

**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	メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構と破綻システムの解明
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 助教
氏名	片野坂 友紀

1. 当該年度の研究目的

本研究では、機械刺激受容機構(メカトランスダクション)の分子基盤と生理的意義の解明を通して、メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構と、その破綻による病態発症および重篤化に至る共通原理を明らかにする。前年度までの遺伝子欠損マウスを用いた研究から、生体におけるメカニカルストレスが単なるストレスではなく、発生過程や臓器機能発現に不可欠な生体情報であることが明らかとなってきた。本年度は、メカノセンサーを中心とした分子複合体(メカノセンス複合体)の解明に取り組む。また、メカトランスダクションが支える恒常性維持機構の分子基盤を明らかにする。また、これらの破綻が病態発症や重篤化に深く関与することを、いくつかの病態について具体的に提示し、その共通原理を明らかにする。

2. 研究の実施状況

前年度までの研究において、我々の対象とする心筋細胞メカノセンサー分子が、心臓の構造や機能の維持に必須であることが明らかとなってきた。本年度は、心臓生理機能を支える分子基盤を明らかにする目的で、メカノセンサー分子から入力する細胞内シグナル経路(心筋細胞メカトランスダクション)の一つを明らかにした。また、この経路が確かに心臓の恒常性維持機構にかかわっていることを、成体マウスを用いた研究より明らかにした。これらの研究成果は、筆頭著者および責任著者として、Nature Communications 誌に受理されており、現在出版中である。

さらに、心筋細胞メカトランスダクションの経路が破綻した場合に、血行動態負荷に応じた適応的肥大応答を引き起こすことができなくなることを、メカノセンサー分子を心臓で発現抑制した遺伝子改変マウスを用いて明らかにした。本研究成果は、血行動態負荷によって引き起こされる心肥大や心不全の発症メカニズムの解明に繋がると考えられる。また、本研究により作成した、他の臓器を対象としてメカノセンサー・ノックアウトマウスを用いた研究によって、細胞のメカトランスダクションの破綻が病態発症や重篤化に深く関与することを示すことができた。

また、メカノセンサーを中心とした分子複合体(メカノセンス複合体)を解析することにより、細胞の特定部位に集結する分子装置がどのように作動するか、どのような細胞運命の選択につながる経路にリンクするかについて、多くの情報が得られた。これらのことから、分子・細胞・臓器の多階層からのメカトランスダクションの解明と生理的重要性について理解が深まる研究成果を得ることができた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <p>Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Fukada SI, Hozoji-Inada M, Chiyo T, Kuga A, Matsuo M, Sato K, Yamaguchi M, Ito T, Ohtsuka Y, Katanosaka Y, Miyagoe-Suzuki Y, Naruse K, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, Toda T. Impaired viability of muscle precursor cells in muscular system with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. <i>Hum Mol Genet.</i> 2013, 22:3003-3015</p> <p>(未掲載一査読有り) 計 2 件</p> <p>Katanosaka Y, Iwasaki K, Ujihara Y, Takatsu S, Nishitsuji K, Kanagawa M, Sudo A, Toda T, Katanosaka K, Satoshi M, Naruse K. TRPV2 is critical for the maintenance of cardiac structure and function in mice. <i>Nature Communications</i>, 2014, in press <u>(筆頭および責任著者として)</u></p> <p>Saito F, Kanagawa M, Ikeda M, Hagiwara H, Masaki T, Ohkuma H, Katanosaka Y, Shimizu T, Sonoo M, Toda T, Matsumura K. Overexpression of LARGE suppresses muscle regeneration via down-regulation of insulin growth factor 1 and aggravates muscular dystrophy in mice. <i>Hum Mol Genet.</i> 2014, in press</p>
<p>会議発表</p> <p>計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 5 件</p> <p>Kimiaki Katanosaka, Kazuhiro Takeda, Yuki Katanosaka, Satomi Takatsu, Makiko Kashio, Makoto Tominaga, Kazue Mizumura TRPV1- and V2-negative Heat-sensitive Primary Afferent Neurons in Mouse Dorsal Root Ganglia. The 5th Asian Pain Symposium (The 44th NIPS International Symposium) 2013年12月18日から20日; Okazaki Conference Center, Japan</p> <p>Kimiaki Katanosaka, Satomi Takatsu, Kazue Mizumura, Keiji Naruse, Yuki Katanosaka Analysis of physiological functions of transient receptor potential vanilloid 2 (TRPV2) in adult primary sensory neurons using a tissue specific conditional knockout mouse. The 91th Annual Meeting of the Japan Physiological Society, 2014年3月16日から18日; Kagoshima, Japan</p> <p>片野坂公明, 高津理美, 成瀬恵治, 片野坂友紀 「培養DRGニューロンのストレッチ応答へのTRPV2 への関与」,第60回 中部生理学会地方会、2013年10月25日から26日、岐阜、日本</p> <p>氏原嘉洋, 岩崎慶一郎, 高津理美, 西辻光希, 橋本謙, 成瀬恵治, 毛利聡, 片野坂友紀 「T管膜構造維持におけるNa⁺/Ca²⁺交換体の役割」 第65回 中国四国生理学会地方会 2013年11月2日から3日、岡山、日本</p> <p>片野坂友紀 「メカニカルストレスを利用した筋細胞の機能維持」第1回 若手による骨格筋研究会、2013年11月26日から27日、京都、日本</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	<p>計 0 件</p>

様式19 別紙1

産業財産権 出願・取得状 況 計0件	計0件
Webページ (URL)	http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/phy2/index.htm 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 システム生理学
国民との科 学・技術対話 の実施状況	計1件 平成25年度 岡山大学公開講座「生き物を支える細胞の巧みな振る舞い；心臓が大きくなるしくみをモデルに」（平成26年3月8日 岡山大学一般講義棟B11講義室） 高校生以上を対象、参加者50人、血行動態の変化により心肥大を引き起こす仕組みをモデルに、外環境に適応しようとする細胞の能力について紹介した。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	計0件
その他	

4. その他特記事項

なし

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	125,000,000	89,200,000	35,800,000	0	0
間接経費	37,500,000	26,760,000	10,740,000	0	0
合計	162,500,000	115,960,000	46,540,000	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	718,128	35,800,000	0	36,518,128	36,518,128	0	0
間接経費	0	10,740,000	0	10,740,000	10,740,000	0	0
合計	718,128	46,540,000	0	47,258,128	47,258,128	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	25,094,737	ルミノイメージアナライザ、マルチセルイメージングインキュベーター、実験試薬等消耗品等
旅費	71,940	研究打ち合わせ、学会出席、電子顕微鏡解析
謝金・人件費等	7,427,189	技術職員人件費
その他	3,924,262	学内共同利用施設使用料等
直接経費計	36,518,128	
間接経費計	10,740,000	
合計	47,258,128	

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
オートクレーブ	株式会社精工製 LSX-500	1	580,125	580,125	H25.05.29	岡山大学
マルチセルイメージング インキュベーター	パナソニックヘルスケア 株式会社製 MCOK-5M	1	2,913,750	2,913,750	H25.12.18	岡山大学
超低温フリーザー	パナソニックヘルスケア 株式会社製 MDF- U700VX	1	2,047,500	2,047,500	H26.02.12	岡山大学
ルミノイメージアナ ライザ	GEヘルスケア・ジャハ ン株式会社製 Amersham Imager 600システム	1	3,386,250	3,386,250	H26.03.20	岡山大学