

## 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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	128,000,000	128,000,000	0	128,000,000	128,000,000	0	0
間接経費	38,400,000	38,400,000	0	38,400,000	38,400,000	0	0
合計	166,400,000	166,400,000	0	166,400,000	166,400,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	7,023,696	17,186,680	29,100,966	11,748,229	65,059,571
旅費	29,540	515,272	2,557,818	2,448,113	5,550,743
謝金・人件費等	0	6,807,855	8,271,391	9,119,713	24,198,959
その他	137,865	1,428,606	8,639,803	22,984,453	33,190,727
直接経費計	7,191,101	25,938,413	48,569,978	46,300,508	128,000,000
間接経費計	157,500	3,409,928	11,991,434	22,841,138	38,400,000
合計	7,348,601	29,348,341	60,561,412	69,141,646	166,400,000

4. 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
BIORAD TC10全自動セルカウンター	バイオラッド社製	1	519,750	519,750	2011/3/29	大阪大学
StepOnePlus リアルタイムPCRシステム	ライフテクノロジーズジャパン(株)製 StepOnePlus-C	1	4,725,000	4,725,000	2011/4/4	大阪大学
ルミノイメージアナライザー	GEヘルスケア社製 Image Quant LAS 4000 28-9558-10	1	6,142,500	6,142,500	2011/4/22	大阪大学
デュアルCCDカメラシステム	オリンパス社製 デュアルCCDカメラ ORCA-D2	1	3,675,000	3,675,000	2011/5/31	大阪大学
マウス用非観血式自動血圧装置	ソフトロン社・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、AR015-24	1	724,710	724,710	2012/7/9	大阪大学
ピストン・グラジェント・フラクショネーター	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 i7-3930K	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・PT10-35GT(ST10/60 0,VH10/600,DA3005/2EC,DA3007/2EC,DA3012/2EC)	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

5. 研究成果の概要

「心臓の臓器としての特性を規定するものはなにか」をテーマに探索的研究を進めることを目的として研究を行った。同化反応が極端に進行するがん組織と対極にあり、異化反応が優位な心臓は、体内で最大のエネルギー産生臓器であるとともに最大の消費臓器でもある。この特性は心臓がエネルギー代謝を研究するのに最も適した臓器であることを示唆する。本研究では、心臓の臓器特性に注目し、さまざまな分子の同定・機能解析に成功した。その中でも特にATP代謝にかかわる分子群の機能解析を進め、新たな生命活動の概念の確立と、多様な疾病の治療へとつながる創薬標的の同定に成功した。本研究の成果は今後、代謝疾患、がん、虚血性疾患などに対する全く新しい治療薬の開発につながると期待される。

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Identification of novel therapeutic targets by analyzing cardiovascular specific physiological characteristics.
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	大阪大学・生命機能研究科・教授
	Osaka University, Graduate School of Frontier Bioscience, Professor
氏名 (下段英語表記)	高島 成二
	Takashima Seiji

### 研究成果の概要

(和文):心臓は最も多くのエネルギーを産生し、そして消費する臓器である。この特徴を利用し、心臓を素材としてエネルギー産生を正に調節する新たな因子の同定に成功した。この因子は、エネルギー産生に重要なタンパク質に直接結合し活性化することが明らかとなった世界初の分子であり、臓器に導入することで臓器機能が顕著に改善した。

本発見は、我々哺乳類のエネルギー代謝概念を変えた。加えて、心筋梗塞などの循環器疾患、糖尿病などの代謝性疾患、アルツハイマー病などの脳神経疾患、がんなどの創薬開発につながる可能性が高く、実現すれば高齢化社会を迎えている世界における社会的・経済的波及効果は大きい。

(英文):Heart is the most energy productive organ and is the most energy consuming organ in the body as well. Focusing this specific characteristic of the heart, we identified the novel regulators of energy production. These factors are firstly identified as activation ligands for the mitochondrial energy production system and induction of these activators to the tissue markedly improved the tissue function.

This study changes the concept of energy metabolism in the body and also leads to the new therapeutic strategy for cardiovascular diseases, metabolic diseases, neurodegenerative diseases, and cancer. In these aspects, this study would greatly contribute to the world-wide improvement of human health care.

## 様式21

1. 執行金額 166,400,000 円  
(うち、直接経費 128,000,000 円、 間接経費 38,400,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

#### (1)研究の社会的背景

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、治療標的を探索することの重要性が世界的にも高まっている。

#### (2)本研究の到達目標

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して研究を開始した。

特に心筋細胞を使用したがゆえに確立可能であったエネルギー代謝評価法を利用し、エネルギー代謝にかかわる因子を新たに同定し、普遍的なエネルギー代謝概念を確立する。さらに、同定された分子の機能解析を生体内・生体外で行い、電子伝達や ATP 合成などエネルギー代謝の調節の根幹にかかわる分子機構を解明する。さらにはこれらの分子を創薬標的としたあらたな治療法の開発につなげることを到達目標とした。

#### (3)研究の科学的背景・研究開始の動機

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 は生物のほとんどの働きの原動力となる。

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ことにほとんど未解明である。しかし高等動物が酸素を有効利用し ATP 産生を効率化させる過程において、ATP 産生をより能動的に制御するメカニズムを獲得したことは容易に想像が可能であった。そこでこれらの調節因子の探索から本研究を開始することとした。

### 4. 研究計画・方法

#### (1)ミトコンドリア ATP 産生を鋭敏に評価する方法の確立

上記の仮説のもと、ATP 産生の効率的評価方法の確立をおこなった。ATP は主にミトコンドリ

ア・マトリックス内に産生される。そのため、細胞質 ATP ではなくミトコンドリア内 ATP 濃度を測定することにより、正確な ATP 産生の定量化が可能になると考えた。そして特にミトコンドリアが豊富な心筋細胞に ATP 感受性蛍光プローブを導入することにより ATP 産生能の鋭敏な定量化に成功した。この系を ATP 産生活活性化作用をもつタンパク質のスクリーニングに使用した。

(2) 低分子膜タンパク質を標的とした未同定ミトコンドリアタンパク質同定法の確立

酸化的リン酸化にかかわる分子はすべてミトコンドリア内膜に存在するため、その調節因子は膜タンパク質でありしかもその調節性の役割から小分子であることが予想された。そこでこれらの複合体に結合する因子の同定のため、造影剤密度勾配と界面活性剤を使用した独自の精製系を開発し、酸化的リン酸化酵素分画の小分子膜タンパク質を多数精製し、そのなかから ATP 代謝にかかわる因子を同定した。

(3) ATP 産生速度の定量的アッセイ法の確立

ATP 産生効率を制御する因子のアッセイには、プロトン濃度勾配が一定の状態での ATP 産生速度を正確に評価するアッセイ系の確立が必要である。そこで、細胞膜透過性を上げた細胞を使用した精度と再現性の高いミトコンドリア ATP 産生速度アッセイ系を確立した。

(4) ATP 産生増強タンパク質の生理機能解析

同定されたタンパク質の過剰発現あるいは発現抑制系と上記のアッセイ系を駆使し、生体内および生体外において ATP 産生増加タンパク質がどのような生理作用を及ぼすかを検討した。

(5) ATP 産生増加タンパク質の標的的同定

免疫沈降法及び質量分析、Native PAGE 法などを駆使し、同定されたタンパク質の結合酵素を同定した。またこれらの調節因子により活性が変化するタンパク質複合体の構造変化や活性上昇メカニズムを解析した。

(6) ATP 産生増加薬剤の開発に向けた生化学的解析

(5) で得られた構造解析、および ATP 産生増加タンパク質の発現調節、タンパク質安定化機構の解明を行い、これらのタンパク質を創薬標的とした薬剤開発への基盤研究をおこなった。

5. 研究成果・波及効果

(1) ミトコンドリア ATP 産生を鋭敏に評価する方法の確立

図1は ATP 濃度を ATP 感受性プローブの蛍光比で測定し、疑似色化しており、ATP 濃度は赤、緑、青に進むにつれ低くなる。本アッセイ系で、細胞質 ATP 濃度は  $0.01 \mu\text{g/ml}$  の OligomycinA (ミトコンドリア ATP 産生酵素阻害剤) の投与によってもほとんど変化しない(図1左)。それと対照的に、ミトコンドリア ATP 濃度は OligomycinA 投与のわずか 10 分後に顕著に低下し、細胞の ATP 産生能をきわめて鋭敏に反映することが明

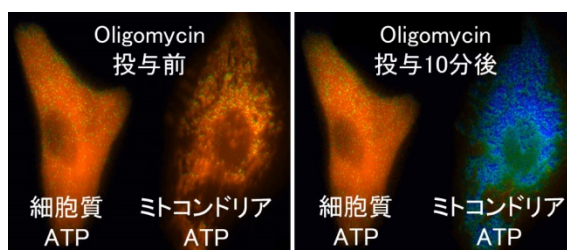


図1、ATP 産生抑制剤 (Oligomycin) の投与により、ミトコンドリア ATP 濃度のみ速やかに低下が観察され、細胞質 ATP 濃度に変化は見られない。

らかになった(図1右)。心筋細胞を使用することにより非常に高感度化したこのアッセイ系の確立が本研究の進展の大きな原動力となった。

(2) 低分子膜タンパク質を標的とした未同定ミトコンドリアタンパク質の同定法の確立

造影剤近似物質を利用した密度濃度勾配による高分子タンパク質分離法等と、第3世代の質量分析装置を駆使して2種の酸化的リン酸化・活性化タンパク質の同定に成功した。特許取得の関係でこのうち一つ GSX について本報告書では公表する。

(3) ATP 産生速度の定量的アッセイ法の確立

細胞膜の透過性をあげた細胞に酸化的リン酸化の基質を加え、細胞質の ATP バッファリング酵素の影響を除いた ATP 産生速度アッセイ系を確立した。このアッセイ法を使用して GSX の強制発現によりプロトン濃度勾配が同じでも ATP 産生効率が増加することが示された(図2)。このことは逆に、プロトン濃度勾配が下がったときにも ATP 産生が維持されることを意味しており、低酸素状態の組織の保護等に GSX の発現が有効であることが予測された。

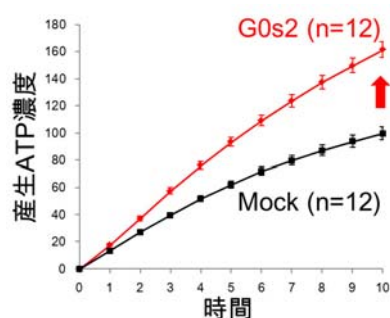


図2、G0s2 は ATP 産生速度を上昇させる

(4) ATP 産生増加タンパク質の生理機能解析

GSX を強制発現させた細胞では低酸素にさらされても、ミトコンドリア ATP 濃度で評価される ATP 産生の低下が軽減され(図3)、ストレス耐性が観察された。興味深いことにこの際、細胞質

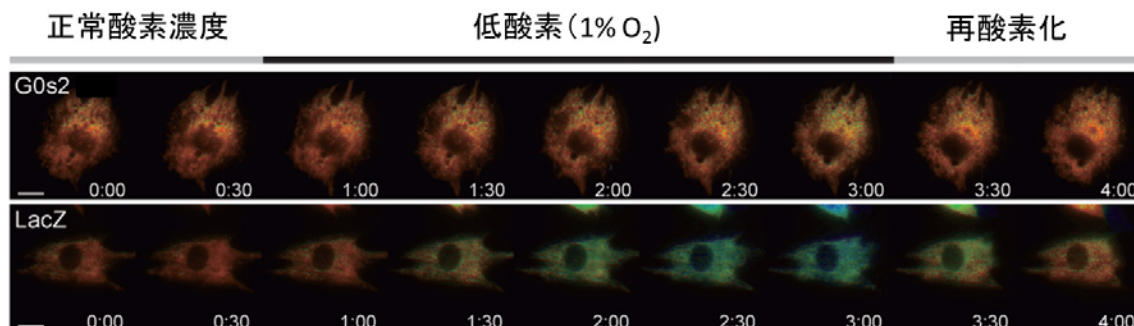


図3、G0s2により低酸素時における ATP 産生の低下が顕著に軽減された。  
(心筋細胞に ATP 感受性 FRET を導入してミトコンドリア ATP 濃度を測定している)

の ATP 濃度は低酸素条件下でもほとんど変化せず、細胞死の寸前まで維持された。このことはミトコンドリア ATP 産生が細胞での ATP 可用性(ATP がどれくらい使用可能であるか)を規定することを意味し、ミトコンドリア ATP 濃度を測定することの重要性が示された。

(5) ATP 産生増加タンパク質の標的同定

免疫沈降法等により GSX は酸化的リン酸化反応の最後に位置する FoF1-ATP 合成酵素に直接結合することが示された。さらに光クロスリンク等を用いた新しい構造解析手法により、GSX は FoF1-ATP 合成酵素分子モーターの潤滑的に働いて ATP 合成活性を上昇させることが明らかとなった。FoF1-ATP 合成酵素を正に活性調節するタンパク質の発見は世界初である。

(6)ATP産生増加薬剤の開発に向けた生化学的解析

上記の結果は、GSXの発現制御が新しいATP産生促進剤の開発につながる可能性を示唆する。GSX遺伝子上流解析あるいは低酸素・UV・放射線・活性酸素種などの刺激によりGSXのタンパク質寿命と遺伝子発現の特異的な変化が観察された。今後これらの分子メカニズムに関与する因子を同定しATP産生増加剤の開発を進める。

(7)研究の波及効果

①判明した事実の先進性・関連研究分野の進展への貢献

ミトコンドリアATP濃度が細胞内・あるいは生体内でのATP可用性を表す指標になるという概念の確立は、エネルギー代謝、特にATP代謝にかかわる従来の考えを覆す大きな成果であったと考える。今後、心臓に限らず多くの臓器においてのエネルギー状態の評価に、ミトコンドリアATP濃度測定が必須の手段になると考えられる。

さらに堅牢と考えられていたATP合成酵素に内因性の活性調整メカニズムが存在することも予想されなかった発見であった。複雑なタンパク質構造体が発現量の変化するタンパク質で調整されるという考え方は生物生化学の新しい概念として今後他の臓器にも適応されると考える。

②研究の目的に対する達成度

本研究で開発したミトコンドリアATP産生能のアッセイは蛍光プローブを使用したものおよび細胞膜透過性細胞をもちいたものとも心筋細胞でアッセイしたときにほぼ10倍以上の感度が得られた。これらの成果は、エネルギー代謝の最も盛んな心筋細胞を使用して初めてなしたもので、結果として新しいエネルギー代謝調整タンパク質の同定に至った。扱いが困難なため利用されてこなかった心臓を使用したからこそ得られた成果であり、心臓の特性を利用して新規分子を発見、発展させるという当初の目的を十分達成できたと考える。

③国民生活における社会的・経済的な課題解決への波及効果

本研究で明らかになった、ミトコンドリアでのATP産生を上げる分子機構が生体に内因性に備わっているという事実は、ATP産生制御剤という全く新しいコンセプトの薬剤の開発への道を築いた。またGSXの発現により得られた強力な細胞保護効果は、その創薬標的としての高いポテンシャルを示唆する。以上より、本研究は今後、心不全・虚血性疾患に限らず、糖尿病・癌・神経変性疾患などエネルギー代謝の関与する多くの疾患の病態理解と、治療法の開発につながると思われる(図4)。高齢化社会を迎える我が国における生活の質の向上・医療費の抑制に貢献する研究成果であると考えられる。

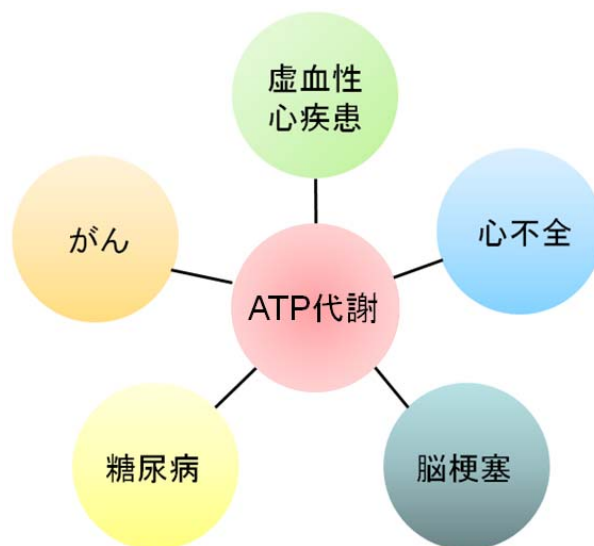


図4、ATP代謝は多くの疾患の病態の中心にあり、その改善はこれらの疾患の治療法につながる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 16 件	(掲載済み一査読有り) 計 16 件 1. Yamamoto M, Ma JS, Mueller C, Kamiyama N, Saiga H, Kubo E, Kimura T, Okamoto T, Okuyama M, Kayama H, Nagamune K, <b><u>Takashima S</u></b> , Matsuura Y, Soldati-Favre D, Takeda K. ATF6 is a host cellular target of the Toxoplasma gondii virulence factor ROP18. <b>J Exp Med.</b> 208(7) 1533-46 (2011) 2. Liu W, Morito D, <b><u>Takashima S</u></b> , Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krischek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. <b>PLoS ONE.</b> 6(7): e22542 (2011) 3. Liao Y, Bin J, Asakura M, Xuan W, Chen B, Huang Q, Xu D, Ledent C, <b><u>Takashima S</u></b> , Kitakaze M. Deficiency of type 1 cannabinoid receptors worsens acute heart failure induced by pressure overload in mice. <b>Eur Heart J.</b> 33(24): 3124-33 (2012) 4. Nishikawa K, Asai T, Shigematsu H, Minamino T, Asano Y, <b><u>Takashima S</u></b> , Mekada E, Oku N. Development of anti-HB-EGF immunoliposomes for the treatment of breast cancer. <b>J Control Release.</b> 160(2):274-80 (2012) 5. Bae HB, Zmijewski JW, Deshane JS, Tadie JM, Chaplin DD, <b><u>Takashima S</u></b> , Abraham E. AMP-activated protein kinase enhances the phagocytic ability of macrophages and neutrophils. <b>FASEB J.</b> 25(12) 4358-4368 (2011) 6. 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><u>Takashima S</u></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. <b>Cardiovasc Drugs Ther.</b> 26(3): 217-26. (2012) 7. Kobayashi H, Yamazaki S, <b><u>Takashima S</u></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. <b>Biochem Biophys Res Commun.</b> 432(3): 519-25. (2013) 8. Nakano, A. <b><u>Takashima, S.</u></b> LKB1 and AMP-activated protein kinase: regulators of cell polarity <b>Gene Cells</b> 17(9) 737-747 (2012) 9. Suna S, Sakata Y, Nakatani D, Okuda K, Shimizu M, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Ozaki K, Mizuno H, Minamino T, <b><u>Takashima S</u></b> , Nishino M, Matsumura Y, Takeda H, Tanaka T, Sato H, Hori M, Komuro I.
----------------	--




	<p>Decreased mortality associated with statin treatment in patients with acute myocardial infarction and lymphotoxin-alpha C804A polymorphism. <b>Atherosclerosis.</b> (2013) 227(2): 373-9. PMID:23398946</p> <p>10. Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, <b>Takashima S</b>, 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. <b>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</b> (2013) 304(10):H361-369 PMID: 23504176</p> <p>11. Tanaka T, Nagashima K, Inagaki N, Kioka H, <b>Takashima S</b>, Fukuoka H, Noji H, Kakizuka A, Imamura H. Glucose-stimulated single pancreatic islets sustain increased cytosolic ATP levels during initial Ca<sup>2+</sup> influx and subsequent Ca<sup>2+</sup> oscillations. <b>J Biol Chem.</b> (2014) 289(4): 2205-16. PMID: 24302735</p> <p>12. Shintani Y, Drexler HC, Kioka H, Terracciano CM, Copen SR, Imamura H, Akao M, Nakai J, Wheeler AP, Higo S, Nakayama H, <b>Takashima S</b>, Yashiro K, Suzuki K. Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. <b>EMBO Rep.</b> (2014) 15(4): 438-45. PMID:24610369</p> <p>13. 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, <b>Takashima S</b>. Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. <b>FASEB J.</b> (2014) 28(4): 1870-9. PMID: 24391132</p> <p>14. 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, <b>Takashima S</b>. Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. <b>Proc Natl Acad Sci U S A.</b> (2014) 111(1): 273-8. PMID: 24344269</p> <p>15. Kakeno M, Matsuzawa K, Matsui T, Akita H, Sugiyama I, Ishidate F, Nakano A, <b>Takashima S</b>, Goto H, Inagaki M, Kaibuchi K, Watanabe T. Plk1 Phosphorylates CLIP-170 and Regulates Its Binding to Microtubules for Chromosome Alignment. <b>Cell Struct Funct.</b> (2014) 39(1): 45-59. PMID:</p> <p>16. 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, <b>Takashima S</b>. Comprehensive metagenomic approach for detecting causative microorganisms in culture-negative infective endocarditis. <b>Int J Cardiol.</b> (2014) 172(2): e288-9. PMID24485222</p> <p>(掲載済み－査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
--	---

様式21

<p>会議発表</p> <p>計 11 件</p>	<p>専門家向け 計 11 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高島 成二 臨床に役立つ分子生物学の知識 小倉 2012年6月1日 The 29<sup>th</sup> Live Demonstration in KOKURA</li> <li>2. 高島 成二 慢性炎症と心不全 鹿児島、2011年10月13日 第15回日本不全学会学術集会・シンポジウム</li> <li>3. 高島 成二 ゼブラフィッシュを用いた生体内心血管機能アッセイ系 京都、2012年3月15日 第85回日本薬理学会年会 シンポジウム</li> <li>4. 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</li> <li>5. 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</li> <li>6. 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</li> <li>7. 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</li> <li>8. 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</li> <li>9. 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</li> <li>10. 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</li> <li>11. 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</li> </ol> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権</p> <p>出願・取得状況</p> <p>計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 1 件</p> <p>発明名称 GOs2タンパク質を含有してなるATP産生促進剤</p> <p>出願国・種類 日本・非公開特許</p> <p>出願番号(出願年月日) 特願 2012-119937 (2012-5-25)</p> <p>発明者 <u>高島成二</u>、北風政史、朝野仁裕、小野薬品工業株式会社</p> <p>出願人 <u>高島成二</u>、北風政史、小野薬品工業株式会社</p>
<p>Webページ</p> <p>(URL)</p>	<p>大阪大学・医学系研究科・医化学講座 HP <a href="http://www.medbio.med.osaka-u.ac.jp/">http://www.medbio.med.osaka-u.ac.jp/</a></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></p> <p>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>

様式21

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1、科学に触れる夏休み 2011年8月2日 大阪大学実習センター、 中学生16人、 医学部内施設概要紹介後、DNAの電気泳動などの実習や設備機器の見学を行った。 その後心臓を題材とした研究の楽しさを講義、討論した。 実習後医学部構内にて：中央が高島(右写真)</p> <p>2、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 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。</p> <p>3、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>	
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計3件</p>	<p>産経新聞 2011年7月21日 もやもや病因の遺伝子特定 朝日新聞 2011年7月21日 「もやもや病」の関連遺伝子特定 日本経済新聞 2011年7月21日 「もやもや病」原因遺伝子を特定 日中韓で共通の変異 <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110721_1.htm">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110721_1.htm</a></p>	
<p>その他</p>	<p>特になし</p>	

7. その他特記事項

特になし