエネルギーの熱力学第2法則がどのように生物活動にあてはまるかを概説し、自らの研究内容も含めて聴衆と会話しながら講義を行った。</p>

様式19 別紙1

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25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	81,934,000	46,066,000	0	0
間接経費	38,400,000	24,580,200	13,819,800	0	0
合計	166,400,000	106,514,200	59,885,800	0	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	234,508	46,066,000	0	46,300,508	46,300,508	0	0
間接経費	9,021,338	13,819,800	0	22,841,138	22,841,138	0	0
合計	9,255,846	59,885,800	0	69,141,646	69,141,646	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	11,748,229	実験器具、試薬、実験動物、書籍等
旅費	2,448,113	研究に関する資料・情報収集等
謝金・人件費等	9,119,713	研究員人件費、講演謝金等
その他	22,984,453	動物実験施設使用料、学会参加費等
直接経費計	46,300,508	
間接経費計	22,841,138	
合計	69,141,646	

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
				0		
				0		
				0		