

課題番号	LS102
------	-------

**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	筋収縮によって骨格筋から分泌される生理活性因子の探索と運動調節性筋内分泌の概念の確立
研究機関・部局・職名	首都大学東京・人間健康科学研究科・ヘルスプロモーションサイエンス学域・教授
氏名	藤井宣晴

1. 当該年度の研究目的

課題1「骨格筋から分泌される生理活性因子に探索」

質量分析とDNAマイクロアレイを用いて骨格筋から分泌されるタンパク質の探索を継続する。

課題2「ショウジョウバエを用いた分泌タンパク質の生理的重要性の評価」

これまでに同定された分泌タンパク質を対象に、ショウジョウバエの骨格筋特異的に発現をノックダウンし、寿命などの表現型を指標に生理的な重要度を評価することで、遺伝子組み換えマウス作製のステップに供すべき分子を選択する。

課題3「遺伝子組み換えマウスの作製と解析」

ショウジョウバエを用いた評価において劇的な表現型の変化が生じた2つの分子に関して、遺伝子組み換えマウスを作製・購入し解析する。

2. 研究の実施状況

課題1 骨格筋から分泌されているタンパク質を新たに5分子同定した。これまでに同定した分泌タンパク質は45分子となった。そのうち9分子は小胞体シグナル配列を持たないため、非クラシカル経路を介して分泌されると考えられたが、これまで報告されている経路とは異なる可能性が高い。残りの分泌タンパク質は小胞体シグナル配列を有するため、クラシカル経路を介して分泌されると考えられた。

課題2 同定された分泌タンパク質のうち、本年度は7分子を選択して遺伝子組み換えショウジョウバエを作製した。その結果、寿命が有意に短縮する系統と、逆に有意に延長する系統が確認された。これらのショウジョウバエに、体重、自発活動量、あるいは登攀運動能力に大きな変化は観察されなかった。

課題3 前年度までに骨格筋から分泌されることが確認されていたマクロファージ遊走阻止因子(MIF)のノックアウトマウスを解析した結果、MIFはインスリン刺激やAMPキナーゼ活性化によって生じる骨格筋の糖輸送を抑制することが明らかになった。昨年度、遺伝子組み換えショウジョウバエを作製したところ、寿命が有意に短縮した分子Aについては、骨格筋特異的に発現を増強させた遺伝子組み換えマウスを作製し、第二世代まで得た。

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 5 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yasuko Manabe, Katja S.C. Gollisch, Laura Holton, Young-Bum Kim, Josef Brandauer, Nobuharu N Fujii, Michael F. Hirshman, and Laurie J. Goodyear. Exercise training-induced adaptations associated with increases in skeletal muscle glycogen content. <i>FEBS Journal.</i>, 280(3):916-926, 2013, ISSN: 1742-4658 2. Miho Tsuchiya, Yasuko Manabe, Kennichro Yamada, Yasuro Furuichi, Masahiro Hosaka, Nobuharu L Fujii. Chronic exercise enhances insulin secretion ability of pancreatic islets without change in insulin content in non-diabetic rats. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications.</i>, 430(2):676-682, 2013, ISSN: 0006-291X 3. Naoko Goto-Inoue, Kenichiro Yamada, Akiko Inagaki, Yasuro Furuichi, Shinya Ogino, Yasuko Manabe, Mitsutoshi Setou, Nobuharu L Fujii. Lipidomics analysis revealed the phospholipid compositional changes in muscle by chronic exercise and high-fat diet. <i>Scientific Reports.</i>, 3, 3267, 2013, ISSN (online): 2045-2322 4. Akihito Tanaka, Knut Woltjen, Katsuya Miyake, Akitsu Hotta, Makoto Ikeya, Takuya Yamamoto, Tokiko Nishino, Emi Shoji, Atsuko Sehara-Fujisawa, Yasuko Manabe, Nobuharu Fujii, Kazunori Hanaoka, Takumi Era, Satoshi Yamashita, Ken-ichi Isobe, En Kimura, Hidetoshi Sakurai, Efficient and Reproducible Myogenic Differentiation from Human iPS Cells: Prospects for Modeling Miyoshi Myopathy In Vitro. <i>PLoS ONE</i>, 8(4): e61540. doi: 10.1371/journal.pone.0061540. Print 2013. 5. Shota Miyatake, Yasuko Manabe, Akiko Inagaki, Yasuro Furuichi, Mayumi Takagi, Masato Taoka, Toshiaki Isobe, Kiichi Hirota, Nobuharu Fujii. Macrophage migration inhibitory factor diminishes muscle glucose transport induced by insulin and AICAR in a muscle type-dependent manner. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications.</i>, 444, 496-501, 2014 <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yasuro Furuichi, Naoko Goto-Inoue, Nobuharu L Fujii. Role of carnitine acetylation in skeletal muscle. <i>Journal of Physical .Fitness and .Sport Medicine.</i>, 2014 in press
<p>会議発表 計 13 件</p>	<p>専門家向け 計 12 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shouta Miyatake, Yasuko Manabe, Mayumi Takagi, Mio Nakamura, Ai Okeda, Taemi Nakano, Michael F. Hirshman, Laurie J. Goodyear, Nobuharu L. Fujii; 「An acute muscle contraction model using cultured C2C12 myotubes」第 65 回日本細胞生物学会, 名古屋, 2013 年 6 月 19- 21 日 2. 藤井宣晴; ワークショップ「マイオカイン発見へのアプローチ」第 68 回日本体力医学会大会 平成 25 年 9 月 21 日 日本教育会館 東京 3. 古市泰郎; 山田健一郎, 土屋美穂, 穂坂正博, 眞鍋康子, 藤井宣晴; ワークショップ「継続的な運動トレーニングは膵β細胞のインスリン分泌能を高める」第 68 回日本体力医学会大会 平成 25 年 9 月 21 日 日本教育会館 東京 4. Nobuharu N Fujii; Symposium 「MIF is a myokine that regulates glucose transport induced by insulin and AICAR in skeletal muscle」2013 International Conference on Diabetes and Metabolism. 平成 25 年 11 月 7 日 Grand Hilton Seoul Hotel, Korea 5. Taku Iwamoto, Kumiko Kitamura, Yusuke Takamura, Mitsuru Nomura, Tomoji Ono, Michiaki Murakoshi, Yasuko Manabe, and Nobuharu L. Fujii; 「Anti-hyperglycemic effects of dammarane-type triterpenes from the root of <i>Panax notoginseng</i> through the enhancement of insulin-dependent glucose transport in skeletal muscle」6th International Society for Nutraceuticals and Functional Foods, 台湾, 平成 25 年 11 月 9 日 6. 眞鍋康子, 藤井宣晴, Michael F. Hirshman, and Laurie J. Goodyear; 「Training-induced increase in muscle glycogen content is regulated by the increased PP1 activity」第 36 回日本分子生物学会, 神戸, 2013 年 12 月 3 日 7. Shouta Miyatake, Yasuko Manabe, Akiko Inagaki, Yasuro Furuichi, Mayumi Takagi, Masato Taoka, Toshiaki Isobe, Kiichi Hirota, Kazunori Yasuda, Jun Nishihira, Nobuharu L. Fujii; 「Macrophage migration inhibitory factor decreases glucose transport induced by insulin and AICAR in skeletal muscle」第 36 回日本分子生物学会, 神戸, 2013 年 12 月 4 日 8. 眞鍋康子, 片倉健悟, 山田健一郎, 古市泰郎, 坂井貴臣, 藤井宣晴; 「骨格筋から分泌されるマイオカインの in vivo 機能スクリーニングシステムの構築 —ショウジョウバエ遺伝学の応用—」第 3 回 TOBIRA 研究交流フォーラム, 東京, 2014 年 2 月 3 日 9. 藤井宣晴; 招聘講演「運動の糖代謝改善作用に筋収縮が果たす役割」Osaka Diabetes Clinical Conference - Expert Meeting - 平成 26 年 2 月 20 日 大阪スイスホテル

様式19 別紙1

	<p>10. 藤井宣晴; 「筋収縮によって骨格筋から分泌される生理活性因子の探索と運動調節性筋内分泌の概念の確立」最先端研究開発支援プログラム FIRST シンポジウム, 平成 26 年 2 月 28 日 ベルサール新宿グラウンド</p> <p>11. 藤井宣晴; 招聘講演「骨格筋におけるインスリン「非」依存的な糖輸送と、マイオカイン」第 1 回お茶の水サイエンス倶楽部 平成 26 年 3 月 1 日 お茶の水 ソラシティ</p> <p>12. 藤井宣晴; シンポジウム「骨格筋における「収縮」と「代謝調節」のカップリング」第 91 回日本生理学会 平成 26 年 3 月 18 日 鹿児島大学 一般向け 計 1 件</p> <p>1. 藤井宣晴; 講演「運動分子生物学とは」人材育成セミナー 九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト(P&P)タイプ, 平成 25 年 10 月 18 日 九州大学筑紫キャンパス</p>
<p>図書 計 2 件</p>	<p>1. 糖尿病の分子標的と治療薬辞典, 眞鍋康子, 藤井宣晴, 第 3 章 筋肉, pp114-127, 春日雅人監修, 綿田裕孝, 松本道宏編集, 羊土社, 東京, 2013 年 6 月</p> <p>2. 糖尿病治療のニューパラダイム -運動による血糖降下のメカニズム-, 眞鍋康子, 藤井宣晴, 医薬ジャーナル社, 2014 in press</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</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>首都大学東京・運動分子生物学研究室ホームページ・研究概要 http://www.comp.tmu.ac.jp/muscle/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>藤井宣晴, 眞鍋康子 「骨格筋の科学」首都大学東京 PRI シリーズ ～学術研究成果を分かりやすく解説～ H26 年 2 月 18 日 首都大学東京飯田橋キャンパス 一般者対象 http://www.koukaikouza.jp/Lecture/e-63325.html</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 1 件</p>	<p>秋田魁新報 平成 25 年 9 月 8 日 あきた人 「運動で健康 仕組み解明へ」</p>
<p>その他</p>	

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	118,000,000	81,100,000	36,900,000	0	210,000
間接経費	35,400,000	24,330,000	11,070,000	0	0
合計	153,400,000	105,430,000	47,970,000	0	210,000

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	925	36,900,000	0	36,900,925	36,900,925	0	0
間接経費	3,413,610	11,070,000	0	14,483,610	14,483,610	0	0
合計	3,414,535	47,970,000	0	51,384,535	51,384,535	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	25,772,518	実験試薬・実験用品・マウス等
旅費	263,980	学会・浜松医科大学(細胞生物学研究室)
謝金・人件費等	6,108,952	特任助教・特任研究員・臨時職員雇用・講演謝金
その他	4,755,475	遺伝子解析・物品修理・英文添削
直接経費計	36,900,925	
間接経費計	14,483,610	
合計	51,384,535	

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
安全キャビネット	1321MR	1	1,055,250	1,055,250	2013/6/17	首都大学東京
骨格筋培養測定 実験システム	USMC-2508	1	4,600,050	4,600,050	2013/9/25	首都大学東京
バイオリサーチ	PowerLab8/35	1	1,047,900	1,047,900	2013/9/27	首都大学東京