

機関番号	研究種目番号	審査区分番号	細目番号	分割番号	整理番号
16101	13	-	1703	B	0003

平成27年度 (2015年度) 若手研究 (B) 研究計画調書

平成 26 年10月27日
1版

新規

研究種目	若手研究(B)						
分野	複合領域						
分科	生活科学						
細目	食生活学						
細目表 キーワード	分子代謝学						
細目表以外の キーワード							
研究代表者 氏名	(フリガナ)	アベ トモキ					
	(漢字等)	安倍 知紀					
年齢 (H27.4.1現在)	28 歳 (S . 61年06月生まれ)						
所属研究機関	徳島大学						
部 局	大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(医学系)						
職	助教						
学 位	栄養学博士						
現在の専門	栄養生理学					エフォート	25%
研究課題名	小胞体ストレスを介した食事性脂肪肝の発症メカニズム：新規脂肪酸センサー分子の同定						
研究経費 〔千円未満の 端数は切り 捨てる〕	年度	研究経費 (千円)	使用内訳(千円)				
			設備備品費	消耗品費	旅費	人件費・謝金	その他
	平成27年度	2,500	420	1,780	0	0	300
	平成28年度	2,500	0	1,350	550	0	600
	平成29年度	0	0	0	0	0	0
	平成30年度	0	0	0	0	0	0
	総計	5,000	420	3,130	550	0	900
開示希望の有無	審査結果の開示を希望する						

研究目的

本欄には、研究の全体構想及びその中での本研究の具体的な目的について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください (記述に当たっては、「科学研究費助成事業における審査及び評価に関する規程」(公募要領 70 頁参照) を参考にしてください。)

研究の学術的背景 (本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を発展させる場合にはその内容等)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

研究目的 (概要) 当該研究計画の目的について、簡潔にまとめて記述してください。

申請者らは、世界に先駆けて Cbl-b 遺伝子欠損マウスは食事性脂肪肝を自然発症することを発見した (Hirasaka K et al. *Diabetes*, 2007; Abe T et al. *Diabetes*, 2013)。本研究では、肝臓における**ユビキチンリガーゼ Cbl-b** が、小胞体ストレスを介し肝臓における食事性脂肪蓄積 (いわゆる脂肪肝) を抑制する重要な因子であることを明らかにする。研究項目は、以下の通りである。

Cbl-b 欠損マウスの肝臓における小胞体ストレスの解析

Cbl-b による小胞体 MAM 構造形成の調節機構

飽和脂肪酸による Cbl-b タンパク質量の減少機構

本研究により、**食事性脂肪肝の発症メカニズムが解明できる**と確信している。

研究の学術的背景と着想に至った経緯

食事による脂肪肝は、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の原因である上、「第三の脂肪」とも呼ばれインスリン抵抗性の発症原因ともなりうる。このような重要な疾患にもかかわらず、これまでは「単に脂肪に偏った食事を是正すれば治る」と考えられ、これまでその発症メカニズムの解明はなされてこなかった。ところが、近年、高度な肥満でないにもかかわらず、非アルコール性脂肪性肝炎を発症する患者数が激増している。さらに、そのような患者は、肝硬変にも移行しやすく、食事性の脂肪肝は単に食事の問題ではなく、隠れた重要な制御因子が存在するのではないかと考えられるようになってきた。

ユビキチンリガーゼ Cbl-b の機能は、IRS-1 (insulin receptor substrate-1) や TLR-4 (toll-like receptor -4)、Vav など細胞情報伝達分子にユビキチンを連結し、増殖因子の刺激を受けた細胞を負に調節することがよく知られている。申請者も、マクロファージにおいて、Cbl-b が飽和脂肪酸による TLR4 を介したシグナルを抑制することで、高脂肪食によるインスリン抵抗性発症を防ぐことを明らかにした (Abe T et al. *Diabetes*, 2013)。さらに、その研究のなかで、**Cbl-b 遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比べて食事による肝臓の脂肪蓄積 (食事性脂肪肝) が起こりやすい**ことに気づいた (Hirasaka K et al. *Diabetes*, 2007)。このことは、**Cbl-b の機能欠損が食事性脂肪肝の新規発症因子であることを強く示している**。

申請者は、Cbl-b 遺伝子欠損マウスで自然発症した脂肪肝の形態観察を網羅的行ったところ、後述するオルガネラの相互作用を検出できる proximity ligation assay 法 (PLA 法) により、ミトコンドリアと小胞体の連関構造に異常があることを発見した。そこで、本研究では Cbl-b による食事性脂肪肝の発症の鍵因子として、**小胞体 MAM (Mitochondria-Associated endoplasmic reticulum Membrane) 構造**に注目した (図 1 参照)。飽和脂肪酸が過剰に流入すると、肝細胞の小胞体 MAM 構造は消失し、小胞体ストレスが引き起こされる (文献 1)。肝臓において、小胞体 MAM 構造消失による小胞体ストレスは、脂肪合成関連遺伝子の発現を増大させることで脂肪合成を高めることも知られている (文献 2)。興味深いことに、申請者は Cbl-b 欠損マウスの肝臓において**小胞体ストレスおよび脂肪合成関連遺伝子発現が増大**することも見出した。

以上の知見より、**Cbl-b は食事性脂肪肝発症の重要な抑制因子**であると考えている。

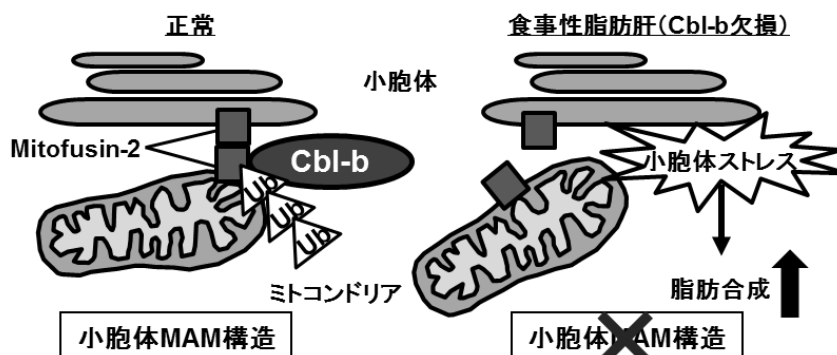


図1. Cbl-bによる食事性脂肪肝抑制機構 (Ub;ユビキチン)

研究目的(つづき)**研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか**

本研究は、**Cbl-b が食事性脂肪肝を抑制する重要な因子であることを明らかにするものである。**そこで、肝臓の Cbl-b による小胞体 MAM 構造形成の調節機構を示すために、以下のことを明らかにする。

1) Cbl-b 欠損マウスの肝臓における小胞体ストレスの解析

Cbl-b 欠損マウスの肝臓では小胞体ストレスが増大していた。肝臓に蓄積した脂肪が小胞体ストレスを誘導すると考え、Cbl-b 欠損マウスの肝臓に蓄積した脂質の特徴について、メタボローム解析により明らかにする。次に、食事性脂肪肝における小胞体ストレスの意義について、小胞体ストレスを緩和させる(シャペロンとして働く)化合物を用いて明らかにする。

2) Cbl-b による小胞体 MAM 構造形成の調節機構

これまでの予備実験により、**Cbl-b 欠損マウスの肝臓において小胞体 MAM 構造が減少することを見出した。**そこで、小胞体 MAM 構造の形成を調節しうる Cbl-b の標的遺伝子として考えられる Mitofusin-2 (図 1 参照) との相互作用まで明らかにする。

3) 飽和脂肪酸による Cbl-b タンパク質量の減少機構

飽和脂肪酸を多く含む食事は、脂肪肝を発症させやすい。また、食事性脂肪肝を発症した肝臓において Cbl-b のタンパク質量が減少していた。そこで、マウス肝臓由来細胞株を用いて、飽和脂肪酸による Cbl-b タンパク質の分解促進機構を明らかにする。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義は、以下の 2 点である。

1) 肝臓の Cbl-b は、新規の食事性脂肪肝抑制因子である。

Cbl-b の生理的意義について、免疫細胞での解析は先行しているが肝臓における役割については未だに不明な点が数多く残されている。本研究では、Cbl-b が、食事により誘導される食事性脂肪肝の発症を抑制するという、**肝臓の脂肪合成における Cbl-b の新しい生理的意義**を明らかにする。Cbl-b の役割について脂質代謝に注目して行われた研究はなく、これが本研究の特色であり独創的な点でもある。申請者は、マウス肝臓において食事性脂肪肝発症に関わる飽和脂肪酸が、Cbl-b のタンパク質量を減少させることを見出した。この現象は、肝臓の Cbl-b が飽和脂肪酸のセンサー分子として働くことを示唆する。脂肪酸センサー分子として、これまでに G タンパク質共役受容体が知られていたが、ユビキチンリガーゼについては世界で初めての例であることにも意義がある。

2) Cbl-b は、小胞体-ミトコンドリア関連調節を担う。

食事性脂肪肝により誘導された小胞体ストレスが、脂肪合成が亢進することは以前より知られていた(文献 3)。この飽和脂肪酸による小胞体ストレス誘導の分子機構は、未だに不明である。しかし、本研究で明らかになる Cbl-b による小胞体-ミトコンドリア関連調節機構により、食事性脂肪肝、特に飽和脂肪酸による小胞体ストレス誘導の分子機構を説明できると考えている。申請者は、予備実験において **Cbl-b 欠損は小胞体 MAM 構造を消失することにより、小胞体ストレスを誘導することを見出した。**また、食事に含まれる飽和脂肪酸が Cbl-b のタンパク質量を減少させることも明らかにした。これらの知見は、食事性脂肪肝を引き起こす小胞体ストレス増大の分子機構において、**飽和脂肪酸による Cbl-b の減少がトリガー**になっていることを強く示唆する。さらに、小胞体 MAM 構造は、食事性脂肪肝のみならず糖尿病や神経変性疾患の進展に対しても抑制的に働くことが知られている。ゆえに、Cbl-b による小胞体-ミトコンドリア関連調節は、多くの疾患の治療法としても応用が可能である。

以上のように、本研究は、Cbl-b による小胞体-ミトコンドリア関連調節が、小胞体ストレスを介した食事性脂肪肝を抑制することを世界に先駆けて報告するものである。

参考文献

1. Tubbs E. et al. *Diabetes*, 2014. 2. Kammoun HL. et al. *J Clin Invest*, 2009. 3. Ozcan U. et al. *Science*, 2004.

研究計画・方法

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、平成27年度の計画と平成28年度以降の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ記述してください。ここでは、研究が当初計画どおりに進まない時の対応など、多方面からの検討状況について述べるとともに、次の点についても、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

本研究を遂行する上での具体的な工夫（効果的に研究を進める上でのアイディア、効率的に研究を進めるための研究協力者からの支援等）

研究計画を遂行するための研究体制について、研究代表者及び研究協力者（海外共同研究者、科研費への応募資格を有しない企業の研究者、その他技術者や知財専門家等の研究支援を行う者、大学院生等（氏名、員数を記入することも可））の具体的な役割（図表を用いる等）

研究代表者が、本研究とは別に職務として行う研究のために雇用されている者である場合、または職務ではないが別に行う研究がある場合には、その研究内容と本研究との関連性及び相違点

なお、研究期間の途中で異動や退職等により研究環境が大きく変わる場合は、研究実施場所の確保や研究実施方法等についても記述してください。

研究計画・方法（概要） 研究目的を達成するための研究計画・方法について、簡潔にまとめて記述してください。

本研究計画では、**Cbl-b による小胞体-ミトコンドリア連関調節が、食事性脂肪肝の発症を抑える分子機構を解明**することを目的としている。具体的には、飽和脂肪酸により肝細胞の Cbl-b タンパク質量が減少し、小胞体 MAM 構造消失する。その結果として誘導される小胞体ストレスが、脂肪合成関連遺伝子の発現を高めることで食事性脂肪肝を引き起こすことを明らかにする。

研究計画は以下のようにして進める。

- 1) Cbl-b 欠損マウスの肝臓における小胞体ストレスの解析
- 2) *in vitro* での Cbl-b による小胞体 MAM 構造形成の調節機構の解析
- 3) 血中飽和脂肪酸による Cbl-b タンパク質量の減少機構の解析

【平成27年度】

1) Cbl-b 欠損マウスの肝臓における小胞体ストレスの解析

これまでの研究により、Cbl-b 欠損マウスにおいて食事性脂肪肝が自然発症することを見出した（図2 参照）。食事性脂肪肝発症における Cbl-b の役割を解明するために、**Cbl-b 欠損マウスの肝臓への脂肪蓄積の程度を経時的に観察**する。具体的には、小動物用マイクロ CT（Aloka, Latheta, LCT200）を用いて解析する。また、マウスより肝臓を摘出し、それぞれの凍結切片をヘマトキシリン・エオシン染色およびオイルレッド染色に供することで、組織学的にも食事性脂肪肝の程度を評価する。

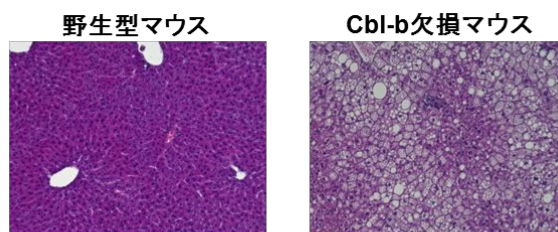


図2. 普通食で飼育したマウス(20週齢)の肝臓(H.E.染色)

肝臓に蓄積した脂質は、小胞体ストレスを誘導する。そこで、Cbl-b 欠損マウスの肝臓に蓄積した脂肪の質を解析することにより、小胞体ストレス誘導に関わる脂質の特徴（炭素鎖や二重結合の有無など）も明らかにする。具体的には、Cbl-b 欠損マウスの肝臓に蓄積した脂質について、メタボローム解析（GC-TOFMS）を用いて蓄積量の多い脂質の特徴を明らかにする。Cbl-b 欠損マウスの肝臓においては、**特に脂肪毒性の高い長鎖飽和脂肪酸の蓄積が増大**しているのではないかと予想している。計画どおりに進まない時には、マウスの飼料を普通食から高脂肪食に変更することで、より強く食事性脂肪肝を引き起こすことも考えている。

これまでの予備実験により、野生型マウスに比べて Cbl-b 欠損マウスの肝臓においては、fatty acid synthase（FAS）や stearoyl-CoA desaturase-1（SCD1）といった脂肪合成関連遺伝子の発現が約2～3.5倍に増大することで、脂肪合成が亢進することを見出した。この脂肪合成関連遺伝子の発現増大は、小胞体 MAM 構造消失や飽和脂肪酸により誘導される、小胞体ストレスにより引き起こされていると考えられる。実際、Cbl-b 欠損マウスの肝臓では、C/EBP homologous protein（CHOP）や splice X-box binding protein 1（Xbp1s）といった**小胞体ストレスマーカーの発現量が増大**していた。そこで、Cbl-b 欠損マウスに、小胞体ストレスを緩和させうるタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA、分子シャペロンとして働く）を尾静脈より全身投与することで、食事性脂肪肝の発症が抑制できるか確認する。申請者の所属する徳島大学には、小胞体ストレスの専門家である親泊政一教授が在籍しているので、うまくいかない場合には助言を頂く。

研究計画・方法(つづき)

2) *in vitro* での Cbl-b による小胞体 MAM 構造形成の調節機構の解析

Cbl-b が小胞体 MAM 構造を形成させる因子 Mitofusin-2 と相互作用し、活性化するかどうかを明らかにする。Mitofusin-2 は、ユビキチンリガーゼ MITOL によりユビキチン化されることで MAM 構造形成を促進させることが知られている (Sugiura A. et al. *Mol Cell*, 2013)。加えて、Mitofusin-2 は 448 番目のチロシンがリン酸化を受けることも知られている (Cbl-b はリン酸化チロシンを認識し、結合・ユビキチン化する)。以上の知見より、**Cbl-b はチロシンがリン酸化された Mitofusin-2 のユビキチン化を介して小胞体 MAM 構造維持すると考えられる。**

この仮説を証明するために、HEK293 や COS7 細胞において Cbl-b と Mitofusin-2 を同時に強発現し、免疫沈降法により Cbl-b と Mitofusin-2 との結合を調べる。次に、Cbl-b 強発現により Mitofusin-2 のユビキチン化が促進されるかどうかについても、同じ系を用いて明らかにする。この時、ユビキチン化された Mitofusin-2 がプロテアソームにより分解されないことも確認しておく。さらに、培養細胞において、Cbl-b の強発現により小胞体 MAM 構造形成が促進されるか **PLA 法** (図3 参照) にて調べる。最後に、これらの現象が、*in vivo* (マウスの肝臓) においても認められるか調べる。

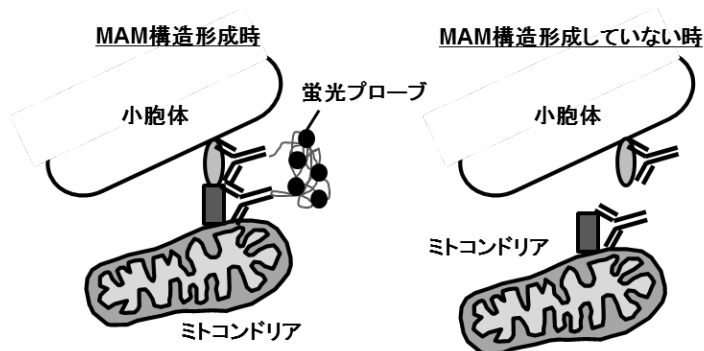


図3. Proximity Ligation Assay法によるMAM構造の検出

【平成28年度】

3) 血中飽和脂肪酸による Cbl-b タンパク質量の減少機構の解析

これまでの研究により、申請者は、**血中脂肪酸量の増大が肝臓の Cbl-b タンパク質量を減少させる**ことを見出していた。マウス由来肝細胞株 AML12 細胞を用いた予備実験により、飽和脂肪酸であるパルミチン酸がプロテアソーム依存的に Cbl-b の分解を誘導することを見出していた。また、T 細胞を用いた研究において、Cbl-b は protein kinase C (PKC) θ を介してユビキチン化された後にプロテアソーム依存的に分解されることが報告されていた (Gruber T. et al. *Sci Signal*, 2009)。さらに、肝臓において、飽和脂肪酸は PKC θ 活性化 (リン酸化) を誘導することも知られている。

そこで、肝細胞においても T 細胞と同様の機構が存在するかどうか検討する。具体的には、AML12 細胞を用いて、PKC θ によって Cbl-b のユビキチン化および分解が誘導されるかについて、免疫沈降法やウェスタンブロッティング法にて解析する。さらに、飽和脂肪酸であるパルミチン酸を添加した細胞において、PKC θ による Cbl-b のユビキチン化および分解が亢進するか調べる。*in vivo* の実験系として、PKC θ 阻害剤を投与した野生型マウスに高脂肪食を摂取させた時に、肝臓の Cbl-b タンパク質量の減少および食事性脂肪肝が抑制できるか検討する。

【研究の期間と項目】

本研究計画を効率よく進めるために、申請者と同じ研究室に所属する研究協力者(大学院生 D1)と連携して研究を行う。

研究項目	研究期間	
	平成 27 年度	平成 28 年度
(1) Cbl-b 欠損マウスの肝臓における過剰な脂肪蓄積機構の解析	安倍知紀(研究代表者)、内田(CT 画像、骨格筋/肝臓切片)	貴之(大学院生 D1) 染色、メタボローム解析
(2) <i>in vitro</i> での Cbl-b による小胞体 MAM 構造形成の調節機構の解析	安倍知紀(研究代表者)、内田(免疫沈降法、ウェス)	貴之(大学院生 D1) タンブロッティング
(3) 血中飽和脂肪酸による Cbl-b タンパク質量の減少機構の解析	安倍知紀(研究代表者)、内田(免疫沈降法、	貴之(大学院生 D1) マウスへ阻害剤投与実験)

研究業績

本欄には、これまでに発表した論文、著書、産業財産権、招待講演のうち、本研究に関連するものを選定し、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり、発表年（暦年）毎に線を引いて区別（線は移動可）し、通し番号を付して記入してください。なお、学術誌へ投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限りです。

なお、研究業績については、主に 2010 年以降の業績を中心に記入してください。それ以前の業績であっても本研究に深く関わるものや今までに発表した主要な論文等（10 件以内）を記入しても構いません。

例えば発表論文の場合、論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。

以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。著者名が多数にわたる場合は、主な著者を数名記入し以下を省略（省略する場合、その員数と、掲載されている順番を 番号と記入）しても可。なお、研究代表者には下線を付してください。

2014 以降

- 1) Shiheido H, Aoyama T, Abe T (他 12 名, 5 番目) A novel CD3-specific antibody induces immunosuppression via impaired phosphorylation of LAT and PLCγ1 following T-cell stimulation. *Eur J Immunol*, 44(6):1770-1780, 2014 査読あり
- 2) Abe T, Hirasaka K, Nikawa T (他 5 名, 1 番目) Ubiquitin ligase Cbl-b and obesity-induced insulin resistance. *Endocr J*, 61(6):529-538, 2014 査読あり
- 3) 安倍知紀, 平坂勝也、二川 健 (他 3 名, 1 番目) 免疫とインスリン抵抗性 - コビキチンリガーゼ Cbl-b を中心に - . 内分泌・糖尿病・代謝内科, 38(1):39-44, 2014 査読あり

2013

- 4) Hirasaka K, Abe T, Nikawa T (他 11 名, 6 番目) Isoflavones derived from soy beans prevent MuRF1-mediated muscle atrophy in C2C12 myotubes through SIRT1 activation. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 59(4):317-324, 2013 査読あり
- 5) Abe T, Kohno S, Nikawa T (他 11 名, 1 番目) Soy glycinin contains a functional inhibitory sequence against muscle atrophy-associated ubiquitin ligase Cbl-b. *Int J Endocrinol*, 2013:907565, 2013 査読あり
- 6) Abe T, Hirasaka K, Nikawa T (他 12 名, 1 番目) Cbl-b is a critical regulator of macrophage activation associated with obesity-induced insulin resistance in mice. *Diabetes*. 62(6):1957-1969, 2013. 査読あり

2012

- 7) Utsunomiya T, Abe T, Nikawa T (他 10 名, 8 番目) An intracellular fragment of osteoactivin formed by ectodomain shedding translocated to the nucleoplasm and bound to RNA binding proteins. *Biosci Biotechnol Biochem*, 76(12):2225-2229, 2012 査読あり
- 8) 近藤茂忠、安倍知紀、二川 健 (他 10 名, 4 番目) Space flight/bedrest immobilization and bone. Development of inhibitors for atrophy caused by unloading stress. *Clin Calcium*, 22 (12):1879-1885, 2012 査読あり
- 9) 池田千佳, 安倍知紀, 二川 健 (他 2 名, 2 番目) Space flight/bedrest immobilization and bone. Space flight and bed rest-mediated muscle atrophy. *Clin Calcium*, 22 (12):1813-1820, 2012 査読あり
- 10) Kohno S, Abe T, Nikawa T (他 10 名, 3 番目) Unloading stress disturbs muscle regeneration through perturbed recruitment and function of macrophages. *J Appl Physiol*. 112(10):1773-1782, 2012 査読あり

研究業績（つづき）

2011

- 11) Kohno S, Abe T, Nikawa T (他 10 名, 3 番目) Rantes secreted from macrophages disturbs skeletal muscle regeneration after cardiotoxin injection in Cbl-b-deficient mice. *Muscle and Nerve*, 43(2):223-229, 2011 査読あり

2010

2009 以前

- 12) Hemdan DI, Abe T, Nikawa T (他 8 名, 6 番目) Polyphenols prevent clinorotation-induced expression of atrogenes in mouse C2C12 skeletal myotubes. *J Med Invest*, 56(1-2):26-32, 2009 査読あり

研究計画と研究進捗評価を受けた研究課題の関連性

- ・本欄には、本応募の研究代表者が、平成25年度又は平成26年度に、「特別推進研究」、「基盤研究（S）」又は「若手研究（S）」の研究代表者として、研究進捗評価を受けた場合に記述してください。
- ・本欄には、研究計画と研究進捗評価を受けた研究課題の関連性（どのような関係にあるのか、研究進捗評価を受けた研究を具体的にどのように発展させるのか等）について記述してください。

今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法

本欄には、次の点について、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況

研究協力者がいる場合には、必要に応じその者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況

本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況

本研究に関する実験は、主として申請者が所属する機関の施設内で行う予定である。メタボローム解析に必要な機器・設備等は、所属研究室及び所属機関の共同利用施設内に完備されている。また、所属研究室は、本研究の遂行に必要である Cbl-b 遺伝子欠損マウスを有しており、すでに動物実験に着手している。従って、本申請研究を遂行するために必要不可欠な技術基盤と研究環境のどちらも整っており、直ちに実験に着手できる状況にある。

研究協力者がいる場合には、必要に応じその者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況

本研究計画は、申請者が中心となって遂行する。研究協力者は、申請者の所属する研究室の大学院生であり、連絡調整については問題ない。また、研究目的欄に示すように本研究計画については予備実験に着手しており、データも着実に蓄積されている。

本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

本研究の研究成果は、申請者の所属学会を通じて行う。所属学会は1年に1度年次総会を開催しており、これを発表の場として演題を応募する。さらに最終的な研究成果は、英語論文にまとめて海外学術誌へ投稿することで全世界へ発信する予定である。

研究略歴

本欄には、最終学校卒業後の研究履歴を現在から順に年度をさかのぼって記入してください。その際、どのような研究を行ってきたのか、研究内容とともに特筆すべき事項（受賞歴等）を簡潔に記入してください。

現在～ 平成 26 年 4 月 1 日	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 助教 先端栄養学教育研究プロジェクト 【研究内容】 ユビキチンリガーゼ Cbl-b を介した、体脂肪蓄積機構の解明
平成 26 年 3 月 31 日 ～平成 21 年 4 月 1 日	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 栄養生命科学教育部 人間栄養学専攻 博士前期・後期課程 大学院生 【研究内容】 Cbl-b は、マクロファージの活性化を抑制することで、肥満によるインスリン抵抗性発症を防ぐことを明らかにした (Abe et al. <i>Endocr J</i> 2014; Abe et al. <i>Int J Endocrinol</i> 2013 ; Abe et al. <i>Diabetes</i> 2013) 【受賞歴】
平成 26 年 3 月 11 日 平成 25 年 11 月 17 日 平成 25 年 8 月 17 日	徳島大学 岡奨学賞受賞 第 46 回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会 学生奨励賞受賞 第 18 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 Young Investigators Award 受賞

人権の保護及び法令等の遵守への対応（公要領 4 頁参照）

本欄には、研究計画を遂行するに当たって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続が必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組換え DNA 実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続が必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本実験の遂行に必要な遺伝子組み換え実験と動物実験は、徳島大学遺伝子組換え実験安全管理委員会と徳島大学動物実験委員会に申請をし、承認を得る。

その上で、下記の点に注意して行う。

- 1) 平成 16 年 2 月に施行されたカルタヘナ法を遵守する。
 - 2) 得られたサンプルは、本研究目的以外に使用しない。
- 実験に使用する劇物・毒物の保管、管理には細心の注意を払う。

研究経費の妥当性・必要性

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、次頁以降に記入する研究経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。また、研究計画のいずれかの年度において、各費目（設備備品費、旅費、人件費・謝金）が全体の研究経費の 90% を超える場合及びその他の費目で、特に大きな割合を占める経費がある場合には、当該経費の必要性（内訳等）を記述してください。

本研究に関する研究は、全て現有設備で行える。しかし、細胞および組織レベルでの脂質蓄積量の評価は発色法を用いる予定であり、分光光度計が必要である。従って、平成 27 年度の設備備品として申請した。加えて、メタボローム解析を行うための解析試薬の購入が必要不可欠である。そのため、平成 27 年度の一般関連試薬として申請した。

その他の研究経費としては、解析には分子生物学的手法を用いるため、タンパク質検出試薬（抗体、一般関連試薬）や RNA 検出試薬（Real-time PCR 試薬、その他の遺伝子関連試薬）の経費を申請した。残りは、本研究成果を国内および海外で発表するための旅費、論文校閲料、投稿料、印刷費などを申請した。

上記の経費はすべて本応募研究課題を遂行する上で必要不可欠である。また、申請者はこの予算計画は適正規模であると考えている。

若手（B） - 9
（金額単位：千円）

[illegible]

(金額単位：千円)

記入に当たっては、若手研究（Ｂ）研究計画調書作成・記入要領を参照してください。

[illegible]

研究費の応募・受入等の状況・エフォート

本欄は、第２段審査（合議審査）において、「研究資金の不合理な重複や過度の集中にならず、研究課題が十分に遂行し得るかどうか」を判断する際に参照するところですので、本人が受け入れ自ら使用する研究費を正しく記載していただく必要があります。本応募課題の研究代表者の応募時点における、（１）応募中の研究費、（２）受入予定の研究費、（３）その他の活動について、次の点に留意し記入してください。なお、複数の研究費を記入する場合は、線を引いて区別して記入してください。具体的な記載方法等については、研究計画調書作成・記入要領を確認してください。

「エフォート」欄には、年間の全仕事時間を100%とした場合、そのうち当該研究の実施等に必要となる時間の配分率(%)を記入してください。

「応募中の研究費」欄の先頭には、本応募研究課題を記入してください。

科研費の「新学術領域研究（研究領域提案型）」にあっては、「計画研究」、「公募研究」の別を記入してください。

所属研究機関内で競争的に配分される研究費についても記入してください。

(1) 応募中の研究費

資金制度・研究費名（研究期間・配分機関等名）	研究課題名（研究代表者氏名）	役 割 （代表・分担の別）	平成 27 年度の 研究経費 （期間全体の額） （千円）	エ フ ォ ー ト（％）	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由 （科研費の研究代表者の場合は、研究期間全体の受入額を記入すること）
【本応募研究課題】 若手研究（B） （H27～28）	小胞体ストレスを介した 食事性脂肪肝の発症メカ ニズム：新規脂肪酸セン サー分子の同定	代表	2,500 (5,000)	25	（総額 5,000 千円）

