

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せん

研究課題名	エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究
研究機関・部局・職名	広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
氏名	兼松 隆

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	126,000,000	126,000,000	0	126,000,000	126,000,000	0	0
間接経費	37,800,000	37,800,000	0	37,800,000	37,800,000	0	0
合計	163,800,000	163,800,000	0	163,800,000	163,800,000	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	22,897,302	33,079,181	13,247,766	20,317,048	89,541,297
旅費	35,400	944,300	927,750	535,360	2,442,810
謝金・人件費等	0	3,768,121	15,022,927	10,476,697	29,267,745
その他	2,900	1,879,971	1,560,794	1,304,483	4,748,148
直接経費計	22,935,602	39,671,573	30,759,237	32,633,588	126,000,000
間接経費計	0	22,440,600	5,567,150	9,792,250	37,800,000
合計	22,935,602	62,112,173	36,326,387	42,425,838	163,800,000

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
遺伝子導入装置	LONZA・4D-Nucleofector	1	2,057,000	2,057,000	2011/3/18	広島大学
プリントグラフ	ATTO・AE-6932CP-2型	1	1,006,950	1,006,950	2011/3/18	広島大学
蛍光顕微鏡	キーエンス・HSオールインワン	1	14,424,375	14,424,375	2011/3/24	広島大学
微量高速遠心機	日立・CF15RXII	1	1,066,000	1,066,000	2011/3/28	広島大学
自動核酸精製装置	Promega・Maxwell16	1	1,890,000	1,890,000	2011/3/29	広島大学
極微量分光光度計	ThermoFisher NanoDrop2000	1	1,804,950	1,804,950	2011/3/31	広島大学
デスク型除振台	Float system desk EHS	1	552,800	552,800	2011/4/19	広島大学
分離用小型超遠心機	CS-100GXII	1	4,662,000	4,662,000	2011/4/28	広島大学
ダイナミックセルカウント(消耗品)	BZ-HIC(BZ2用)	1	1,260,000	1,260,000	2011/5/18	広島大学
密閉式超音波破碎機	BIORUPTOR UCD-300	1	1,376,865	1,376,865	2011/5/19	広島大学
超低温フリーザー	SANYO MDF-U384	1	1,307,754	1,307,754	2011/5/30	広島大学
CO2インキュベータ	SANYO MC0-40AIC(2段式タイプ)	1	2,266,031	2,266,031	2011/5/30	広島大学
バイオハザード対策用安全キャビネット	MHE-130AB3+MCV-B30	1	2,898,000	2,898,000	2011/5/30	広島大学
呼吸代謝システム	コロンバス社製・Oxymax	1	7,833,000	7,833,000	2011/8/2	広島大学

様式20

小型恒温震盪培養器	タイトック BR-23FP/MR	1	635,870	635,870	2011/9/13	広島大学
遺伝子増幅装置	Applied Biosystems Veriti 96-well	1	926,100	926,100	2012/1/16	広島大学
液体窒素容器	MVE・クライオシステム4000	1	624,015	624,015	2012/7/6	広島大学
微量高速遠心機	日立・CF16RX II	1	957,600	957,600	2012/9/27	広島大学
ディファレンシャルパック(消耗品)	Human Metabolome Technologies	1	997,500	997,500	2012/9/11	広島大学
リアルタイムPCRシステム	Applied Biosystems StepOnePlus	1	4,200,000	4,200,000	2013/1/29	広島大学
バイオハザード対策用キャビネット	パナソニックヘルスケア(株) MHE-91AB3-3-PJ	1	1,474,987	1,474,987	2013/5/22	広島大学
共焦点レーザー走査型顕微鏡	オリンパス(株) FV10i DOCタイプセット FV10C-O3-SET-J	1	10,000,000	10,000,000	2013/8/6	広島大学
純水・超純水製造装置	(独国)メルク社 Milli-Q Integral-5LU 機器分析タイプ	1	2,247,000	2,247,000	2013/10/30	広島大学

5. 研究成果の概要

本研究では、生体のエネルギー代謝機構の解明を目指して、PRIPが仲介する脂肪細胞における脂肪分解メカニズム、糖質代謝に関与するインスリン分泌機構の新しい分子メカニズムを明らかにした。本研究成果は、生体の脂質代謝とエネルギー代謝機構の新たな一端を明らかにした点と、糖尿病患者への膵臓β細胞の移植治療のための高分泌能を有するβ細胞の開発に繋がる点で独創的である。今後、肥満や糖尿病等、生活習慣に起因する病態の改善に向けた新しい治療法の開発やPRIPを標的とした新薬の開発研究を行い国民生活の質の向上に寄与する様本研究を展開する。

課題番号	LS087
------	-------

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)	エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究
	Research on functions of a new protein regulating energy metabolism and food intake
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
	Hiroshima University, Institute of Biomedical and Health Sciences
氏名 (下段英語表記)	兼松 隆
	Takashi Kanematsu

研究成果の概要

(和文):

我々は、Phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP)の遺伝子欠損マウスを解析して、生活習慣病に起因するメタボリックシンドロームの発症予防や進行の改善に繋がる2つの新しい細胞内分子機構を明らかにした。PRIP は白色脂肪細胞における脂肪分解を制御する分子であり、*Prip* が欠損したマウスは脂肪蓄積が著しく抑えられた。また、PRIP はインスリン分泌を調節する分子であり、この成果は、高いインスリン分泌能を有する膵臓の β 細胞開発へと繋がる。よって本研究成果は、肥満や糖尿病など生活習慣病の新しい治療法の開発を可能にし、国民が健康な生活及び長寿を享受することのできる社会の形成に寄与すると考えられる。

(英文):

We analyzed phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) gene knockout (KO) mice and elucidated two novel cellular mechanisms. It enables us to prevent and ameliorate the onset or progress of metabolic syndrome caused by life style-related diseases such as obesity and diabetes. PRIP regulates lipolysis in white adipocyte; thus, the *Prip*-KO mice exhibited small adipose tissues. In addition, PRIP regulates insulin secretion in pancreatic β -cells; this consequence enables us to develop β -cells with high efficiency of insulin secretion. Therefore, this study leads to development

様式21

of a new treatment for obesity and diabetes and will contribute to increase healthy life expectancy of the people.

1. 執行金額 163,800,000 円
(うち、直接経費 126,000,000 円、 間接経費 37,800,000 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

生命科学の基礎研究が、医療・健康分野における科学技術を飛躍的に発展させ、国民生活の質の向上に貢献してきたことは言うまでもない。しかしながら、依然として様々な疾患の解明と予防医学の推進が求められ、それを成し遂げる方略の一つが、生命現象の包括的・統合的理解に基づく疾患解明研究である。地道ではあるが、生命現象の本質に切り込むこうしたやり方は、ライフ・イノベーションの飛躍的な推進を根底で支えている。

本提案では、我々が発見し機能解析を進める phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) 分子に焦点をあて研究を行なった。我々の PRIP 分子機能解析から、PRIP は中枢神経系における抑制性神経伝達機構を制御する分子であり、またイノシトール三リン酸-Ca²⁺放出系を調節することを明らかにした。しかしながら、この遺伝子ノックアウトマウスが示す表現型(エネルギー消費系が変調している、ホルモン分泌系が異常である など)は、これまでに明らかにした分子機能からは説明がつかなかった。

そこで *Prip* ノックアウト(KO)マウスの表現型解析を行って、肥満や糖尿病といった生活習慣病の病因の一端を分子レベルから明らかにし、これら病態をよりよく理解していこうというのが本研究の目的である。本研究を通して、生活習慣病の背景に潜んでいる細胞生命現象の一端を明らかにできれば、生活習慣病の予防に向けた新たな治療法の開発に繋がると期待でき、健康長寿社会の実現に寄与することとなる。

本研究では *Prip*-KO マウスを解析して、

- (1) ① PRIP による GABA_A 受容体細胞膜発現制御と摂食調節との関係を明らかにする。② PRIP を介した GABA_A 受容体の細胞膜発現調節機構を明らかにするためにマウス痛みモデルを用いて解析する。
- (2) ① PRIP 分子とエネルギー代謝系との関係を明らかにし、PRIP が仲介する生体エネルギー代謝機構を解析する。② また、脂肪分解系における PRIP の関わりを明らかにし、その分子基盤を明らかにする。
- (3) インスリン分泌における PRIP 分子の役割を明らかにし、PRIP を介したインスリン分泌制御機構を解明する。
- (4) PRIP の相互作用分子である GABA_A receptor associated protein (GABARAP)とその哺乳類パラログである microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)分子との関係を明らかにし、オートファジー系における PRIP の新しい役割を解明する。

以上本研究では、PRIP が仲介する細胞機能調節機構を明らかにし、肥満や糖尿病といった生活習慣病に対する新しい治療法の開発に繋がる基礎研究を行う事を目的とした。

4. 研究計画・方法

下記研究計画・方法を用いて研究目的を遂行した。

(1) ① PRIP が制御する GABA_A 受容体サブユニット構築変化と中枢神経系における摂食調節機構を明らかにするために、弓状核近傍の第 3 脳室内にマイクロインフュージョンポンプを用いて各種 GABA_A 受容体作用薬を投与し、マウスの行動学的解析法を用いて GABA 抑制性ニューロンと摂食行動との関係を検討した。

② PRIP が制御する GABA_A 受容体サブユニット構築変化と痛み制御機構の関係を明らかにするために、*Prip*-KO マウスや脊髄に PRIP siRNA を投与した PRIP1 と PRIP2 特異的遺伝子ノックダウンマウスを作製し坐骨神経結紮モデルを用いて検討した。

(2) *Prip*-KO マウスの網羅的解析を行い、PRIP が仲介する代謝ネットワーク関連分子や遺伝子発現変化を解析した。その解析結果を糸口にして、*Prip*-KO マウスの表現型解析を脂肪代謝解析を中心に生化学的・細胞生物学的手法を用いて検討した。

(3) *Prip*-KO マウスの膵臓β細胞におけるインスリン分泌能が亢進していることから、マウスインスリノーマ細胞 (MIN6) を用いて PRIP が仲介するインスリン分泌制御の分子基盤を解析した。

(4) *Prip*-KO マウスから調整した mouse embryonic fibroblast (MEF)を用いて、飢餓誘導で引き起こされるオートファゴソーム形成過程を可視化し解析した。引き続き、細胞に感染した細菌の排除機構におけるオートファジー系と PRIP 分子との関係を検討した。

5. 研究成果・波及効果

(1) ① GABA アゴニストであるムシモールの低用量脳室内投与により摂餌量の増加率は、野生型マウスに比べて *Prip*-KO マウスで増加した。しかし、ベンゾジアゼピン結合部位に対する部分アゴニストのブレタゼニルでは投与前の摂餌量に対して摂餌量増加率は有意に低下した。弓状核に存在する摂食行動を調節するニューロンが GABA シグナルによって調節されていることから、この結果は、弓状核において *Prip*-KO マウスで GABA_A 受容体のサブユニット構築が変わっていることを示唆する。

脳内への GABA_A 受容体作動薬の投与は薬物量を増量すると鎮静効果が出現し経時的な摂食行動を観察するのが困難であった。そこで、痛みモデルを用い中枢神経系における PRIP が仲介する GABA_A 受容体のサブユニット構築について検討した。

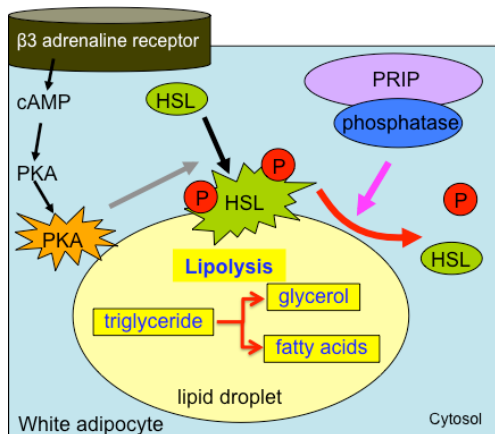
② 脳波解析より、*Prip1*-KO マウスはてんかん様脳波を示し、サブユニット構築変化による GABA シグナリング変調に起因するてんかん様発作発症について報告した (Zhu et al, J Pharmacol Exp Ther. 2012)。また、*Prip*-KO マウスの脳バレル野における GABA_A 受容体サブユニット構築を電気生理学的解析から明らかにした (Toyoda et al, Pflugers Arch, 2014)。

坐骨神経結紮モデルを用いて *Prip* 欠損による GABA_A 受容体のサブユニット構築変化と神経因性疼痛発症メカニズムの関係を明らかにした。PRIP には 1 型と 2 型ホモログがあるが、*Prip1* 単独欠損では痛み刺激に過敏に反応する (Migita et al, Mol Pain, 2011)。しかしなが

ら、脊髄における *Prip2* 単独欠損では痛み刺激に対し *Prip1* 単独欠損のような過敏性は見られなかった。さらに、*Prip1*, *Prip2* ダブルノックダウンやダブル遺伝子欠損マウスでは、痛み刺激に対し逆に知覚が鈍麻する事が明らかとなった。その分子基盤としてカリウム-クロール共役担体が関与することが分かった (Kitayama et al, Mol Pain, 2013)。引き続き、神経因性疼痛の発症・進行のメカニズムに、platelet-activating factor (PAF)シグナリングが関与する事を見出した (Motoyama et al, Eur J Pain. 2013; Morita et al, PLoS One. 2014)。PRIP が仲介する疼痛制御系と PAF シグナリングの関係について今後明らかにしていく。

(2) 網羅的解析結果を基に *Prip-KO* マウス白色脂肪細胞の脂肪分解制御機構を明らかにした。脂肪細胞への交感神経入力によって、PRIP の相互作用分子であるタンパク質脱リン酸化酵素は PRIP と共に脂肪滴分画にリクルートされ、リパーゼ (HSL) のリン酸化レベルを調節して脂肪分解を制御することを報告した (下模式図 : Okumura et al, PLoS One, 2014)。

また、*Prip-KO* マウスはエネルギー代謝系が恒常的に亢進しており、褐色脂肪細胞では脱共役蛋白質(UCP1)の発現亢進や体温上昇、高脂肪食負荷による肥満抑制がみられた(未発表)。さらに、前脂肪細胞である 3T3-L1 細胞の脂肪分化アッセイ系では、*Prip* の欠損は脂肪細胞分化がほぼ完全に抑制されることが分かり(未発表)、引き続きその分子基盤を検討している。以上より、PRIP は脂肪細胞の分化や脂肪蓄積に深く関与し生体の脂質代謝を制御する分子である事が明らかとなった。

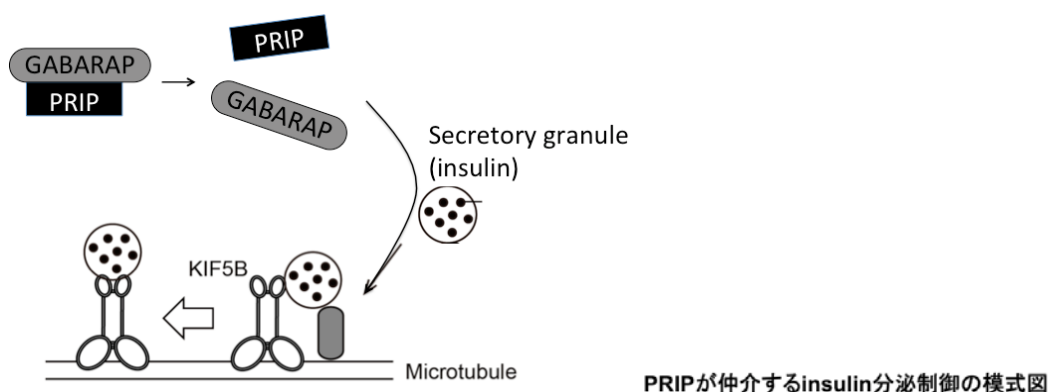


PRIPによる脂肪分解制御機構

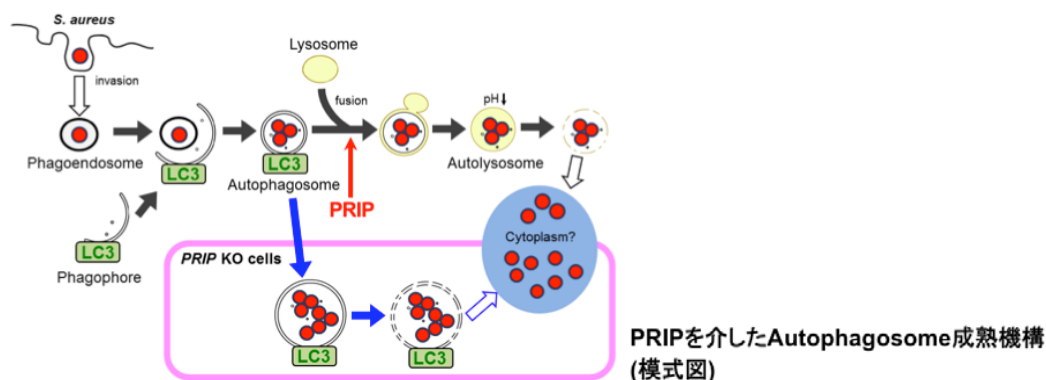
アドレナリン刺激によってHSLはリン酸化され、脂肪滴膜上に移行し脂肪分解が亢進する。アドレナリン刺激に反応してPRIP/PP2A複合体は脂肪滴に局在し脂肪分解を負に制御している。PRIP欠損脂肪細胞では、この負の制御系の欠如によって恒常的に脂肪分解活性が亢進していると考えられる

(3) *Prip-KO* マウスの内分泌ホルモン濃度は高く (Tsumumi et al, J Biol Chem, 2011)、また血中インスリン濃度も高いことから、PRIP が仲介する膵臓 β 細胞におけるインスリン分泌の分子基盤を検討した。2光子レーザー顕微鏡を用いてインスリン開口分泌を可視化し解析したところ、インスリン分泌の第2相の開口放出頻度が亢進していた。

MIN6 細胞を用いてその分子基盤を検討した。インスリン小胞は微小管に沿ってモータータンパク質であるキネシンによって輸送され、PRIP と GABARAP は協調してその過程を制御していることが分かった (下模式図 : Asano et al., Biology OPEN)。



(4) ① PRIPはGABARAPに結合する。先ずGABARAPの哺乳類パラログであるLC3（オートファジー関連分子）にPRIPが結合する事を示し、PRIPが欠損したMEFでは飢餓誘導時にオートファゴソームが増加する事を明らかにした（Umebayashi et al., BBRC, 2013）。細胞に感染した細菌の一部はオートファジー系で排除される。そこで、オートファジーを介した細菌排除機構にPRIPが関与するかを検討した。MEFに黄色ブドウ球菌を感染させ解析したところ、野生型に比べて *Prip*-KO 細胞では、黄色ブドウ球菌を含有するオートファゴソームは大きく、オートファゴソーム内で細菌が増殖している事が分かった。この原因は、*Prip*-KO 細胞ではオートファゴソームとリソソームの融合が著しく阻害されるためであり、オートファジー系による細菌排除に PRIP が関与するという分子基盤を報告した（下模式図：Harada et al., PLoS One, 2014）。



以上、脂質代謝において脂肪分解や脂肪細胞の分化・増殖の調節系に PRIP が関与する事を明らかにした本成果は先駆的・独創的であり、肥満症の発症や病態悪化の病因を分子レベルで理解する一助となる。今後、PRIP を含むこうした情報伝達系に関わる分子が、新しい治療法や治療薬の開発の標的となると期待できその波及効果は大きい。引き続き本研究成果を臨床応用に繋げる研究開発に臨んでいく。

また、PRIP が仲介するインスリン分泌制御の分子基盤を明らかにしたことは、PRIP の発現やその細胞内シグナリングを減弱すれば高い持続的インスリン分泌能を持つ細胞の開発

様式21

に繋がる。現在、糖尿病患者への膵臓β細胞移植治療において移植細胞の生着率が問題となっている。高いインスリン分泌能を持つ細胞として移植できれば、治療成功率をあげる方策となることが期待でき、ヒトに応用出来る細胞の開発に取り組む。

PRIPの細胞内機能として今回明らかになった分子基盤は、一見すると関連性が低い様に思える。しかしながら、GABA_A受容体の細胞内輸送制御、脂肪細胞における脂肪滴分画へのプロテインホスファターゼの輸送、インスリン小胞の細胞内輸送、オートファゴソームとリソソームの膜融合にPRIP機能が関係するなどを考え合わせると、細胞内輸送系や膜癒合過程に関与する膜のリン脂質代謝にPRIPが深く関わっている可能性が見えてくる。PRIPは、膜リン脂質やイノシトールリン酸結合性タンパク質として見出された分子であり、分子内に幾つかの膜リン脂質結合部位を持つので、今後こうした視点からPRIPが仲介する細胞現象を解明していくことが重要である。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 14 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 13 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tsutsumi K, Matsuda M, Kotani M, Mizokami A, Murakami A, Takahashi I, Terada Y, Kanematsu T, Fukami K, Takenawa T, Jimi E, Hirata M. Involvement of PRIP, phospholipase C-related, but catalytically inactive protein, in bone formation. <i>Journal of Biological Chemistry</i>, 286 (35): 31032-31042, 2011. ISSN: 0021-9258, http://www.jbc.org/content/286/35/31032.full.pdf+html 2. Migita K, Tomiyama M, Yamada J, Fukuzawa M, Kanematsu T, Hirata M, Ueno S. Phenotypes of pain behavior in phospholipase C-related but catalytically inactive protein type 1 knockout mice. <i>Molecular Pain</i>, 18;7:79, 2011. ISSN: 1744-8069, http://www.molecularpain.com/content/pdf/1744-8069-7-79.pdf 3. Zhu G, Yoshida S., Migita K., Yamada J., Mori F., Tomiyama M., Wakabayashi K., Kanematsu T., Hirata M., Kaneko S., Ueno S., Okada M. Dysfunction of extrasynaptic GABAergic transmission in phospholipase C-related, but catalytically inactive protein 1 knockout mice is associated with an epilepsy phenotype. <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i>, 340(3): 520-528, 2012. ISSN: 1521-0103, http://jpet.aspetjournals.org/content/340/3/520.full.pdf+html 4. Umebayashi H., Mizokami A., Matsuda M., Harada K., Takeuchi H., Tanida I., Hirata M., Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein, a novel microtubule-associated protein 1 light chain 3-binding protein, negatively regulates autophagosome formation. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>. 432(2):268-274, 2013. ISSN: 1090-2104, http://ac.els-cdn.com/S0006291X13002209/1-s2.0-S0006291X13002209-main.pdf?_tid=bd daac28-fa94-11e3-87a0-00000aab0f02&acdnat=1403500430_f6a401aac0d6aaaa6eedb9570633feb5 5. Kitayama T, Morita K, Sultana R, Kikushige N, Migita K, Ueno S, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related but catalytically inactive protein modulates pain behavior in a neuropathic pain model in mice. <i>Molecular Pain</i>, 2;9:23, 2013. ISSN: 1744-8069; http://www.molecularpain.com/content/pdf/1744-8069-9-23.pdf 6. Motoyama N, Morita K, Kitayama T, Shiraishi S, Uezono Y, Nishimura F, Kanematsu T, Dohi T. Pain-releasing action of platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action. <i>European journal of pain</i>. 17(8): 1156-1167, 2013. ISSN: 1532-2149, http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1532-2149.2013.00289.x/pdf 7. Sugiyama G, Takeuchi H, Kanematsu T, Gao J, Matsuda M, Hirata M. Phospholipase C-related but catalytically inactive protein, PRIP as a scaffolding protein for phospho-regulation. <i>Advances in biological regulation</i>. 53(3): 331-340, 2013. Review. ISSN: 2212-4926, http://ac.els-cdn.com/S221249261300050X/1-s2.0-S221249261300050X-main.pdf?_tid=fadaf7cc-fa94-11e3-8ee3-00000aacb35f&acdnat=1403500532_d595af995b42d17f8df4d1100ae5282c 8. Morita K, Shiraishi S, Motoyama N, Kitayama T, Kanematsu T, Uezono Y, Dohi T. Palliation of bone cancer pain by antagonists of platelet-activating factor receptors. <i>PLoS One</i>, 9(3): e91746, 2014. ISSN: 1932-6203,
----------------	--

	<p>http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0091746&representation=PDF</p> <p>9. Toyoda H, Saito M, Sato H, Tanaka T, Ogawa T, Yatani H, Kawano T, Kanematsu T, Hirata M, Kang Y. Enhanced desensitization followed by unusual resensitization in GABA_A receptors in phospholipase C-related catalytically inactive protein-1/2 double-knockout mice. <i>Pflügers Archiv: European journal of physiology</i>. 2014. doi: 10.1007/s00424-014-1511-5. ISSN: 1432-2013; http://download.springer.com/static/pdf/581/art%253A10.1007%252Fs00424-014-1511-5.pdf?auth66=1403667118_bf999b78a6efe4b7d93b6aa27c7fdbf9&ext=.pdf</p> <p>10. Asano S, Nemoto T, Kitayama T, Harada K, Zhang J, Harada K, Tanida I, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) controls KIF5B-mediated insulin secretion. <i>Biology Open</i>. 8;3(6): 463-474, 2014. ISSN: 2046-6390, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phospholipase+C-related+catalytically+inactive+protein+%28PRIP%29+controls+KIF5B-mediated+insulin+secretion</p> <p>11. Harada-Hada K, Harada K, Kato F, Hisatsune J, Tanida I, Ogawa M, Asano S, Sugai M, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein participates in the autophagic elimination of <i>Staphylococcus aureus</i> infecting mouse embryonic fibroblasts. <i>PLoS One</i>, 9(5):e 98285, 2014. ISSN: 1932-6203, http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0098285&representation=PDF</p> <p>12. Kikuchi N, Irifune M, Shimizu Y, Yoshida K, Morita K, Kanematsu T, Morioka N, Nakata Y, Sakai N. Selective blockade of N-methyl-D-aspartate channels in combination with dopamine receptor antagonism induces loss of the righting reflex in mice, but not immobility, <i>Psychopharmacology</i>, 2014. doi: 10.1007/s00213-014-3634-y. ISSN: 1432-2072, http://download.springer.com/static/pdf/347/art%253A10.1007%252Fs00213-014-3634-y.pdf?auth66=1403667799_05641937b2684c12cce5c95d7a9e7ab2&ext=.pdf</p> <p>13. Okumura T, Harada K, Oue K, Zhang J, Asano S, Hayashiuchi M, Mizokami A, Tanaka H, Irifune M, Kamata N, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related Catalytically Inactive Protein (PRIP) Regulates Lipolysis in Adipose Tissue by Modulating the Phosphorylation of Hormone-Sensitive Lipase, <i>PLoS One</i>, 19;9(6): e100559, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0100559. ISSN: 1932-6203, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phospholipase+C-related+Catalytically+Inactive+Protein+%28PRIP%29+Regulates+Lipolysis+in+Adipose+Tissue+by+Modulating+the+Phosphorylation+of+Hormone-Sensitive+Lipase</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <p>1. 鶴田竜一, 赤城裕一, 中峠洋隆, 寺邊健人, 徳永惇, 西村友理, 森周一郎, 森田克也, 北山友也, 兼松隆, 神経障害性疼痛治療薬についての薬理学的考察, 広歯誌, 43(1), 9-19, 2011.</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
--	--

会議発表	<p>専門家向け 計 48 件</p>
計 65 件	<p>1. Kitayama T., Hirata M., Kanematsu T. Modulation of insulin secretion by GABARAP and PRIP 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜市, 2011 年 3 月 22 日～24 日, 日本薬理学会</p> <p>2. Kanematsu T. Trafficking of GABA_A Receptors is Modulated by Their Phosphoregulation via a Novel GABA_A Receptor Binding Protein PRIP; Dalian, China, 2011, May 22-25, NeuroTalk 2011. (シンポジウム講演)</p> <p>3. 北山友也, 森田克也, 菊重奈美, 兼松隆. PRIP 分子の疼痛反応への影響; 名古屋, 2011 年 7 月 8 日. 第 119 回日本薬理学会近畿部会.</p> <p>4. 本山直世, 森田克也, 北山友也, 西村英紀, 兼松隆, 土肥敏博. グリシントランスポーター(GlyTs)の抗侵害作用発現機序に関する研究; 千葉, 2011 年 6 月 9-10 日. 日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会(第 134 回).</p> <p>5. 奥村俊哉, 原田佳枝, 溝上颯子, 平田雅人, 鎌田伸之, 兼松隆. 脂肪分解を制御する新しい分子 PRIP; 広島, 2011 年 6 月 9 日. 第 44 回広島大学歯学会.</p> <p>6. 本山直世, 森田克也, 西村英紀, 兼松隆, 土肥敏博. 難治性疼痛の発症における血小板活性化因子(PAF)の関与; 千葉, 2011 年 6 月 24-26 日. 第 31 回日本歯科薬物療法学会.</p> <p>7. 原田佳枝, 平田雅人, 兼松隆, PRIP は細胞内に侵入した <i>Staphylococcus aureus</i> の増殖をオートファジーにより抑制する; 京都, 2011 年 9 月 21-24 日. 第 84 回日本生化学会大会.</p> <p>8. 奥村俊哉, 原田佳枝, 溝上颯子, 平田雅人, 鎌田伸之, 兼松隆. PRIP はエネルギー調節機構を制御する; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会.</p> <p>9. 梅林久範, 松田美穂, 溝上颯子, 竹内 弘, 平田雅人, 兼松隆, PRIP は autophagy を抑制的に制御する; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会.</p> <p>10. 北山友也, 森田克也, 兼松隆. 疼痛シグナルに対する PRIP 分子の影響; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会.</p> <p>11. 本山直世, 森田克也, 北山友也, 西村英紀, 兼松隆, 土肥敏博; 慢性難治性疼痛の発症と維持機構における血小板活性化因子 (PAF) の役割; 岐阜, 2011 年 10 月 1-2 日. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会.</p> <p>12. Kanematsu T. New technology for brain research on the analyses of oral functions; Hiroshima, 2011, October 8-9, The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. (シンポジウム講演・座長)</p> <p>13. Okumura T., Harada K., Hirata M., Kamata N., Kanematsu T. New role of PRIP in regulation of lipolysis; Hiroshima, 2011, October 9-10, The 4th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry.</p> <p>14. Kanematsu T, Okumura T, Harada K, Kamata N. PLC-related catalytically inactive protein: a novel modulator of lipolysis. Fukuoka, 2011, November 14-16,</p>

	<p>The 10th JBS Biofrontier Symposium commemorating Kyushu University Centennial Anniversary International Symposium New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011.</p> <p>15. Harada K., Kanematsu T. PRIP modulates <i>Staphylococcus aureus</i> proliferation via infection-induced autophagy. Fukuoka, 2011, November 14-16, The 10th JBS Biofrontier Symposium commemorating Kyushu University Centennial Anniversary International Symposium New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011.</p> <p>16. Okumura T., Harada K., Tanaka H., Mizokami A. Hirata M., Kamata N., Kanematsu T. Analysis of PRIP roles in lipolysis; Ulsan Korea, 2012, February 16-18, The 7th Korea-Japan conference for Young Scientists.</p> <p>17. Harada K., Umebayashi H., Hirata M., Kanematsu T. Modulation of autophagy in PRIP-KO cells; Ulsan Korea, 2012, February 16-18, The 7th Korea-Japan conference for Young Scientists.</p> <p>18. Kitayama T, Morita K, Kanematsu T. PRIP1 and PRIP2 double knock out mice exhibit a different phenotype in the pain signaling; Kyoto, 2012, March 14-16, 第 85 回日本薬理学会年會.</p> <p>19. Nikaido Y., Yamada J., Migita K., Shiba Y., Kushikata T., Hirota K., Kanematsu T., Hirata M., Ueno S.; Delayed induction of anesthesia by propofol in mice deficient in phospholipase C-related but catalytically inactive protein type-1: Barcelona, Spain, July 14-18 (2012), Neuroscience Congress - FENS Forum 2012.</p> <p>20. Yamada J., Migita K., Shiba Y., Kanematsu T., Hirata M. Ueno S.; Down-regulation of tonic GABAergic transmission upon PRIP-1 disruption in basolateral amygdala: Barcelona, Spain, July 14-18 (2012), Neuroscience Congress - FENS Forum 2012.</p> <p>21. Horio N., Kanematsu T., Hirata, M., Ninomiya Y.; Taste responses in PRIP-1 and PRIP-2 double knock-out mice: Stockholm, Sweden, June 23-27 (2012), The 16th International Symposium on Olfaction and Taste.</p> <p>22. Migita K., Tomiyama M., Yamada J., Nikaido Y., Kanematsu T., Hirata M., Ueno S.; Hyperalgesia of phospholipase C-related but catalytically inactive protein type 1 knockout mice is induced by the impairment of GABAergic transmission in the spinal cord: Nagoya, 2012 年 9 月 18-21 日, The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.</p> <p>23. Yasoshima Y., Tamura A., Yamaguchi E., Kanematsu T., Hirata M., Shimura T.; Enhancement of binge-like excessive sugar-taking behavior in mice carrying targeted deficiencies of phospholipase C-related catalytically inactivated protein-1/2 genes: Nagoya, 2012 年 9 月 18-21 日, The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.</p> <p>24. 二階堂義和、太田純子、右田啓介、山田順子、柴佑子、櫛方哲也、廣田和美、兼松隆、平田雅人、上野伸哉：PRIP-1 KO マウスにおけるプロポフォルの麻酔効果導入の遅延と効果維持の低下:札幌, 2012 年 9 月 21 日, 第 19 回日本静脈麻酔学会.</p> <p>25. 本山直世、森田克也、北山友也、西村英紀、兼松隆、土肥敏博：難治性疼痛の発症における新規エストロゲン受容体 GPR30 の役割:郡山, 2012 年 9 月 14-16 日, 第 54 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会</p>
--	---

	<p>26. 奥村俊哉、原田佳枝、鎌田伸之、兼松隆：脂肪分解・熱産生系を制御する新しい分子 PRIP：郡山, 2012年9月14-16日, 第54回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会</p> <p>27. 上野伸哉、山田順子、右田啓介、兼松隆、平田雅人：Phospholipase C-related, but catalytically inactive protein-1 (PRIP-1) 欠損マウスの表現型解析—自発けいれん発作発症を伴うシナプス外 GABA_A 受容体応答の異常—：北九州, 2012年10月, 第39回日本脳科学会</p> <p>28. Migita K., Tomiyama M., Yamada J., Nikaido Y., Kanematsu T., Hirata M., Ueno S.; GABA_A receptor via phospholipase C-related but catalytically inactive protein type 1 in the spinal cord participate in abnormal pain sensation: New Orleans, USA, October 13-17, 2012, Neuroscience Meeting 2012.</p> <p>29. 原田佳枝、林靖也、池田英恵、兼松隆：PRIP は Staphylococcus aureus を内包するオートファゴソームの成熟を制御する：福岡, 2012年12月14-16日, 第85回日本生化学会大会</p> <p>30. 浅野智志、北山友也、兼松隆：PRIP represses GABARAP-mediated interaction between KIF5 and insulin-containing vesicles：福岡, 2012年12月14-16日, 第85回日本生化学会大会</p> <p>31. 本山直世、森田克也、西村英紀、兼松隆、土肥敏博：細胞膜エストロゲン受容体 GPR30 を介した疼痛制御機構に関する研究：大阪, 2012年6月30～7月1日. 第32回日本歯科薬物療学会</p> <p>32. 本山直世、森田克也、西村英紀、兼松隆、土肥敏博：顎顔面領域の慢性疼痛の発症と維持におけるグリシン神経の役割と新規治療薬の開発：大阪, 2012年11月9～11日, 第22回日本歯科医学会総会</p> <p>33. Kitayama T, Morita K, Sultana R, Kikushige N, Migita K, Ueno S, Hirata M, Kanematsu T. Increased KCC2 expression in PRIP knockout mice ameliorates neuropathic pain. Fukuoka, March 21~23 2013, 第86回日本薬理学会.</p> <p>34. Ueno S., Nikaido Y., Yamada J., Migita K., Ohta, J., Kushikata T., Hirota K., Kanematsu T., Hirata M. Differential effect of intravenous anesthetics in mice deficient in phospholipase C-related but catalytically inactive protein type-1. Fukuoka, March 21~23 2013, 第86回日本薬理学会.</p> <p>35. Kanematsu T., Okumura T. A complex of PRIP and protein phosphatase regulates lipolysis in mice adipocyte. Florence, Italy, March 14~16, 2013, 7th International DIP Symposium on Diabetes.</p> <p>36. 兼松隆：脂質代謝を制御する新規分子の細胞内調節メカニズム：広島, 2012年5月17～18日, 第66回日本口腔科学会学術集会 (シンポジウム講演)</p> <p>37. Kanematsu T.; A new modulator PRIP in fat metabolism regulates lipolysis : Niigata, December 14~15, 2012, 第60回JADR 総会・学術大会 (シンポジウム講演)</p> <p>38. 兼松隆：PRIP を介した脂肪代謝の新規調節メカニズム：東京, 2012年7月9日, 国立感染症研究所学友会セミナー (セミナー講演)</p>
--	---

	<p>39. Asano S., Kanematsu T. : Regulation of second phase of insulin secretion by phospholipase C-related catalytically inactive protein : 46th meeting of the Hiroshima University Dental Society (Hiroshima), Jun 29, 2013.</p> <p>40. 原田佳枝、兼松隆 : PRIP は <i>Staphylococcus aureus</i> を包含するオートファゴソームの成熟を制御する。 : 第 55 回歯科基礎医学会学術大会・総会 (岡山), 2013 年 9 月 20-22 日</p> <p>41. Asano S., Kanematsu T. : Regulation of insulin secretion by phospholipase C-related catalytically inactive protein : 第 55 回歯科基礎医学会学術大会 (岡山), 2013 年 9 月 20-22 日.</p> <p>42. 張君, 大植香菜, 原田佳枝, 北山友也, 兼松隆 : Genetic deficiency of PRIP induces impaired adipogenesis : 第 86 回日本生化学会大会, (横浜) , 2013 年 9 月 20-22 日</p> <p>43. Harada Kae, Harada Kana, Hayashi S., Ikeda H., Kanematsu T. : PRIP modulates autophagosomal maturation containing invasive bacteria. : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>44. Asano S., Kanematsu T. : Phospholipase C-related catalytically inactive protein modulates insulin secretory vesicle movement : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>45. Oue K., Zhang J., Irifune M., Kanematsu T. : Inhibition of PRIP Expression Results in Impaired Adipogenesis : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>46. Kitayama T., Morita K., Kanematsu T. : PRIP1- and PRIP2-double knockout mice exhibit resistance to neuropathic pain in a partial sciatic nerve ligation model : 5th Hiroshima Conference on Education and Science, (Hiroshima), October 12-13, 2013.</p> <p>47. Asano S., Kanematsu T. : Novel mechanisms of insulin vesicle transport in the KIF5-mediated insulin secretion : The 8th Japan-Korea conference on cellular signalling for young scientists (Fukuoka) , Nov 7-8, 2013.</p> <p>48. 北山友也、森田克也、兼松隆 : Down regulation of zinc transporter 1 induces neuropathic pain via BDNF-KCC2 signaling pathway in spinal cord : 第 87 回日本薬理学会年会(盛岡), 2014 年 3 月 19-21 日</p> <p>一般向け 計 17 件</p> <p>1. 兼松隆. 歯学基礎研究「新しい脂質代謝調節分子の発見」; 広島, 2011 年 6 月 1 日, 広島大学歯学部歯学科歯学研究特論講義.</p> <p>2. 兼松隆. 肥満制御の分子メカニズム; 広島, 2011 年 7 月 13 日, 広島大学歯学部口腔健康科学科口腔保健工学基礎歯学概論.</p> <p>3. 兼松隆. 新規分子と肥満制御の細胞内シグナリング; 長崎, 2011 年 11 月 11 日, 長崎大学歯学部講義.</p> <p>4. 兼松隆. 発見! なくすと脂肪がつかない遺伝子 ~聞いても“み”にならないお話~; 広島, 2011 年 11 月 13 日, 第 44 回 広島大学霞祭 公開授業.</p>
--	---

	<p>5. Kanematsu T. New roles of PRIP in GABA_A receptor signaling and lipolysis; 広島, 2011 年 12 月 20 日, 医歯薬修士課程講義.</p> <p>6. 兼松隆. 脂肪の代謝を調節する遺伝子の発見; 広島, 2012 年 3 月 20 日, 広島大学学術講演会 「NEXT 明日を拓く科学」</p> <p>7. 兼松隆. 「エネルギー代謝の新たなメカニズム」; 広島, 2012 年 5 月 23 日, 広島大学歯学部歯学科歯学研究特論講義.</p> <p>8. 兼松隆. 「機能未知分子の新たな役割を明らかにする」; 広島, 2012 年 6 月 20 日, 広島大学歯学部口腔健康科学科口腔保健工学基礎歯学概論.</p> <p>9. 兼松隆: 新たな肥満制御の分子機構; 長崎, 2012 年 11 月 9 日, 長崎大学歯学部講義.</p> <p>10. 兼松隆: 脂肪分解を調節する新たな分子の発見: 東広島, 2012 年 11 月 3 日, 広島大学学術講演会 NEXT 明日を拓く科学</p> <p>11. Kanematsu T. New roles of PRIP in GABA_A receptor signaling and lipolysis; 広島, 2012 年 12 月 18 日, 医歯薬修士課程講義.</p> <p>12. 兼松隆: 脂質代謝のメカニズム: 広島, 広島大学歯学部歯学科歯学研究特論講義. 4 月 10 日 2013.</p> <p>13. 兼松隆: 機能未知分子の新たな役割を明らかにする: 広島, 広島大学歯学部口腔健康科学科口腔保健工学基礎歯学概論. 6 月 26 日 2013.</p> <p>14. 兼松隆: 脂肪分解を制御する新しい分子 -楽しんで痩せることは出来るのか- 大学院セミナー講演 北海道大学, 8 月 6 日 2013.</p> <p>15. 兼松隆: 肥満制御の分子機構: 長崎, 長崎大学歯学部講義, 11 月 29 日 2013.</p> <p>16. 兼松隆: エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究: FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年」, 東京, 2 月 28 日 2014.</p> <p>17. 兼松隆: インスリン分泌や脂肪分解制御に関わる新たな分子の機能解析: 広島大学学術講演会 公開シンポジウム 「NEXT 明日を拓く科学」 広島大学東広島キャンパス 3 月 7 日 2014.</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>1. 北山友也、兼松隆, GABA_A 受容体の構造と機能. (2012) Clinical Neuroscience 30, 12 1346-1348. 中外医学社 12 月 1 日発行</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>

様式21

Webページ (URL)	<p>広島大学大学院医歯薬学総合研究科細胞分子薬理学 HP: http://home.hiroshima-u.ac.jp/shiyaku/</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>1. 第44回 広島大学霞祭 公開授業. 2011年11月13日. 広島大学霞キャンパス, 一般, 50名程度, 「発見! なくすと脂肪が見つからない遺伝子 ~聞いても“み”にならないお話~」公開講演 .</p> <p>2. 広島大学学術講演会 「NEXT 明日を拓く科学」, 2012年3月20日, 広島大学東千田キャンパス, 一般, 35名程度, 「脂肪の代謝を調節する遺伝子の発見」公開シンポジウム.</p> <p>3. 広島大学学術講演会 「NEXT 明日を拓く科学」, 2012年11月3日, 広島大学東広島キャンパス, 一般, 50名程度, 「脂肪の代謝を調節する遺伝子の発見」公開シンポジウム.</p> <p>4. 兼松隆: エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究: FIRST シンポジウム「科学技術が拓く2030年」, 東京, 300名. 2014年2月28日</p> <p>5. 兼松隆: インスリン分泌や脂肪分解制御に関わる新たな分子の機能解析: 広島大学学術講演会 公開シンポジウム 「NEXT 明日を拓く科学」広島大学東広島キャンパス, 40名 2014年3月7日</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

7. その他特記事項