

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22110001

研究課題名（和文）シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成

研究課題名（英文）Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology

研究代表者

岡澤 均（Okazawa, Hitoshi）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50261996

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 137,000,000 円

研究成果の概要（和文）：種々の変性疾患・発達障害性疾患において、遺伝子異常が各種の細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、それがニューロサーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、成果の比較統合から病態進行あるいは病変分布の相違を超えた共通性を明確にした。先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成についても解析を進めた。技術面では、次世代型バイオテクノロジーを駆使して多面的かつ階層的な解析を行った。このようなグループ研究を通じて、日本の『シナプス・ニューロサーキットにフォーカスした基礎臨床融合研究領域』を確立した。

研究成果の概要（英文）：We revealed the molecular processes from gene mutations to synapse and neurocircuit pathologies via multiple cellular dysfunctions in various developmental disorders and neurodegenerative diseases, and also clarified the causes of dysfunctions in specific neuronal circuits. Next, by comparison of the results from multiple diseases, we figured out the commonality and specificity of molecular pathologies among different types of brain diseases. Moreover, we revealed the process of regeneration from pathological state by using molecular imaging techniques and iPS cell technologies. In conclusion, we successfully elucidated the molecular pathologies that link gene, RNA, protein and synapse and neurocircuit pathologies in this group research project. As we had aimed at the beginning of this project, we could establish a new scientific field focusing on “Synapse and Neurocircuit Pathology” in Japan.

研究分野：神経科学

キーワード：神経変性疾患 発達障害 シナプス サーキット 分子病態

## 1. 研究開始当初の背景

脳は健康は、人間らしさの本質である「心」の基盤であり、その破綻は脳発達障害、精神・神経疾患の発症として人間としての生活に大きな影響を与える。したがって、脳疾患の病因解明及び予防・治療法の開発を目指す脳疾患研究は、社会貢献に直接つながる研究分野である。同時に脳疾患研究は、分子、細胞、ニューロネットワーク、高次脳機能に渡る多層的情報の正常(生理)と異常(病理)の対比を行うことから、生理学的研究からは生み出し得ない新たなブレークスルーにつながりうる領域でもある。例えば、プリオン研究は全く新しい感染源様式の新概念提唱につながると同時に、フォールディングを介した新たなタンパク質機能制御の解明にもつながっている。

脳疾患研究において、これまで我が国は先導的な役割を果たして来た。変性疾患研究では、アルツハイマー病の神経細胞内封入体(神経原線維変化)の主成分としてのタウの同定(計画研究代表者・貫名)、細胞外凝集体である老人斑に至る高凝集性スピーシスとしてのAβ1-42/43の同定(計画研究代表者・岩坪)など世界をリードしてきた。また、神経細胞内のアミロイド凝集形成とそれに伴うJNK(c-Jun N-terminal kinase)活性化(領域代表者・岡澤)が世界に先駆けて報告した。パーキンソン病においては、常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子パーキンの発見などで、国際的に高い評価を得ている。筋萎縮性側索硬化症では、グルタミン酸受容体RNA編纂の異常の発見、蓄積タンパク質(TDP-43)の同定などが我が国から報告された。また、異常伸長ポリグルタミンタンパク質の蓄積を主徴とするポリグルタミン病においては、病因遺伝子同定、凝集タンパク質の構造解析、プロテアソーム/オートファジーによる異常タンパク質分解、核機能や軸索輸送などの細胞機能障害メカニズム解明において、我が国の研究者が先駆的な役割を果たし、計画研究代表者・勝野のグループは球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の治療を臨床段階に進めた。一方、自閉症、精神発達遅滞、多動性障害を含む発達障害性疾患においては、領域代表者・岡澤が発見したPQBP1をはじめ、いくつかの原因遺伝子の発見と分子病態解明を通じて我が国が貢献をしてきた。

一方で、このような脳疾患研究の進歩は、新たな疑問をもたらすとともに、治療への障壁が何たるかを明確に示すこととなった。すなわち、ポリグルタミン病のマウスモデルでは細胞死が生じる前に神経症状が見られることが、また、アルツハイマー病では凝集“前”アミロイドがシナプス伝達を阻害することが報告され、これらの事実から神経細胞死ではなく神経細胞障害が直接的な発症原因であることが明白になった。これは、レボドーパが代表するシナプス・サーキット機能改善薬が、変性疾患研究が50年近く経った現在でも、最も有効な治療手段であるという経験的事実とも合致している。アルツハイマー病で期待されていた免疫療法でも、2009年にランセットに報告されたように、治験長期フォロー例の病理・臨床解析からするとアミロイド斑が消失したにも関わらず臨床症状は改善していない。これは初期分子病理変化を抑制することが治療の最重要課題であることを意味する。しかし、細胞機能障害からシナプス機能障害につながる分子機構、シナプス機能障害と細胞機能障害の量的・時間的關係、さらにシナプス機能障害を不可逆化し細

胞死過程を進行させる分子スイッチの実態については全く明らかではない。さらにシナプスの上位病変であるニューロサーキット障害の時空間的選択性の背景についても全く理解が進んでいない。そこで、このような疑問を解決することが治療への障壁を突破する上で不可欠と考え本領域を提案するに至った。

## 2. 研究の目的

本領域の学問的目的は、種々の変性疾患・発達障害性疾患において、それぞれの遺伝子異常が各種の細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、それがニューロサーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、各種脳疾患研究から得られた成果の比較統合から病態進行あるいは病変分布の相違を超えた共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ることにある。さらに、先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成についても解析を進める。技術面では、分子遺伝学、分子生物学、分子イメージング、細胞生物学、生理学、病理形態学、モデル動物解析を含む次世代型バイオテクノロジーを駆使して、多面的かつ階層的な解析を行い、さらにnon-coding RNA、エピゲノム、バイオインフォマティクス等の先端知見の統合を通じて、『変性疾患・発達障害性疾患における原因タンパクからシナプス・ニューロサーキット障害に至る分子過程』を明らかにする。

一方、研究領域コミュニティに対して下記の目的を設定した。すなわち、我が国の脳科学研究においては、優れた基礎研究者が多く存在し、そのポテンシャルは非常に高いことは明らかであるが、基礎研究者と疾患研究者との間には実質的なアイデア交換や共同研究という点では、十分な交流が行われてきたとは言いがたい。このため、特に総括班は、領域全体及び個々の班員に対して、研究活動そのものの評価・アドバイストともに、基礎研究者と臨床研究者の相互交流を積極的に支援する、同時に、領域の発展のために、先端的分分子イメージング装置の共同利用の提供、研究交流の場の提供、領域の研究成果の社会への発信、治療実現化の支援などおこなって、シナプス・ニューロサーキット病態解明のための研究領域を創成することを目指した。

本研究領域の特色は、5年間というスパンの中で融合の実現性が高く、しかも神経変性疾患・発達障害性疾患の中で重要度の極めて高いテーマ『シナプス・神経回路』にフォーカスした点である。さらに、神経変性疾患・発達障害性疾患研究者と基盤的技術(分子イメージング、幹細胞)の先端的研究者を計画研究班員として取り入れたことで、それぞれの疾患のシナプス機能と症状の相互関係に対して領域全体として取り組む環境を準備することができた。これによって、各班員の研究が順調に進めば、班会議などの情報共有の場を通じて班員同士の『相互乗り入れ』が自律的に生じることを期待した。分子イメージングは、いずれの疾患においても分子機能と最終アウトプットたる疾患症状を、マウスなどを用いて直接的に観察しうる。また、各種疾患由来のiPS細胞は、各研究者が得た実験結果について、モデル動物を超えたヒトレベルでの確認を可能にする。このような相乗効果は、新たなセレンディピティーを生むと

期待できる。そして、計画研究の進行と新規に募集する公募研究が相まって、シナプスを中心とする神経細胞機能障害と疾患症状の分子基盤(シナプス・サーキットパソロジー)をダイレクトかつ包括的に理解することが『研究領域として可能になる』と考えた。

### 3. 研究の方法

本研究領域の大きな目的は、シナプスあるいは神経回路の研究にいて、基礎研究者と病態研究者が共に研究を行うことのできるリサーチフィールドの創成にあり、これを如何に実現するかが研究を推進する上での第1のポイントであった。また、リサーチフィールドの将来を担うべき若手研究者の育成も第2のポイントである。さらに、領域に属する研究者が自由に使用できる研究基盤機器としての2光子顕微鏡観察およびiPS細胞技術の効率的な立ち上げが、第3のポイントである。また、採択時に指摘されたグリア研究者の不足と疾患対象の偏りが第4のポイントであった。

それぞれについて、これまで総括班が行った対応策と実効性について述べる。

1) 異分野の研究者が交わるリサーチフィールドを創成するために、班会議を毎年2回、国際シンポジウム3回、国内シンポジウムを4回、そして新技術講習会(2光子顕微鏡、iPS細胞技術)を8回、さらに領域活動全体をマネージするために総括班会議を14回行った。特に公募班員参加後の班会議においては、班員全員が研究背景と本領域研究での研究計画を発表し、さらにその後のニュースレター(No1, No2)にそれぞれ前期後期の班員が詳細な内容を記載することで、相互理解を深めた。班会議後の懇親会においても自発的な研究論議が長時間白熱していた。研究代表者も挨拶・メール連絡(延べ1000通を超える)など折に触れて共同研究の自発的な発生と進行を促すとともに、2年度には総括班経費を用いて班内共同研究を募集した。このような研究促進を受けて、多数の論文成果が共同研究の基に発表された。また、共同研究とならなくとも、各自の研究上で新たなアイデアにつながった。

2) フィールドを担う若手研究者の育成には、直接的には新技術講習会(2光子顕微鏡、iPS細胞技術)を8回行い、また包括脳夏のワークショップにおいて若手主催シンポジウムを平成22年度、23年度の2回行った。前者では、参加者のほとんどは各研究室の現場を担う若手研究者であり、新技術を生かした研究の可能性を実感してもらった。後者は、30歳代から40歳代前半の若手研究者がオーガナイザーとなり、発表者も大学院生から若手新進気鋭の研究者で構成され、活発な議論が行われた。このような試みを本領域の期間を超えて継続的に行うことができれば、シナプス病態研究者が増加し新たな領域の創成が期待できる。このような支援策あるいは本領域研究そのものに参加することが一つの要因となって、計画・公募研究代表者から東京大学、京都大学、大阪大学、宮崎大学、名古屋市立大学の教授(それぞれ1名)を輩出したことを初め、多数の研究代表者の研究室メンバーから若手研究者の昇進があった。

3) 班内技術支援として、以下のことを行った。2光子顕微鏡とiPS細胞技術は、現時点では神経科学、神経疾患研究の最先端技術であるが、多くの研究室ではこれを自由に扱うことはできない。本領域では、前者を実質的に共有化することで、領域育成を促すこと

を期待した。2光子顕微鏡は中核機関である東京医科歯科大学に設置し、ネットでの予約システムも作成し班員が簡便に使用できるようにした。また、iPS細胞技術も講習会を行って班員が自ら扱うことができるように指導するとともに、計画班員・井上との共同研究を促した。

4) 採択時のコメントについては、グリア研究者について、日本のグリア研究の中心的研究者である池中を公募班員として採用し、また、精神疾患研究では、森、小林を、発達障害では、定方、祖父江、内匠、松本、和田、山形、てんかんでは、深田、星野、さらにパーキンソン病では、高橋、今居、佐竹を公募班員として採択して、バランスのとれた精神・神経疾患研究領域を形成することができた。

また脳科学領域全体と本研究領域の連携を促進するために新学術領域『包括脳ネットワーク』と積極的に協力を行った。計画班員を中心に包括脳ネットワークの活動に参加して各種の業務を行ったことに加えて、基盤技術についても脳関連の新学術領域相互の乗り入れが出来るように協力した。さらに、特に脳基礎研究あるいは疾患研究を行っている他の新学術領域と、国際・国内シンポジウムを開催した。

### 4. 研究成果

研究領域の目的として以下の項目を設定した。

(目的1) 種々の変性疾患・発達障害性疾患において、それぞれの遺伝子異常が各種の細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、それがニューロサーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、各種脳疾患研究から得られた成果の比較統合から病態進行あるいは病変分布の相違を超えた共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ること。

(目的2) 先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成についても解析を進める。

(目的3) 技術面では、次世代型バイオテクノロジーを駆使して、多面的かつ階層的な解析を行い、さらにnon-coding RNA、エピゲノム、バイオインフォマティクス等の先端知見の統合を通じて、『変性疾患・発達障害性疾患における原因タンパクからシナプス・ニューロサーキット障害に至る分子過程』を明らかにする。

(目的4) 領域班員に対して、相互交流の助言を行い、先端的分分子イメージング装置の共同利用の提供、研究交流の場の提供、領域の研究成果の社会への発信、治療実現化の支援などを通じて、シナプス・ニューロサーキット病態解明のための研究領域を創成する。

それぞれの目的について、以下に記載する理由から、十分な目標達成ができたものと考えている。

#### 目的1については

まず種々の疾患における興奮性シナプス後部であるスパインについて、変性疾患、精神疾患、発達障害での形態変化について領域のコンセンサスを得ることができた。アルツハイマー病モデルマウスでは、記憶障害あるいはアミロイド沈着が生じる以前に、スパイン密度の低下が起きていること(岡澤グループ Hum Mol Genet 2014)、発症後の脊髄小脳失

調症1型モデルマウスにおいてはむしろ小脳分子層のスパイン過多が見られること(岡澤グループ EMBO Mol Med 2014)、PQBP1あるいはIL1RAPL1などの遺伝子異常による知的障害の場合はスパインが減少すること(岡澤グループ未発表、吉田グループ J Neurosci 2011, 2012, Sci Rep 2014)の情報を共有した。

次に、スパイン形態変化に至る分子過程として、局所のスパイン形成機序についてはLTPに伴って構成分子が順序だてて組み立てられる仕組みを明らかにし(林グループ Neuron 2014)、これに影響する細胞機能異常(病態)として、アルツハイマー病態におけるスパイン構成タンパク質の異常リン酸化(岡澤グループ Hum Mol Genet 2014)、変異アンドロゲン受容体によるCGRP1発現上昇に続くJNK活性化、アルツハイマー病iPS細胞由来の神経細胞内凝集とJNKを含むストレスキナーゼ亢進(井上グループ Cell Stem Cell 2013)、シナプス活動依存性に生じるneuroigin1の切断(岩坪グループ Neuron 2012)、など神経活動や細胞内リン酸化経路の異常な活性化が、疾患を超えて共通していることを確認できた。さらに、アミロイド細胞内凝集のみを示すOsaka変異APPにヒト野生型タウマウスを交配してできたマウスでは、タウリン酸化とシナプス消失が認められた(富山グループ、Acta Neuropathol 2014)。これらの結果は、領域代表者の2000年の報告(アルツハイマー病ヒト脳における細胞内アミロイド凝集とJNK活性化、岡澤グループ Mol Brain Res 2000)と同様な病態を示すものであり、異常興奮とリン酸化シグナルが変性疾患スパインパソロジーの共通経路のエフェクターステップ(最下部)であることを支持している。

また、発達障害の1型においては原因遺伝子産物IL1RAPL1がシナプスオーガナイザーとして働いていること(吉田グループ J Neurosci 2011)、同じくシナプスオルガナイザーLGI1/ADAM22/ADAM23系のLGI1に対する免疫応答が脳炎を起こすこと(深田グループ J Neurosci 2013, 2014)、同じファミリーLGI2の遺伝子変異がてんかんの原因となること(深田グループ PLoS Genet 2011, Nat Med 2015)を示した。これらはシナプスオルガナイザーの異常が、疾患の枠組みを超えて共通するフォーカスであることを示している。

一方、領域研究開始時に想定されていた変性疾患共通病態の中でのDNA損傷修復の重要性について、複数のポリグルタミン病(脊髄小脳失調症1型、脊髄小脳失調症7型、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病)の原因タンパク質が同じようにVCPと結合してDNA損傷修復機能を阻害すること(岡澤グループ Nature Commun 2013)、やはり脊髄小脳失調症1型とハンチントン病の原因タンパク質に結合するHMGB1が、疾患タンパク質の結合により阻害を受けてミトコンドリアDNA損傷修復機能が低下すること(岡澤グループ EMBO Mol Med 2014)などで、より確実なファクトとすることができた。神経活動がDNA損傷を引き起こすことは、領域研究進行中に米国のMucke教授グループから報告されたが(Nature Neurosci 2013)、本領域研究は、過剰な神経活動、細胞内ストレス、DNA損傷、シナプス機能変化の病態ドメインの緊密な関係を示すことができた。

さらに、変性疾患の中で、脊髄小脳失調症2型の原因タンパク質Ataxin-2はmRNAの非

翻訳領域に結合してmRNAの安定性にかかわるタンパク質であったが(河原グループ Mol Cell 2014)、同じく、脊髄小脳失調症1型のAtaxin-1に結合することが知られているPQBP1はhnRNAからのスプライシングを制御することを明らかにした(岡澤グループ、Mol Psychiatry 2014)。前頭側頭葉変性症の原因タンパク質のTDP43もRNA安定化に関わるタンパク質であり、これらのRNA制御は変性疾患の種類を超えた共通病態として重要であり、DNA損傷と転写などの関連性も含めて遺伝子発現と変性疾患の共通病態のさらなる解明は今後の課題として重要である。

個別病態については、前頭側頭葉変性症/ALSの凝集タンパク質として知られるTDP43の断片化と下流病態である細胞死の関係性については、クリアランス過程であり細胞にとってprotectiveに働くという結果(河原グループ Nat Commun 2015)と、TDP43のCalpainによる分解が細胞にとってtoxicに働くという結果(郭グループ Nat Commun 2012)があり、一致を見ない部分もあり詳細な検討がさらに必要と考えられた。形態学的解析からヒト孤発性ALSにおいてTDP43の作るnuclear bodyの縮小が認められ、RNA代謝のLoss of functionを支持する結果であった。これらの変性疾患病態ドメインでは、アミロイドベータの蓄積過程とパラレルに考えることで、共通病態の他のドメインとの関連性が得られる可能性が高い。また、筋無力症に関連して、受容体キナーゼMuSKがAgrin-Dock7を介して神経筋接合部を制御されることを示した(山梨グループ PNAS 2014)。

これらの病態に関する研究成果から、治療に向けた新しい戦略も多数生まれた。

ポリグルタミン病におけるHMGB1のDNA損傷修復への関与の研究成果から、領域代表・岡澤はHMGB1-AAVをSCA1モデルマウスに投与し症状の改善を確認した(EMBO Mol Med 2014)。PQBP1遺伝子変異による小頭症のモデルマウスの作成と解析から、領域代表・岡澤は胎児期のPQBP1-cKOマウスにPQBP1-AAVに投与することで脳サイズの回復を確認した(Mol Psychiatry 2014)。また、神経筋接合部の制御に関する知見から、Dok7を用いた神経筋接合部の実験的治療を開発した(山梨グループ Science 2014)。他にも精神・神経疾患と発達障害の治療に向けたシーズが数多く開発された。

## 目的2については

シナプス分子の先端的イメージングについて、計画班員・林がLTPの際のシナプス分子の順序だった増加(林グループ Neuron 2014)に加え、CaMKII活性化の可視化(林グループ PNAS 2011)を実現した。加えて、公募班員として4年間参画した平野はシナプス後部分子の1分子イメージングを開発した。iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程については、計画班員・井上が、iPS細胞を用いてAD病態ではアミロイドオリゴマーが酸化ストレスと小胞体ストレス変化を起こしていることを示し、さらにこれらの抑制にDHAが有効であることを示した(Cell Stem Cell 2013)、公募班員・岡田誠司が、脊髄損傷モデルに移植した神経幹細胞と移植部位の環境について研究し、公募班員・岡田洋平も、

iPS細胞は、10-30年の経過に亘るヒト変性疾患の病態進展のモデルとしては、非

常に短い時間の変化を観察しているために正しく病態を反映しているかという批判があるが、ヒト神経細胞を直接的に扱えること、あるいは、発生終了後のヒト乳児・小児期に対応するモデルとしては価値があることでは高い価値を持っており、iPS 細胞の活用方法についての検討は今後の領域発展の上で重要なポイントとなるものと考えている。

#### 目的3については

研究代表者・岡澤グループが、アルツハイマー病モデルマウスおよびヒト患者の脳サンプルにおける網羅的リン酸化タンパク質プロテオーム解析を行い、スーパーコンピュータを用いて変化したタンパク質をタンパク質間相互作用データベースに重ねてリン酸化シグナルネットワークを作成し、さらに4種類のアルツハイマー病モデルマウスにおいて時系列(1、3、6ヶ月齢)でのリン酸化シグナルネットワークを検証した。その結果、極めて少数の分子(17個)のリン酸化が共通して変化していること、アミロイド凝集以前に既に MARCKS, Marcks11 のリン酸化が始まっていることを明らかにした(Hum Mol Genet 2014)。同様な解析は他の変性性認知症でも検討を行っており、新たな方法論として確立することができた。

#### 目的4については

総括班を中心に、基礎研究者と臨床研究者の相互交流の促進に努めた。また、A03 では、計画班員・林、計画班員・井上および領域代表者・岡澤が中心となって、2光子顕微鏡とiPS細胞の技術について、前期(23-24年度)及び後期(25-26年度)の班員と参加研究者を対象に、8回の講習会を開催して普及・連携に努めた(図2)。2光子顕微鏡については、計画班員・林と領域代表・岡澤がそれぞれ開発と一般化されたレベルの技術について別日時に講習会を計6回行った。iPS細胞講習会については、計画班員・井上計2回行った。これらの活動も、研究期間内の新たな共同研究のスタートにつながった。

その結果、『研究組織と各研究項目の連携状況』に記載したように、班員間で極めて活発な相互連携が行われ、その数は47件に上る。同じく前述したように多数の共著論文として共同研究の成果が実っている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

日本学術振興会の指示にしたがって、総括班代表者の業績のみを示す。

[雑誌論文] (計23件)

1. Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frints, S.G., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, S., Kawachi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, E.E., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, V.M. and Okazawa, H. (2014) In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry*. 20:459-71. (査読有)  
doi: 10.1038/mp.2014.69.

2. Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Chen, X., Homma, H., Sasabe, T., Shimizu, J., Shimizu, S., Tamura, T., Muramatsu, S.I. and Okazawa, H. (2014) HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med*. 7, 78-101. (査読有)  
doi: 10.15252/emmm.201404392.

3. Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S. and Okazawa, H. (2014) Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet*. 24, 540-558. (査読有)  
doi: 10.1093/hmg/ddu475.

4. Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y. and Okazawa, H. (2014) Mutations in the *PQBPI* gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD. *Nature Commun*. 5:3822. (査読有)  
doi:10.1038/ncomms4822.

5. Ikeuchi, Y., de la Torre-Ubieta, Y., Matsuda, T., Steen, H., Okazawa, H., and Bonni, A. (2013) The XLID protein PQBP1 and the GTPase Dynamin 2 define a signaling link that orchestrates ciliary morphogenesis in postmitotic neurons. *Cell Rep*. 4, 879-889. (査読有)  
doi: 10.1016/j.celrep.2013.07.042.

6. Barclay, S.S., Tamura, T., Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Shimamura, T., Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Imoto, S., Miyano, S. and Okazawa, H. (2013) Systems biology analysis of *Drosophila* in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1. *Hum Mol Genet*. 23, 1345-64. (査読有)  
doi: 10.1093/hmg/ddt524.

7. Fujita, K., Nakamura, Y., Oka, T., Ito, H., Tamura, T., Tagawa, K., Sasabe, T., Katsuta, A., Motoki, K., Shiwaku, H., Sone, M., Yoshida, C., Katsuno, M., Eishi, Y., Murata, M., Taylor, J.P., Wanker, E.E., Kono, K., Tashiro, S., Sobue, G., La, Spada, A.R., and Okazawa, H. (2013) A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA damage repair in multiple polyglutamine diseases. *Nature Commun*. 4:1816. (査読有)  
doi: 10.1038/ncomms2828.

8. Tamura, T., Sone, M., Nakamura, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S. and Okazawa, H. (2012) A restricted level of PQBP1 is needed for the best longevity of *Drosophila*. *Neurobiology of Aging*. 34:356.e11-20. (査読有)  
doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.015.

9. Nakamura, Y., Tagawa, K., Oka, T., Sasabe, T., Ito, H., Shiwaku, H., La Spada, A.R. and Okazawa, H. (2012) Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Hum Mol Genet.* 21, 1099-1110. (査読有)  
doi: 10.1093/hmg/ddr539.

10. Shiwaku, H., Yoshimura, N., Tamura, T., Sone, M., Ogishima, S., Watase, K., Tagawa, K. and Okazawa, H. (2010) Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. *EMBO J.* 29, 2446-2460. (査読有)  
doi: 10.1038/emboj.2010.116.

[学会発表] (計 125 件)

1. Okazawa, H., “DNA damage repair and neurodegenerative diseases”, The 37th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Symposium for Regeneration of Genome, Pacifico Yokohama (Yokohama), 2014.11.25 (Symposia)

2. Okazawa, H., “Morphological and molecular changes of synaptic spines in mouse models of PQBP1-linked intellectual disability” The 16<sup>th</sup> International Workshop on Fragile X, Novotel Barossa Valley Resort (Barossa, Australia), 2013.9.17-20 (Symposia)

[図書] (計 21 件)

1. Shiwaku, H. & Okazawa, H. (2015) Impaired DNA Damage Repair as a Common Feature of Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders Current Molecular Medicine. 15 (2): pp. 119-128(10)

2. Enokido, Y., Okazawa, H. (2011). DNA Repair in the Nervous System: A New Research for Neurological Disorders. in DNA Repair: New Research edited by Kimura, S. and Shimizu, S. Nova Science. (ISBN: 978-1-62100-756-2)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

①名称: 脊髄小脳変性症を予防又は治療するための薬剤

発明者: 岡澤均

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-214155, PCT/JP2014/077258

出願年月日: 2013/10/11, 2014/10/10

国内外の別: 国内, PCT

②名称: アルツハイマー病の診断方法、診断薬、治療薬及びこれら薬剤のスクリーニング方法

発明者: 岡澤均

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-272189, PCT/JP2014/084424

出願年月日: 2013/12/27, 2014/12/25

国内外の別: 国内, PCT

③名称: 神経幹細胞の増殖の促進に用いられる薬剤、神経幹細胞の減少に関連する疾患の予防又は治療に用いられる薬剤、シナプス後部形成の促進に用いられる薬剤、シナプス後部形成の減少に関連する疾患の予防又は治療に用いられる薬剤、及びスクリーニング方法

発明者: 岡澤均

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特願 2014-136979

出願年月日: 2014/7/2

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 3 件)

①名称: 新規タンパク質及びそれを利用したポリグルタミン病等の神経変性疾患の予防

発明者: 岡澤均

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特許第 5103615 号, US7951928, EP1878793

出願年月日: 2004/11/18

取得年月日: 2012/10/12, 2011/5/31, 2011/8/24

国内外の別: 国内、米国、欧州

②名称: ポリグルタミン病の予防・治療剤

発明者: 岡澤均

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特許第 4982739 号, US7822975, EP2039367

出願年月日: 2006/6/1

取得年月日: 2012/5/11, 2010/11/16, 2011/4/27

国内外の別: 国内、米国、欧州

③名称: 精神発達遅滞の非ヒトモデル動物及び精神発達遅滞の症状を改善する活性を有する物質をスクリーニングする方法

発明者: 岡澤均

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特許第 5066710

出願年月日: 2007/1/25

取得年月日: 2012/8/24

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/mri/shingakuju/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡澤 均 (OKAZAWA Hitoshi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号: 50261996

(2) 研究分担者

貫名 信行 (NUKINA, Nobuyuki)

理化学研究所・脳科学研究センター・グループリーダー

研究者番号: 10134595

岩坪 威 (IWATSUBO, Takeshi)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 50223409