

領域略称名：シナプス病態
領域番号：3201

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」

(領域設定期間)
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授・岡澤 均

目次

研究領域の目的および概要.....	1
研究の進展状況.....	2
研究を推進する上での問題点と今後の対応策.....	4
主な研究成果(発明および特許を含む).....	5
研究成果の公表の状況.....	13
(1)主な論文等一覧.....	13
(2)ホームページについて.....	19
(3)公開発表について.....	19
(4)国民との科学技術対話について.....	27
研究組織と各研究項目の連携状況.....	29
今後の研究領域の推進方策.....	33
総括班評価者による評価の状況.....	34

研究領域の目的および概要

神経変性疾患研究においては、遺伝子変異から、タンパク構造異常、タンパク凝集、細胞機能障害、細胞死に至る変性の筋が明らかになって来た。しかし、神経変性研究100年来の問いである『系統変性』すなわちニューロサーキット特異的病変の原因については全く明らかになっていない。さらに、変性疾患研究は治療開発の時代に突入したが、進行期には変性タンパクを除去しても症状は十分に改善しないことが明らかになり、シナプス初期病変の重要性が注目されている。一方、発達障害においても、細胞機能障害からシナプス異常に至る分子病態プロセスは、症状進行の時間軸は異なるものの、変性疾患と共通する点が多いことが明らかになりつつある。さらには、精神疾患においても脳の各部位でのトランスミッターやシナプスの異常と表現型の関連が示唆されている。

このような背景を踏まえ、種々の変性疾患・発達障害性疾患・精神疾患において、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、サーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、各種疾患から得られた成果の比較統合から病態の相違と共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探る。さらに、先端的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解析を進める。

本領域の目的とする研究は、脳神経疾患研究において従来行われて来た、タンパク凝集あるいは細胞死を対象とする研究ではない。また、正常シナプス解析を基盤とするシナプスバリオロジーとも異なるものである。疾患そのもののシナプス・サーキット変調を、次世代型先端技術を駆使して様々な角度から解析することで、シナプス・サーキットパソロジーを切り開くことができる。翻ってシナプスの正常機能についても新たなブレークスルーをもたらす可能性を含み、本提案の成果は我が国の脳神経疾患研究全体の学術水準の向上に必ずつながるものとする。本領域に参画する領域代表者・計画研究代表者は特定領域病態脳などの支援を受けて、前述の変性の筋を明らかにした。この成果を分子イメージング、幹細胞の先端技術研究者とともに、新たな脳疾患コンセプトへ止揚する。

研究の進展状況

本領域研究は、新しいイメージング技術、iPS 細胞技術などを用いて、シナプスレベルあるいはサーキットレベルでの新たな切り口で脳神経疾患の病態解明を行い、このような観点での研究を進める若手研究者を育成し、新たな研究領域を形成することを目的としている。これまでに、2光子顕微鏡で脳疾患モデルマウスの神経細胞を生きた状態で観察することが可能になり、公募班員との共同研究4件を含め、発達障害と変性疾患の遺伝子組み換えモデルマウスの解析が多数進行中である。iPS 細胞についてもアルツハイマー病患者からの細胞株を樹立した。また、CamKII 活性を *in vivo* 観察する新規技術も確立した。これらの技術革新は、多くの班員の研究に提供される予定である。変性病態とシナプス分子の関係についても、アミロイド産生に関わる細胞膜上の酵素 ADAM10 が neuroligin1 を切断することなど新たな知見が得られている。サーキット特異的なマーカータンパク質発現系も開発が進行しており、運動ニューロン変性に関わる新たな分子機構が明らかになった。さらに、採択時に指摘のあったグリア細胞機能障害と脳疾患の関連についても、バグマングリアの変性に関わる新規分子 Mxer の発見、グリア細胞と軸索再生をつなぐ新たな分子的基盤の発見など重要な成果を得ることが出来た。このような多くの成果は、282報の国際論文となり、total IF は1430を上回る。このうち、13件はプレスリリースされ68件のマスコミ発表につながった。また、国際特許取得4件ならびに多数の特許申請につながっている。また、領域形成については、25件の共同研究が進行中であり、領域全体で16名の若手研究者の昇進があり、22件の若手研究者の受賞があった。これらのことから、本領域研究は順調に進行していると考えられる。

以下に、計画班員を中心とした研究の進展状況について述べる。公募班員の成果は『主な研究成果』の項目で述べる。またと領域全体の育成状況については、『主な研究成果』『研究組織と各研究項目の連携状況』の項目に記載する。

岡澤 (A01) は、計画研究において、ウィルスベクターなどによりシナプス分子及び疾患原因遺伝子をマウス個体 (*in vivo*) あるいは培養下 (*in vitro*) で神経細胞に発現させ、その時空間的变化を2光子顕微鏡および蛍光顕微鏡ライブイメージングを用いて観察し、発達障害性疾患ならびに神経変性疾患における疾患タンパクとシナプスタンパク質のダイナミックな病態因果関係を捉えることを目的としている。この目的にそって、ハンチントン病ハンチンチン、脊髄小脳変性症1型アタキシン1、脊髄小脳変性症7型アタキシン7、球脊髄性筋萎縮症アンドロジェンレセプター、精神遅滞・小頭症 PQBP1 などの lentivirus ベクター、AAV9 ベクターを作製した。また、2光子顕微鏡により、生きたマウスの大脳皮質および小脳皮質に発現させた蛍光タンパクを観察することに成功した。この結果、発達障害の遺伝子変異を伴うマウスおよび神経変性疾患の遺伝子変異を持つマウスの神経細胞のシナプスダイナミクスを生きた状態で観察することが可能になった。また、疾患遺伝子などの外的発現による神経細胞の急性変化を捉えることも可能になった。現在、Fragile-X, PQBP1, PS1, APP, VCP などの遺伝子変異を持つモデルマウスの解析が進行中であり、さらに前頭側頭葉変性症のマウスについても今後解析を行う予定である。

これに関連して、従来クロマチンリモデリング複合体の構成要素と考えられて来たアタキシン7が、実際には細胞質と核をダイナミックに行き来して細胞質の微小管安定化に寄与していることを発見した。また、新規分子マクセルのバグマングリア細胞での発現が変異アタキシン1によって低下し、バグマングリアのプルキンエ細胞に対する保護機能障害につながっていることを明らかにした。

岩坪 (A01) は、計画研究「シナプスを標的とするアルツハイマー病の病態解明と治療」では、シナプスを標的とし、アルツハイマー病アミロイドβ (Aβ) などの病態関連タンパク質が神経活動依存性に産生・分泌される過程を、最新技法を駆使して解明することを第一義的目標と設定した。脳マイクロダイアリシス法による脳内分泌Aβ測定系を確立し、optogeneticsによる神経活動制御を目的とし、チャンネルドブシンの神経細胞発現に成功した。現在両手法を組み合わせ、嗅内皮質光刺激による海馬Aβ分泌モニター系の確立が進捗している。またAβ産生酵素であるγセクレターゼ、ならびにAβ前駆体APPの切断酵素であるADAM10が、シナプス分子neuroligin1を神経活動依存的に切断し、シナプス形成に関わることを明らかにした。

貫名 (A02) は、下記の2点を目的として以下の進捗状況にある。

- 1) 選択的ニューロン病態解析法の確立：この解析のために beta4 promoter-Venus マ

ウスを作製した。このマウスはハンチントン病において変性の強い線条体中型有棘神経細胞に蛍光を発することを確認し、そのセルソーターによる分離条件を検討した。ハンチントン病モデルマウスと掛け合わせ、これまで知られている遺伝子異常が分離細胞レベルで確認できることをQT-PCRによって確認した。その後RNAのqualityおよび採取細胞数が遺伝子発現解析に十分になる条件検討を行い、現在遺伝子解析を行っている段階である。2)ハンチントン病において早期に遺伝子発現低下が起こる sodium channel beta4 subunit 遺伝子にCherryを挿入したマウスを作製した。当初の目的はCherryの蛍光を用いたセルソーターによる細胞分離であったが、蛍光が弱く、この解析には向かないことがわかった。一方この遺伝子挿入によりbeta4 subunitがノックアウトされるため、これをコントロールとしてbeta4 subunitの分布を解析した。その結果beta4 subunitは線条体以外ではランビエ絞輪に存在するが線条体投射線維においては軸索を全般的に染めることが判明した。現在この分布は線条体投射線維が無髄線維であることによると考え解析を進めている。従来着目されていなかったこの線条体投射線維の特殊性は線条体中型有棘細胞の疾患感受性に関与する可能性がある(たとえば多発性硬化症非感受性など)。また作製したbeta4特異抗体はこの系の特異マーカーになることが期待され、新たなサーキット解析ツールが得られたと考えている。

勝野(A02)は、計画研究において、成人発症の運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)および球脊髄性筋萎縮症(SBMA)に共通する運動ニューロンの選択的変性の分子メカニズムを明らかにし、運動ニューロンの機能回復を目的とした分子標的治療法を開発することを目的としている。これまでの研究により、TGF-betaシグナルの異常が運動ニューロンを惹起することを明らかにし、さらにその分子病態においてサイクリン依存性キナーゼの活性化を介した細胞周期異常が重要な役割を果たしていることを明らかにしつつある。また、ALSとSBMAに共通する分子メカニズムとして、dynactin 1の発現低下に伴うオートファゴソームの輸送異常やCGRP1の発現亢進によるJNK経路の活性化などについても研究を進めており、これらの分子異常を標的とする治療法を線虫・マウスモデルを用いて開発中である。さらに、球脊髄性筋萎縮症に対してmiRNAを用いた治療実験を行い、これに成功した。

林は、脳深部に存在する神経細胞の可塑性のイメージングによる解析を計画研究の目的としている。今回、視覚野でのシナプス可塑性に伴い生じる分子の活性をFRETで観察する事に成功した。この目的のため、以前我々が開発したCaMKII FRETセンサーCamuiをウイルスベクターを用い、フェレットに発現させた。内因性イメージングにより視覚野の領域(閉眼側か開眼側か)を決定し、その領域にあるニューロンの樹状突起棘のCaMKII活性を単眼遮蔽の前後で測定した。すると、開眼側では変化がないものの、閉眼側ではむしろ活性が上昇した。これは視覚入力が無くなった事と一見、矛盾するが、おそらくhomeostatic plasticityによって可塑性が起こっているものと考えられる。また、海馬神経細胞の活動をカルシウムで捉える事にも成功しており、今後、その生理的、病理的条件下での観察も行なっていく。

井上は、上位運動ニューロンのマーカーであるFezl遺伝子をレポーター遺伝子としてEGFPを導入したコントロールヒトiPS細胞を作製した。この細胞を用いて、大脳皮質神経細胞への分化誘導を行い、in vitroにおけるFezl遺伝子の発現時期についての経時的検討を行った。また、EGFP発現細胞のFACSによる純化・収集、マイクロアレイ遺伝子発現解析を行い、Fezl発現神経細胞ではprojection neuronに特徴的な遺伝子群の発現が上昇していることを同定した(2012年3月解析終了予定)。

現在、(1) in vitro およびin vivoで上位運動ニューロン・下位運動ニューロンの神経回路再現実験施行中(2012年前半期終了予定)、(2) Fezlレポーター発現遺伝性ALS iPS細胞樹立中および神経回路解析予定(2012年後半期終了予定)、(3)ヒトiPS細胞由来Fezl promoter-GFPもしくはEF1 promoter-GFP(恒常的発現)発現終脳神経細胞移植後免疫不全マウス大脳皮質での移植細胞/宿主神経ネットワークとの機能的インタラクション解析(二光子顕微鏡とCaイメージング)を準備中である。

以上、計画研究は順調に進捗している。

研究を推進する上での問題点と今後の対応策

前項目に記載したように、申請時の学術研究としての目的にそった進捗が見られ、この後の項目『主な研究成果(図、表付き)』で記載する具体的成果が上がってきている。これらは量的にも質的にも高いレベルにあると認識している。一方で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おいて、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のポイントである。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。それぞれについて、**これまで総括班を中心にとった施策と実効性、および今後の対策について述べる。**

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3回、国際シンポジウム2回、そして新技術講習会(2光子顕微鏡、iPS 細胞技術)を5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8回行った。特に公募班員参加後の第2回班会議において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により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500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、現在26件の班員間共同研究が進行中である。その一部は、既にPLoS ONE, PLoS Genetなどの論文として発表され、今後も共同研究に基づく共著論文が増加することが期待できる。

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5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。これらの若手研究者振興施策に対応して、2年間で班員の研究室から、3名が外部の大学教授、1名が外部の大学准教授、1名が内部の准教授、1名が内部の講師、9名が内外の助教(もしくは特任助教)に昇進している。

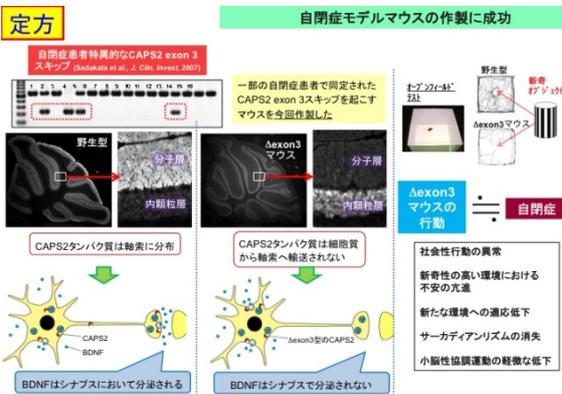
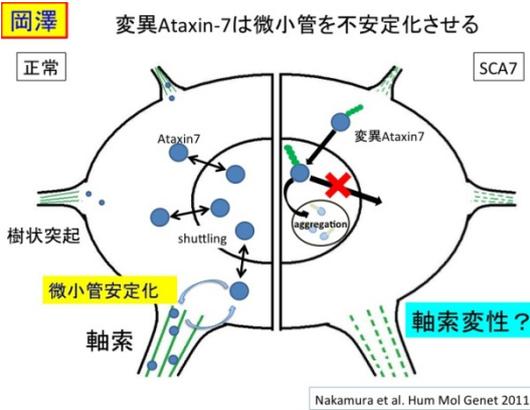
3) 班内技術支援として、以下のことを行った。2光子顕微鏡とiPS細胞技術は、現時点では神経科学、神経疾患研究の最先端技術であるが、多くの研究室ではこれを自由に扱うことはできない。本領域では、前者を実質的に共有化することで、領域育成を促すことを期待している。2光子顕微鏡は中核機関である東京医科歯科大学に設置している。ネットでの予約システムも作成し班員が簡便に使用できるようにした。交通の利便性も良い要素と考える。技術的に国際的に先行している林グループから岡澤グループに技術移転を行い、平成23年1月から稼働した顕微鏡を1年間で立ち上げ生きたマウス個体で *in vivo* imaging が可能になっている。これを用いた共同研究が3件(郭-岡澤; 西頭-岡澤; 井上-岡澤)進行中である。一方、iPS研究に置いても2件(山本-井上、井上-岡澤)が進行中である。

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ている。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提案を行っている。また、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ている。さらに、特に脳疾患研究を行っている高橋良輔班、笠井清澄班とは国際シンポジウムを2012年『包括脳 夏のワークショップ』において開催するなど緊密な連携を取っている。

主な研究成果(発明および特許を含む)

A01: シナプスパノロジー

1) 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の解明: 脊髄小脳変性症原因タンパク Ataxin-7 が軸索の微小管安定化に関与することを発見した(Hum Mol Genet 2011)。パーキンソン病 PINK1 のミトコンドリア輸送制御機能を発見した(PLoS Genet 2012)。発達障害原因タンパク CAPS2 は神経栄養因子 BDNF の分泌を促進していることを発見した(PNAS 2011)。

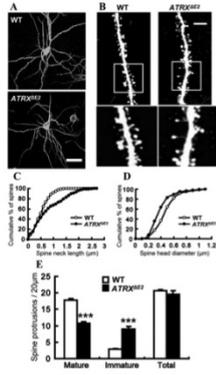


2) シナプス障害の実態の解明: メジャーな発達障害である PQBP1 変異においてシナプスの NMDA 受容体サブユニット蛋白低下が学習障害の原因であることを解明した(J Neurosci 2010)。メジャーな発達障害である ATRX 変異においてシナプスのスパイン形態異常が起きることを発見した(J Neurosci 2011)。LIG1 変異による、てんかん発症メカニズムを解明(PLoS Genet 2011)。バークマングリアを介した興奮性アミノ酸からのシナプス保護に働く新規分子 Maxer が脊髄小脳変性症でプルキンエ細胞を保護していることを発見した(EMBO J 2010)。

塩田

ヒト精神疾患原因遺伝子である *ATRX* の変異マウスにおいて、認知機能障害が見られること、及び内側前頭前野領域の樹状突起スパインに形態異常が見られることを見出した。さらに、樹状突起スパイン形態異常の細胞内メカニズムとして、記憶関連分子であるカルシウム・カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMKII) のスパインヘッドにおける異常な活性化が関与することを明らかにした。

右図 A には野生型マウス (WT) と *ATRX* 変異マウス (*ATRX^{ΔE2}*) における内側前頭前野領域の神経細胞を示した。樹状突起の伸展には有意な変化は見られなかった。しかしながら、右図 B で示すように、*ATRX^{ΔE2}* の樹状突起にはヘッドが小さく、ネックの細い異常な形態のスパインが数多く見られた。統計的にも *ATRX^{ΔE2}* において異常な形態のスパインが有意に増加していた (右図 C-E)。

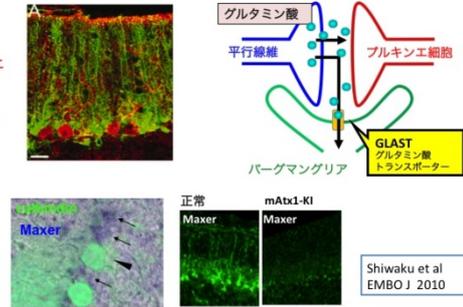


Shioda et al., J Neurosci. 31, 346-358. (2011)

岡澤

SCA1: Maxerの減少のために神経細胞保護のバグマンングリアの機能障害がおこる

プルキンエ細胞
バグマンングリア

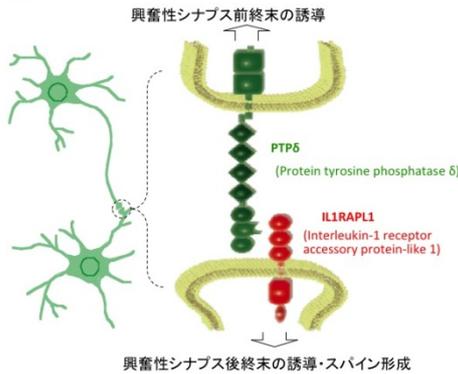


Shiwaku et al EMBO J 2010

3) シナプス機能障害と細胞機能障害の量的・時間的解明: 統合失調症原因遺伝子 DISC1 欠損によるモデルマウスを作成した (Hum Mol Genet 2011)。 知的障害・自閉症のモデルとして、シナプス形成タンパク IL1RAPL1 ノックアウトマウスを作成し、IL1RAPL1 が PTPdelta を介してシナプス形成を調節していることを解明した (J Neurosci 2011)。

吉田

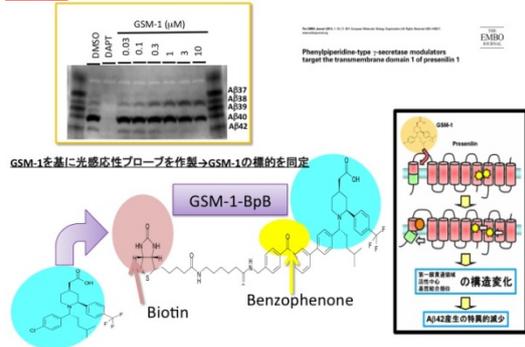
知的障害・自閉症関連分子IL1RAPL1はPTP6を介してシナプス形成を調節



4) シナプス機能障害から細胞死に進める分子機能の解明: 神経細胞保護に脱ユビキチン化酵素の多型が関与することを示した (Hum Mol Genet 2011)。 シナプスの膜輸送を担う synaptotagmin の1種である Syt14 の遺伝子変異が常染色体劣性脊髄小脳変性症の1型の原因であることを発見した (Am J Hum Genet 2011)。

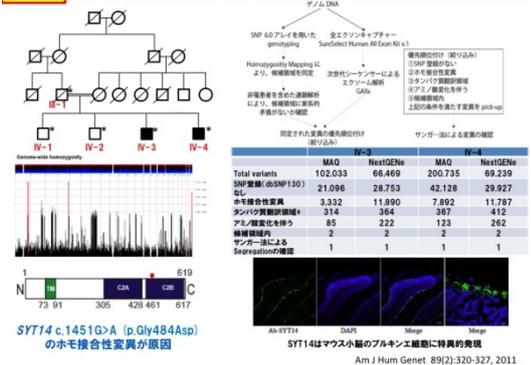
岩坪

γセクレターゼ修飾薬の標的分子と結合領域を同定



松本

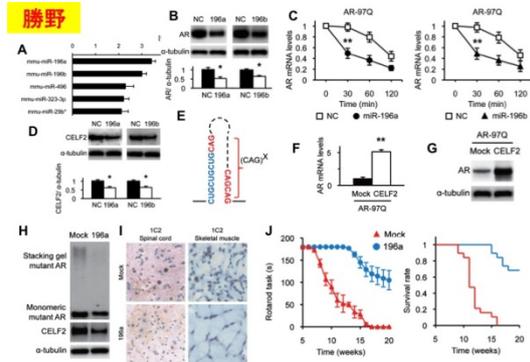
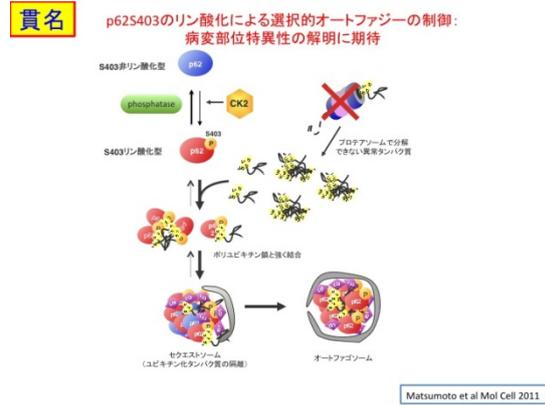
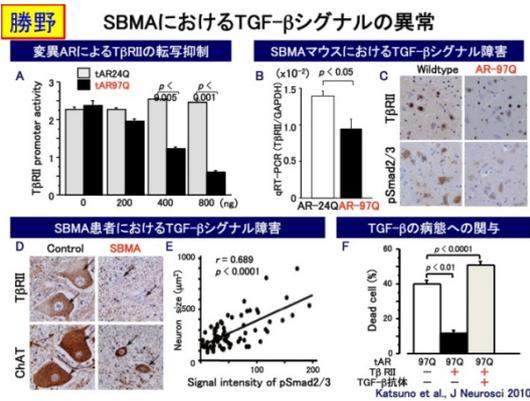
常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の新規遺伝子



A02: サークットパソロジー

1) ニューロサーキット(神経回路)選択的障害を引き起こす分子機構の解明

球脊髄性筋萎縮症のモデルマウスにおいて運動ニューロン特異的に TGF-beta 受容体に変化することを発見した(J Neurosci 2010)。コカインによって大脳基底核特異的な ephrin-Eph 変化がおこることを発見した(PNAS 2011)。選択的オートファジー制御分子 p62 の新たなリン酸部位によるオートファジー調節の解明した(Mol Cell 2011)。霊長類の TDP43 過剰発現による運動ニューロン疾患モデルの開発した(Brain 2012)。

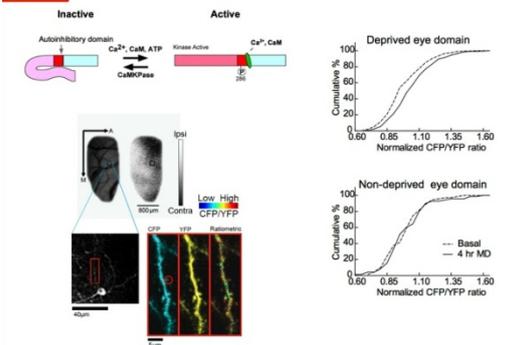


A03: 新技術

1) A01, A02 を支える分子イメージング研究

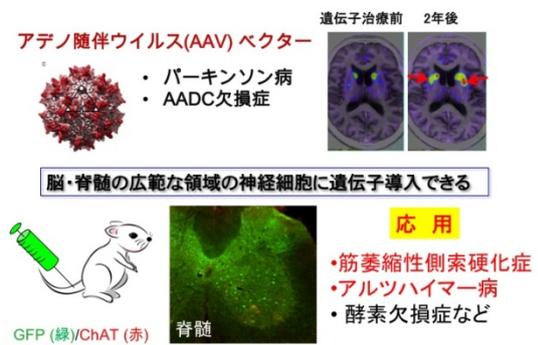
生きた動物個体での樹上突起での生化学変化の観察に成功した(PNAS 2011)。RNAを簡便に可視化する方法を開発した(RNA 2011)。AAVベクター血管内投与によるin vivo神経細胞遺伝子導入に成功した(投稿準備中)。また、勝野グループとの共同研究により、miRNA-AAVを用いた球脊髄性筋萎縮症モデルマウスの治療実験に成功した(Nat Med 2012)。

林 生きた動物個体の樹状突起での生化学的变化の観察



村松

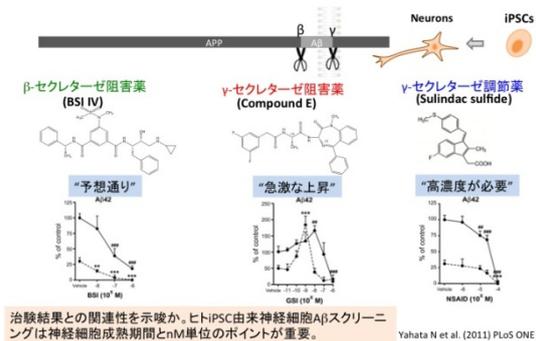
血管内投与型AAVベクターの開発



2) A01, A02 を支える幹細胞研究

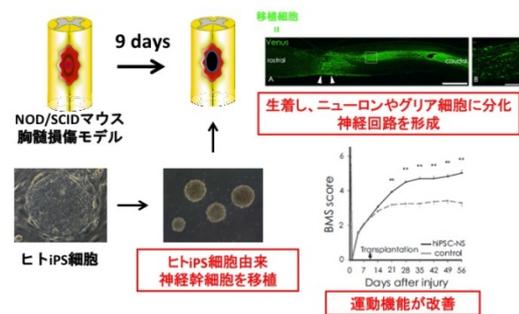
ヒト iPS 細胞由来の脳神経細胞による薬剤スクリーニング系を確立した(PLoS ONE 2011)。
 霊長類脊髄損傷モデルへのヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞の移植で治療に成功した(PNAS 2011)。

井上 ヒトiPS細胞由来脳神経細胞によるβおよびγ-secretase 阻害剤・調節薬のAmyloidβ産生抑制効果の検証



治験結果との関連性を示唆か、ヒトiPSC由来神経細胞Aβスクリーニングは神経細胞成熟期間とnM単位のポイントが重要。 Yahata N et al. (2011) PLoS ONE

岡田 ヒトiPS細胞由来神経幹細胞の脊髄損傷モデルへの移植



(Nori and Okada et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011)

さらに、出口に直結する(患者の治療などに資する)研究としては以下のものがあり、その中で特許認可あるいは特許申請に至っているものが15件ある。

出口(治療)に直結する成果(1)

- ・**岡澤**: Ku70 補充はハンチントン病マウス・ショウジョウバエの治療に有効 (PNAS 2011 総説で紹介、バイオマーカーにも直結、**国際特許認可**)
- ・**岩坪**: γ セクレターゼモジュレーター薬(抗アルツハイマー病薬)の作動機構と標的を解明 (EMBO J 2011 巻頭解説で紹介)
- ・**祖父江**: 多価不飽和脂肪酸によるスパイン可塑性の活性化はうつ病・アルツハイマー病などスパイン脆弱性と関連する精神・神経疾患開明の分子基盤と治療法開発が期待される(投稿準備中)
- ・**白根**: 遺伝性痙性対麻痺の原因分子が複合体として存在し、相互作用によって神経細胞内小胞輸送を制御していることが解明された。(Mol Biol Cell, 2011)
- ・**松本**: 特願 2011-136277・松本直通／土井宏・常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法・横浜市立大学・平成 23 年 6 月 20 日
- ・**山形**: てんかん発作による神経細胞死が COX-2 阻害薬や mPGES-1 遺伝子欠損によって軽減されることをマウスで証明(COX-2 阻害薬は既に慢性関節リウマチ治療薬として用いられている)
- ・**和田**: UCH-L1 の細胞外放出を発見。細胞外 UCH-L1 の測定はバイオマーカーとして有用である可能性がある。
- ・**勝野**: TGF-beta シグナルの活性化は SBMA の治療に有効(培養細胞)
- ・**西頭**: 変異型 SOD1 特異的抗体 MS785 は、世界で初めての ALS 病態分子メカニズムに基づくバイオマーカーとなる可能性を有する。また、同抗体を単鎖型抗体化することで、ALS 抗体治療法の確立を目指している。**(国際特許申請中)**
- ・**定方**: CAPS2 exon 3 スキップマウスは自閉症モデルマウスとして有用であり、ドラッグスクリーニング等に有効
- ・**山下**: RGM は多発性硬化症の新たな分子標的となるか? (Nat Rev

Drug Discovery 2011 で紹介)

・村松・岩田: 血管内投与型 AAV ベクターによりアルツハイマー病モデルマウスの遺伝子治療に成功

・岡田: ヒト iPS 細胞から神経幹細胞の移植により、脊髄損傷モデルマウスの運動機能が改善 (PNAS 2011、中枢神経再生医療の先駆け、**国際特許出願中**)

・岡澤: 精神遅滞のモデルマウスとモデルショウジョウバエの両者で HDAC 阻害剤が有効であることを証明

出口(治療)に直結する成果(2)ー特許

<国際特許>

特許取得

- Prophylactic/Therapeutic Agent for Neurodegenerative Disease

発明者: Hitoshi Okazawa

出願人: National Corporation Tokyo Medical and Dental University

国際出願日: 2007年4月24日

出願番号: 12/313,837

登録日: 2010年11月16日

登録番号: 7833975(US Patent and Trade Office)

- Prophylactic/Therapeutic Agent for Neurodegenerative Disease.

Inventor: Hitoshi Okazawa

Application: National Corporation Tokyo Medical and Dental University

International Application Date: April 24, 2007

Application Number: 07742308.5

Issue Date: April 27, 2011

Patent Number: 2039367 (European Patent Office)

- Gene Encoding a Protein and Preventive/Remedy for Neurodegenerative Diseases such as Polyglutamine Diseases by Utilizing the Same

Inventor: Hitoshi Okazawa

Application: National Corporation Tokyo Medical and Dental University

International Application Date: November 16, 2005

Application Number: 11/791,053

Issue Date: May 31, 2011

Patent Number: 7951928 (US Patent and Trade Office)

- Novel Protein and Preventive/Remedy for Neurodegenerative Disease such as Polyglutamine Disease Using the Same

Inventor: Hitoshi Okazawa

Application: National Corporation Tokyo Medical and Dental University

International Application Date: November 16, 2005

Application Number: 05807046.7

Issue Date: August 24, 2011

Patent Number: 1878793 (European Patent Office)

特許出願

- Anti-spinal and bulbar muscular atrophy therapy

発明者: Gen Sobue, Makoto Minamiyama & Masahisa Katsuno

出願人: National Corporation Nagoya University

国際出願日: 2010年12月3日

出願番号: PCT/JP2010/71702

登録日: 2010年11月16日

登録番号: 7833975

- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断のための抗体

発明者: 西頭英起, 一條秀憲

出願人: 東京大学

出願日: 2011年5月13日

出願番号: PCT/JP2011/61069

- 神経損傷治療剤及び神経損傷治療方法

発明者: 岡野栄之、岡田洋平、中村雅也

出願日: 2009年2月3日

米国仮出願番号: 61/206,711

- 「人工多能性幹細胞の選択方法」

出願人: 国立大学法人京都大学、学校法人慶應義塾

発明者:岡野栄之、岡田洋平、山中伸弥、三浦恭子

出願日:2009年5月29日

米国仮出願番号:61/217,362

<国内特許>

特許取得

- ポリグルタミン病の予防・治療剤

発明者:岡澤 均

登録日:平成24年5月11日

特許第4982739号

特許出願

- コフィンーシリス症候群の検出方法

発明者:松本直通、鶴崎美德、三宅紀子

出願番号:特願2012-136:平成24年1月4日

- 孔脳症および周産期脳出血の検出方法

発明者:才津浩智、松本直通:平成23年11月11日

出願番号:特願2011-247457

- び慢性大脳白質形成不全症の検出方法

発明者:才津浩智、松本直通

出願番号:特願2011-226488:平成23年10月14日

- 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法

発明者:松本直通、土井宏

出願番号:特願2011-136277:平成23年6月20日

- 神経変性疾患関連タンパク質の不溶性凝集体の増幅方法

発明者:長谷川成人

出願番号:特願2011-252522

- 「iPS細胞クローンの選択方法、およびその選択方法に用いる遺伝子の選択方法」

出願人:学校法人慶應義塾

発明者:岡田洋平、岡野栄之

出願日:2011年2月25日

出願番号:特願2011-040979

研究成果の公表の状況

(1) 主な論文等一覧

平成22年度、23年度において領域全体で282報の原著論文が国際誌に発表され、インパクトファクターは総計で1437.0である(Nature 論文で約40報に相当する。)

論文発表

Journal	IF	総数	Author
Nat Genet	36.4	1	松本 直通
Cell	32.4	1	吉田 知之
Nat Med	25.4	3	山下 俊英 勝野 雅央 村松 慎一
Lancet Neurol	21.6	2	勝野 雅央 服部 信孝
Mol Cell	14.1	1	貴名 信行
Nat Neurosci	14.1	3	山中 俊英 岩田 修永
Neuron	14.0	1	貴名 信行
Am J H G	11.6	5	貴名 信行 松本 直通
EMBO J	10.1	4	山下 俊英 岩坪 威 岡澤 均
J Cell Biol	10.1	1	岡澤 均
PNAS	9.7	6	内山 安男 定方 哲史 林 康紀 岡田 洋平 疋田 貴俊
PLoS Genetics	9.5	4	高橋 良輔 今居 謙 深田 優子 勝野 雅央
Brain	9.2	1	横田 隆徳
Cell death Differ	9.0	1	貴名 信行
Anesth&Analg	8.2	1	和田 圭司
Hum Mol Genet	8.0	5	岡澤 均 勝野 雅央 森 大輔 岡田 洋平 和田 圭司
Neurology	8.0	2	勝野 雅央 松本 直通
NAR	7.8	1	貴名 信行
Oncogene	7.4	1	岩坪 威
FASEB J	7.2	2	岩田 修永
J Neurosci	7.2	11	勝野 雅央 塩田 倫史 長谷川 成人 山下 俊英 岩坪 威 吉田 知之 富山 貴美 岡澤 均
J Control Release	7.1	1	山下 俊英
J Med Genet	7.0	4	松本 直通 山本 俊至

IF=7 以上の主要論文リスト
赤字は班員が筆頭もしくは責任著者
黄色は班員間の共同研究

その他、計 279報、Total IF=1437.0

インパクトファクター7 以上の主要論文を以下に示す。

Tsurusaki, Y., Okamoto, N., Ohashi, H., Kosho, T., Imai, Y., Hibi-Ko, Y., Kaname, T., Naritomi, K., Kawame, H., Wakui, K., Fukushima, Y., Homma, T., Kato, M., Hiraki, Y., Yamagata, T., Yano, S., Mizuno, S., Sakazume, S., Ishii, T., Nagai, T., Shiina, M., Ogata, K., Ohta, T., Niikawa, N., Miyatake, S., Okada, I., Mizuguchi, T., Doi, H., Saito, H., *Miyake, N. and *Matsumoto, N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012 Mar 18. doi: 10.1038/ng.2219. [Epub ahead of print]

Uemura, T., S.J. Lee, M. Yasumura, T. Takeuchi, T. Yoshida, M. Ra, R. Taguchi, K. Sakimura, and *M. Mishina. 2010. Trans-synaptic interaction of GluRdelta2 and Neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. *Cell.* 141:1068-1079.

Muramatsu, R., T. Kubo, M. Mori, Y. Nakamura, Y. Fujita, T. Akutsu, T. Okuno, J. Taniguchi, A. Kumanogoh, M. Yoshida, H. Mochizuki, S. Kuwabara, and *T. Yamashita.

2011. RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. *Nat.Med.* 17:488-494.

Miyazaki, Y., Adachi, H., Katsuno, M., Minamiyama, M., Jiang, Y.M., Huang, Z., Doi, H., Matsumoto, S., Kondo, N., Iida, M., Tohnai, G., Tanaka, F., Muramatsu, S.I., and *Sobue, G. 2012. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat. Med.* Jun 3. doi: 10.1038/nm.2791. [Epub ahead of print]

Katsuno, M., H. Banno, K. Suzuki, Y. Takeuchi, M. Kawashima, I. Yabe, H. Sasaki, M. Aoki, M. Morita, I. Nakano, K. Kanai, S. Ito, K. Ishikawa, H. Mizusawa, T. Yamamoto, S. Tsuji, K. Hasegawa, T. Shimohata, M. Nishizawa, H. Miyajima, F. Kanda, Y. Watanabe, K. Nakashima, A. Tsujino, T. Yamashita, M. Uchino, Y. Fujimoto, F. Tanaka, *G. Sobue, and Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group. 2010. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 9:875-884.

*Ross, O.A., A.I. Soto-Ortolaza, M.G. Heckman, J.O. Aasly, N. Abahuni, G. Annesi, J.A. Bacon, S. Bardien, M. Bozi, A. Brice, L. Brighina, C. Van Broeckhoven, J. Carr, M.C. Chartier-Harlin, E. Dardiotis, D.W. Dickson, N.N. Diehl, A. Elbaz, C. Ferrarese, A. Ferraris, B. Fiske, J.M. Gibson, R. Gibson, G.M. Hadjigeorgiou, N. Hattori, J.P. Ioannidis, B. Jasinska-Myga, B.S. Jeon, Y.J. Kim, C. Klein, R. Kruger, E. Kyratzi, S. Lesage, C.H. Lin, T. Lynch, D.M. Maraganore, G.D. Mellick, E. Mutez, C. Nilsson, G. Opala, S.S. Park, A. Puschmann, A. Quattrone, M. Sharma, P.A. Silburn, Y.H. Sohn, L. Stefanis, V. Tadic, J. Theuns, H. Tomiyama, R.J. Uitti, E.M. Valente, S. van de Loo, D.K. Vassilatis, C. Vilarino-Guell, L.R. White, K. Wirdefeldt, Z.K. Wszolek, R.M. Wu, M.J. Farrer, and Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. 2011. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 10:898-908.

Matsumoto, G., K. Wada, M. Okuno, M. Kurosawa, and *N. Nukina. 2011. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol.Cell.* 44:279-289.

Hitoshi, S., Y. Ishino, A. Kumar, S. Jasmine, K.F. Tanaka, T. Kondo, S. Kato, T. Hosoya, Y. Hotta, and *K. Ikenaka. 2011. Mammalian Gcm genes induce Hes5 expression by active DNA demethylation and induce neural stem cells. *Nat.Neurosci.* 14:957-964.

Sanuki, R., A. Onishi, C. Koike, R. Muramatsu, S. Watanabe, Y. Muranishi, S. Irie, S. Uneo, T. Koyasu, R. Matsui, Y. Cherasse, Y. Urade, D. Watanabe, M. Kondo, I. Yamashita, and *T. Furukawa. 2011. miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. *Nat.Neurosci.* 14:1125-1134.

Saito, T., T. Suemoto, N. Brouwers, K. Slegers, S. Funamoto, N. Mihira, Y. Matsuba, K. Yamada, P. Nilsson, J. Takano, M. Nishimura, N. Iwata, C. Van Broeckhoven, Y. Ihara, and *T.C. Saido. 2011. Potent amyloidogenicity and pathogenicity of Abeta43. *Nat.Neurosci.* 14:1023-1032.

Higo, T., K. Hamada, C. Hisatsune, N. Nukina, T. Hashikawa, M. Hattori, T. Nakamura, and *K. Mikoshiba. 2010. Mechanism of ER stress-induced brain damage by IP(3) receptor. *Neuron.* 68:865-878.

Okada, I., H. Hamanoue, K. Terada, T. Tohma, A. Megarbane, E. Chouery, J. Abou-Ghoch, N. Jalkh, O. Cogulu, F. Ozkinay, K. Horie, J. Takeda, T. Furuichi, S. Ikegawa, K. Nishiyama, S. Miyatake, A. Nishimura, T. Mizuguchi, N. Niikawa, F. Hirahara, T. Kaname, K. Yoshiura, Y. Tsurusaki, H. Doi, N. Miyake, T. Furukawa, *N. Matsumoto, and *H. Saitsu. 2011. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am.J.Hum.Genet.* 88:30-41.

Doi, H., K. Yoshida, T. Yasuda, M. Fukuda, Y. Fukuda, H. Morita, S. Ikeda, R. Kato, Y. Tsurusaki, N. Miyake, H. Saitsu, H. Sakai, S. Miyatake, M. Shiina, N. Nukina, S. Koyano, S. Tsuji, Y. Kuroiwa, and *N. Matsumoto. 2011. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am.J.Hum.Genet.* 89:320-327.

Saitsu, H., H. Osaka, M. Sasaki, J. Takanashi, K. Hamada, A. Yamashita, H. Shibayama, M. Shiina, Y. Kondo, K. Nishiyama, Y. Tsurusaki, N. Miyake, H. Doi, K. Ogata, K. Inoue, and *N. Matsumoto. 2011. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am.J.Hum.Genet.* 89:644-651.

Yoneda, Y., K. Haginoya, H. Arai, S. Yamaoka, Y. Tsurusaki, H. Doi, N. Miyake, K. Yokochi, H. Osaka, M. Kato, N. Matsumoto, and *H. Saitsu. 2012. De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen alpha2 chain cause porencephaly. *Am.J.Hum.Genet.* 90:86-90.

Fujita, Y., S. Endo, T. Takai, and *T. Yamashita. 2011. Myelin suppresses axon regeneration by PIR-B/SHP-mediated inhibition of Trk activity. *EMBO J.* 30:1389-1401.

Yamagishi, S., F. Hampel, K. Hata, D. Del Toro, M. Schwark, E. Kvachnina, M. Bastmeyer, T. Yamashita, V. Tarabykin, *R. Klein, and *J. Egea. 2011. FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. *EMBO J.* 30:2920-2933.

Shiwaku, H., N. Yoshimura, T. Tamura, M. Sone, S. Ogishima, K. Watase, K. Tagawa, and *H. Okazawa. 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.

Ohki, Y., T. Higo, K. Uemura, N. Shimada, S. Osawa, O. Berezovska, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *T. Tomita, and *T. Iwatsubo. 2011. Phenylpiperidine-type gamma-secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. *EMBO J.* 30:4815-4824.

Enokido, Y., T. Tamura, H. Ito, A. Arumughan, A. Komuro, H. Shiwaku, M. Sone, R. Foulle, H. Sawada, H. Ishiguro, T. Ono, M. Murata, I. Kanazawa, N. Tomilin, K. Tagawa, E.E. Wanker, and *H. Okazawa. 2010. Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. *J.Cell Biol.* 189:425-443.

Nori, S., Y. Okada, A. Yasuda, O. Tsuji, Y. Takahashi, Y. Kobayashi, K. Fujiyoshi, M. Koike, Y. Uchiyama, E. Ikeda, Y. Toyama, S. Yamanaka, *M. Nakamura, and *H. Okano. 2011. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 108:16825-16830.

Uchida, Y., J. Hasegawa, D. Chinnapen, T. Inoue, S. Okazaki, R. Kato, S. Wakatsuki, R. Masaki, M. Koike, Y. Uchiyama, S. Iemura, T. Natsume, R. Kuwahara, T. Nakagawa, K. Nishikawa, K. Mukai, E. Miyoshi, N. Taniguchi, D. Sheff, W.I. Lencer, *T. Taguchi, and *H. Arai. 2011. Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 108:15846-15851.

Shinoda, Y., T. Sadakata, K. Nakao, R. Katoh-Semba, E. Kinameri, A. Furuya, Y. Yanagawa, H. Hirase, and *T. Furuichi. 2011. Calcium-dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2) promotes BDNF secretion and is critical for the development of GABAergic interneuron network. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 108:373-378.

Mower, A.F., S. Kwok, H. Yu, A.K. Majewska, K. Okamoto, *Y. Hayashi, and *M. Sur. 2011. Experience-dependent regulation of CaMKII activity within single visual cortex synapses in vivo. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 108:21241-21246.

Nori, S., Y. Okada, A. Yasuda, O. Tsuji, Y. Takahashi, Y. Kobayashi, K. Fujiyoshi, M. Koike, Y. Uchiyama, E. Ikeda, Y. Toyama, S. Yamanaka, *M. Nakamura, and *H. Okano. 2011. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 108:16825-16830.

Kimura, K., T. Hikida, S. Yawata, T. Yamaguchi, and *S. Nakanishi. 2011. Pathway-specific engagement of ephrinA5-EphA4/EphA5 system of the substantia nigra pars reticulata in cocaine-induced responses. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 108:9981-9986.

Liu,S., Sawada,T., Lee,S., Yu,W., Silverio,G., Alapatt,P., Millan,I., Shen,A., Saxton,W.M., Kanao,T., Takahashi,R., Hattori,N., *Imai,Y., *Lu, B. 2012. Parkinson's disease-associated kinase PINK1 regulates Miroprotein level and axonal transport of mitochondria. *PLoS Genet.* In press.

Seppala, E.H., T.S. Jokinen, M. Fukata, Y. Fukata, M.T. Webster, E.K. Karlsson, S.K. Kilpinen, F. Steffen, E. Dietschi, T. Leeb, R. Eklund, X. Zhao, J.J. Rilstone, K. Lindblad-Toh, B.A. Minassian, and *H. Lohi. 2011. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet.* 7:e1002194.

Yu, Z., A.M. Wang, H. Adachi, M. Katsuno, G. Sobue, Z. Yue, D.M. Robins, and *A.P. Lieberman. 2011. Macroautophagy is regulated by the UPR-mediator CHOP and accentuates the phenotype of SBMA mice. *PLoS Genet.* 7:e1002321.

Uchida, A., Sasaguri, H., Kimura, N., Tajiri, M., Ono, F., Ohkubo, T., Sakaue, F., Kanai K, Hirai T, Sano T, Shibuya K, Kobayashi M, Ueno T, Yamamoto M, Kubodera T, Tomori M, Sakaki K, Enomoto M, Hirai Y, Yasutomi Y, Mochizuki H, Uchihara T, Kuwabara S, Mizusawa H, *Yokota T. 2012. Non-human primate model of ALS with cytoplasmic mislocalizaion of TDP-43. *Brain.* 135:833-846.

Li, B., Q. Hu, H. Wang, N. Man, H. Ren, L. Wen, N. Nukina, E. Fei, and *G. Wang. 2010. Omi/HtrA2 is a positive regulator of autophagy that facilitates the degradation of mutant proteins involved in neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ.* 17:1773-1784.

Takamatsu, I., M. Sekiguchi, R. Yonamine, K. Wada, and *T. Kazama. 2011. The effect of a new water-soluble sedative-hypnotic drug, JM-1232(-), on long-term potentiation in the CA1 region of the mouse hippocampus. *Anesth.Analg.* 113:1043-1049.

Nakamura, Y., K. Tagawa, T. Oka, T. Sasabe, H. Ito, H. Shiwaku, A.R. La Spada, and *H. Okazawa. 2012. Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Hum.Mol.Genet.* 21:1099-1110.

Iida, A., A. Takahashi, M. Kubo, S. Saito, N. Hosono, Y. Ohnishi, K. Kiyotani, T. Mushiroda, M. Nakajima, K. Ozaki, T. Tanaka, T. Tsunoda, S. Oshima, M. Sano, T. Kamei, T. Tokuda, M. Aoki, K. Hasegawa, K. Mizoguchi, M. Morita, Y. Takahashi, M. Katsuno, N. Atsuta, H. Watanabe, F. Tanaka, R. Kaji, I. Nakano, N. Kamatani, S. Tsuji, G. Sobue, Y. Nakamura, and *S. Ikegawa. 2011. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum.Mol.Genet.* 20:3684-3692.

Kuroda, K., S. Yamada, M. Tanaka, M. Iizuka, H. Yano, D. Mori, D. Tsuboi, T. Nishioka, T. Namba, Y. Iizuka, S. Kubota, T. Nagai, D. Ibi, R. Wang, A. Enomoto, M. Isotani-Sakakibara, N. Asai, K. Kimura, H. Kiyonari, T. Abe, A. Mizoguchi, M. Sokabe, M. Takahashi, K. Yamada, and *K. Kaibuchi. 2011. Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the *Disc1* gene in the mouse. *Hum.Mol.Genet.* 20:4666-4683.

Yagi, T., *D. Ito, Y. Okada, W. Akamatsu, Y. Nihei, T. Yoshizaki, S. Yamanaka, H. Okano, and N. Suzuki. 2011. Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells. *Hum.Mol.Genet.* 20:4530-4539.

Xilouri, M., E. Kyrtzi, P.M. Pitychoutis, Z. Papadopoulou-Daifoti, C. Perier, M. Vila, M. Maniati, A. Ulusoy, D. Kirik, D.S. Park, K. Wada, and *L. Stefanis. 2012. Selective neuroprotective effects of the S18Y polymorphic variant of UCH-L1 in the dopaminergic system. *Hum.Mol.Genet.* 21:874-889.

Sone, J., *F. Tanaka, H. Koike, A. Inukai, M. Katsuno, M. Yoshida, H. Watanabe, and G. Sobue. 2011. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology.* 76:1372-1376.

Miyatake, S., N. Miyake, H. Touho, A. Nishimura-Tadaki, Y. Kondo, I. Okada, Y. Tsurusaki, H. Doi, H. Sakai, H. Saito, K. Shimojima, T. Yamamoto, M. Higurashi, N. Kawahara, H. Kawachi, K. Nagasaka, N. Okamoto, T. Mori, S. Koyano, Y. Kuroiwa, M. Taguri, S. Morita, Y. Matsubara, S. Kure, and *N. Matsumoto. 2012. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.*

Kino, Y., C. Washizu, E. Aquilanti, M. Okuno, M. Kurosawa, M. Yamada, H. Doi, and *N. Nukina. 2011. Intracellular localization and splicing regulation of FUS/TLS are variably affected by amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations. *Nucleic Acids Res.* 39:2781-2798.

Hayashi, I., S. Takatori, Y. Urano, Y. Miyake, J. Takagi, M. Sakata-Yanagimoto, H. Iwanari, S. Osawa, Y. Morohashi, T. Li, P.C. Wong, S. Chiba, T. Kodama, T. Hamakubo, *T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2012. Neutralization of the gamma-secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. *Oncogene.* 31:787-798.

*Asai, M., S. Yagishita, N. Iwata, T.C. Saido, S. Ishiura, and K. Maruyama. 2011. An alternative metabolic pathway of amyloid precursor protein C-terminal fragments via cathepsin B in a human neuroglioma model. *FASEB J.* 25:3720-3730.

Higuchi, M., N. Iwata, Y. Matsuba, J. Takano, T. Suemoto, J. Maeda, B. Ji, M. Ono, M. Staufenbiel, T. Suhara, and *T.C. Saido. 2012. Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in Alzheimer neuropathology. *FASEB J.* 26:1204-1217.

Tamura, T., D. Horiuchi, Y.C. Chen, M. Sone, T. Miyashita, M. Saitoe, N. Yoshimura, A.S. Chiang, and *H. Okazawa. 2010. Drosophila PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. *J.Neurosci.* 30:14091-14101.

Hoshino, T., N. Murao, T. Namba, M. Takehara, H. Adachi, M. Katsuno, G. Sobue, T. Matsushima, T. Suzuki, and *T. Mizushima. 2011. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice. *J.Neurosci.* 31:5225-5234.

*Katsuno, M., H. Adachi, M. Minamiyama, M. Waza, H. Doi, N. Kondo, H. Mizoguchi, A. Nitta, K. Yamada, H. Banno, K. Suzuki, F. Tanaka, and *G. Sobue. 2010. Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J.Neurosci.* 30:5702-5712.

Shioda, N., H. Beppu, T. Fukuda, E. Li, I. Kitajima, and *K. Fukunaga. 2011. Aberrant calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity is associated with abnormal dendritic spine morphology in the ATRX mutant mouse brain. *J.Neurosci.* 31:346-358.

Shioda, N., Y. Yamamoto, M. Watanabe, B. Binas, Y. Owada, and *K. Fukunaga. 2010. Heart-type fatty acid binding protein regulates dopamine D2 receptor function in mouse brain. *J.Neurosci.* 30:3146-3155.

*Shahpasand K, Uemura I, Saito T, Asano T, Hata K, Shibata K, Toyoshima Y, Hasegawa M, and *Hisanaga S. 2012. Regulation of mitochondrial transport and inter-microtubule spacing by Tau phosphorylation at the sites hyperphosphorylated in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* In press.

Imagama, S., K. Sakamoto, R. Tauchi, R. Shinjo, T. Ohgomori, Z. Ito, H. Zhang, Y. Nishida, N. Asami, S. Takeshita, N. Sugiura, H. Watanabe, T. Yamashita, N. Ishiguro, Y. Matsuyama, and *K. Kadomatsu. 2011. Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. *J.Neurosci.* 31:17091-17102.

Takasugi, N., T. Sasaki, K. Suzuki, S. Osawa, H. Isshiki, Y. Hori, N. Shimada, T. Higo, S. Yokoshima, T. Fukuyama, V.M. Lee, J.Q. Trojanowski, *T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2011. BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J.Neurosci.* 31:6850-6857.

Yoshida, T., M. Yasumura, T. Uemura, S.J. Lee, M. Ra, R. Taguchi, Y. Iwakura, and *M. Mishina. 2011. IL-1 receptor accessory protein-like 1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with protein tyrosine phosphatase delta. *J.Neurosci.* 31:13485-13499.

Yoshida, T., T. Shiroshima, S.J. Lee, M. Yasumura, T. Uemura, X. Chen, Y. Iwakura, and *M. Mishina. 2012. Interleukin-1 receptor accessory protein organizes neuronal synaptogenesis as a cell adhesion molecule. *J.Neurosci.* 32:2588-2600.

Maeda, J., M.R. Zhang, T. Okauchi, B. Ji, M. Ono, S. Hattori, K. Kumata, N. Iwata, T.C. Saïdo, J.Q. Trojanowski, V.M. Lee, M. Staufienbiel, T. Tomiyama, H. Mori, T. Fukumura, T. Sahara, and *M. Higuchi. 2011. In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid-beta and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J.Neurosci.* 31:4720-4730.

Ryu, M., *T. Nakazawa, T. Akagi, T. Tanaka, R. Watanabe, M. Yasuda, N. Himori, K. Maruyama, T. Yamashita, T. Abe, M. Akashi, and K. Nishida. 2011. Suppression of phagocytic cells in retinal disorders using amphiphilic poly(gamma-glutamic acid) nanoparticles containing dexamethasone. *J.Control.Release.* 151:65-73.

Furuichi, T., J. Dai, T.J. Cho, S. Sakazume, M. Ikema, Y. Matsui, G. Baynam, T. Nagai, N. Miyake, N. Matsumoto, H. Ohashi, S. Unger, A. Superti-Furga, O.H. Kim, G. Nishimura, and *S. Ikegawa. 2011. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J.Med.Genet.* 48:32-37.

Tsurusaki, Y., H. Osaka, H. Hamanoue, H. Shimbo, M. Tsuji, H. Doi, H. Saitsu, N. Matsumoto, and *N. Miyake. 2011. Rapid detection of a mutation causing X-linked leucoencephalopathy by exome sequencing. *J.Med.Genet.* 48:606-609.

Tanaka, T., N. Motoi, Y. Tsuchihashi, R. Tazawa, C. Kaneko, T. Nei, T. Yamamoto, T. Hayashi, T. Tagawa, T. Nagayasu, F. Kuribayashi, K. Ariyoshi, *K. Nakata, and K. Morimoto. 2011. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J.Med.Genet.* 48:205-209.

Filges, I., K. Shimojima, N. Okamoto, B. Rothlisberger, P. Weber, A.R. Huber, T. Nishizawa, A.N. Datta, P. Miny, and *T. Yamamoto. 2011. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J.Med.Genet.* 48:117-122.

(2)ホームページについて

本領域のホームページ(<http://www.tmd.ac.jp/mri/shingakujutu/>)、は平成22年7月末に公開した。ホームページは23年度末までに6回の更新を行い、**10688 件/年**のアクセスがあった。ホームページにおいては研究領域の概要、研究組織、班員のリスト、班員の年度ごとの業績、さらに国際評価委員の評価コメントについても掲載して、一般に公開している。

(3)公開発表について

領域に直接関わる班員による研究会合の主催は6件であり、具体的には以下の通りである。また、1件を7月に開催予定である。

岡澤 均
新学術研究領域「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」
キックオフ国際シンポジウム

東京 2010.10.27、東京医科歯科大学 M&D タワー、参加 61 名

Hayashi, Y.

NIPS Meeting “Synapse: Synaptic plasticity as basis of learning and memory”
Okazaki, Aichi, 2010.12.2-3, National Institute of Physiological Science

参加 59 名

岡澤 均

新学術領域「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」夏の班会議

包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ

神戸 2011.8.21-22、神戸国際会議場、参加 74 名

岡澤 均

シナプス病態若手シンポジウム

包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ

神戸 2011.8.23、神戸国際会議場、参加 53 名

岡澤 均

新学術研究領域「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」

冬の班会議

静岡 2011.12.17-18、KKR ホテル熱海、参加 57 名

Okazawa, H., Namba, E.

International Symposium “Fragile X, Autism and Intellectual Disabilities”, Tokyo
2012.2.10, Tokyo Medical and Dental University, M&D Tower, Akio Suzuki Memorial Hall,
参加 62 名

班員による招待講演は 183 件あり、主なものとして以下のものがある。

・ Okazawa, H., Tamura, T. : Single strand annealing of DNA double strand breaks is involved in the SCA1 pathology. CAG Triplet Repeat Disorders, Il Ciocco Hotel and Resort Lucca, Barga, Italy, 2011.6.5-10

・ 岡澤 均 「DNA 損傷修復からみた神経変性機序」第 52 回日本神経学会学術大会
名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20

・ Okazawa, H.: Molecular Mechanisms of PQBP1-linked Developmental Disorders.
Seminars, Henry Hood Research Program, Weis Center for Research, 2010.9.30,
Geisinger Clinic, Danville, USA.

・ Iwatsubo T.: Neuropathology of Alzheimer's disease and omics sciences. The 52nd
annual meeting of the Japanese Neuropathological Society. 2011.6.4, Kyoto

・ Iwatsubo T.: Alzheimer's disease: from molecular pathology to disease-modifying
therapies. The 34th Annual meeting of the Japanese Neuroscience Society 2011.9.17,
Yokohama

・ Iwatsubo, T.: Towards very early treatment for Alzheimer's disease: lessons from ADNI
and J-ADNI. Alzheimer's Disease Cooperative Study. University of California San Diego,
2010.11.15, San Diego, USA.

・ Kwak, S. Failure of RNA editing and ALS pathogenesis. ALS Conference. 2011.9.7-9,
Tarry Town NY, USA.

・ Naomichi Matsumoto “Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb
microdeletion in one patient” Invited lecture at Department of Human Genetics, Leiden
University, Leiden, The Netherland, May 26, 2011

- ・ Naomichi Matsumoto: Next generation sequencing technology enables a large scale medical genomic research (symposium) “Disease genome analysis using next generation sequencer“ The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan Dec 14, 2011 Yokohama, Japan
- ・ 永井義隆、貫名信行 「QBP1 を応用した異常伸長ポリグルタミン蛋白質の特異的分解」 第 52 回日本神経学会学術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20
- ・ Kinoshita, M. Probing physiological roles of septins in neurons and glia. Symposium 5 “Cytoskeleton” The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society. for Cell Biology, June 27-29, 2011 Sapporo, Japan
- ・ 貫名信行 「凝集体形成からみた神経変性機序」 第 52 回日本神経学会学術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20
- ・ Nukina, N.: Using chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回生化学会大会合同大会、神戸 2010.12.7-10
- ・ Katsuno, M. Elucidation of neuronal death signaling pathways and development of disease-modifying therapies for Kennedy’s disease. Kennedy’s Disease Association 2011 Annual Conference and Education Symposium, 2011.11.11, Bowie, USA.
- ・ 勝野雅央 「TGF- β からみた神経変性機序」 第 52 回日本神経学会学術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20
- ・ Imai, Y. Pathogenic mechanisms in familial forms of Parkinson’s disease revealed by Drosophila models. “MicroRNAs in Neurodegenerative diseases” The 3rd International Symposium of Neurodegeneration Control Research Center, 2011.2.10, Seoul, South Korea.
- ・ Imai, Y. Translational control and stress response in Parkinson’s disease 12th INTERNATIONAL CONGRESS ON AMINO ACIDS, PEPTIDES AND PROTEINS, 2011.8.1-5, Beijing, China.
- ・ Hasegawa M: Molecular pathology of TDP-43 proteinopathies. 3rd World Congress of Asian Psychiatry 2011. 8. 2, Melbourne.
- ・ 長谷川成人, 野中隆, 辻浩史, 山下万貴子, 増田雅美, 玉岡晃, 村山繁雄, 新井哲明, 秋山治彦 「神経変性疾患における蛋白癌仮説」 第 52 回日本神経学会学術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20
- ・ Yamashita, T. Molecular mechanism underlying the inhibition of axonal regeneration after CNS injury. Seminar in Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, 2011.2.24 University of Utrecht, Utrecht
- ・ 河田光博 「性ホルモン作用と受容体、行動制御の分子メカニズム」 The 34th Annual meeting of the Japanese Neuroscience Society 2011.09.14-17, Yokohama
- ・ Hayashi, Y. : Molecular Mechanisms of Hippocampal Synaptic Plasticity: Synaptic Plasticity and Cytoskeleton, Stanford University, 2011.4.8, Stanford, USA.
- ・ Hayashi, Y. : Molecular Mechanisms of Structural Plasticity of Dendritic Spines, Department of Neurobiology, Centro de Biología Molecular 'Severo Ochoa', Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 2011.7.11、Madrid, Spain.
- ・ Hayashi, Y. : Principle and application of fluorescence microscopy in neuroscience. IBRO School. 2011.10.15-17, Beijing, People's Republic China
- ・ Hayashi, Y.: Molecular Mechanisms of Hippocampal Synaptic Plasticity. National University of Singapore, 2010.4.5, Singapore.
- ・ Hayashi, Y.: Molecular mechanism of hippocampal synaptic plasticity. Bristol 2010 From molecules to neuronal disease, 2010.06.29-07.01, Bristol, UK.
- ・ Hayashi, Y.: Molecular Mechanisms of Hippocampal Synaptic Plasticity. Friedrich Miescher Institute, 2010.7.8, Basel, Switzerland.
- ・ Hayashi, Y.: Molecular Mechanisms of Hippocampal Synaptic Plasticity: Synaptic Plasticity and Cytoskeleton. University of California, Davis, 2010.11.18, California, USA.
- ・ Inoue, H. : iPSC Cell Banking facilitating Disease-specific iPSC research. CIRM iPSC Cell Banking Workshop, 2010.11.17, San Francisco, USA.
- ・ 井上治久 「iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究」 第 52 回日本神経学会学

術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20

・ Muramatsu, S. :Gene therapy for Parkinson's disease: Strategies for the local production of dopamine. The Federation of European Biochemical Societies 36th FEBS Congress, 2011.6.30, Torino, Italy.

・ 岡田洋平、岡野栄之「神経分化と造腫瘍性から迫るヒト iPS 細胞の品質評価」第 52 回日本神経学会学術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20

・ Uchiyama Y. : The autophagy/lysosomal system is essential for the maintenance of the axon and its terminal. Synapse, 2011.9.5, Lake Maggiore, Italy

・ Yamanaka, K. The active role of glial cells in familial and sporadic motor neuron disease. CNS-JNS joint symposium, The 9th Biennial Conference of the Chinese Neuroscience Society, 2011.8.1, Zhengzhou, China.

・ Yamanaka, K.: Recent advances in motor neuron disease: from modeling disease in laboratory animals to understanding human neurodegenerative disease. KALAS (Korea Association for Laboratory Animal Science) International Symposium, 2011.8.25, Muju, Korea.

・ Yamanaka, K.: Recent advances in motor neuron disease: from modeling disease in laboratory animals to understanding human neurodegenerative disease. 6th Biyani's International Conference-2011 on Innovations in the Latest Healthcare Issues, 2011.9.19, Jaipur, India.

・ 山中宏二「ALS におけるグリア関連病態」第 52 回日本神経学会学術大会 名古屋国際会議場 名古屋 2011.5.18-20

・ Yamanaka, K.: Active roles of glial cells in non-cell autonomous neurodegeneration in ALS. The 34th Annual meeting of the Japanese Neuroscience Society 2011.09.14-17, Yokohama

なお、プレスリリースを 13 件を行い、新聞掲載など 68 件のマスコミ報道につながった。具体的には、以下のものがある。

岡澤（プレスリリース、平成 23 年 11 月 8 日）『DNA 修復タンパク質・Ku70 はハンチントン病の神経変性を抑制する』

岡澤（プレスリリース、平成 22 年 4 月 28 日）『ハンチントン病の主要病態が DNA 損傷修復障害による神経変性であることを解明』-DNA 修復機能回復によるハンチントン病の新たな治療法の開発-

岡澤（産経新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 20 面）『DNA 修復障害が原因 ハンチントン病 マウス実験で確認』

岡澤（日本経済新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 26 面）『神経の難病 「ハンチントン病」原因の一端解明 医科歯科大など』

岡澤（毎日新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 2 面）『ハンチントン病損傷 DNA 修復を阻害東京医科歯科大教授ら原因たんぱく質解明』

岡澤（共同通信、平成 22 年 5 月 4 日）『ハンチントン病は DNA 修復障害 東京医科歯科大教授ら発表』

岡澤（東京新聞、平成 22 年 5 月 4 日 3 面）『神経難病の原因解明』

岡澤（東奥日報、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 15 面）『原因は DNA 修復障害 ハンチントン病 新たな治療法へ道 岡澤教授（東京医科歯科大）ら米誌発表』

岡澤（山形新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 19 面）『ハンチントン病 DNA 修復障害が原因』

岡澤（茨城新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 17 面）『神経難病「ハンチントン病」DNA 修復障害が原因』

岡澤（静岡新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 21 面）『DNA の修復阻害 ハンチントン病 病態を解明 東京医歯大教授ら』

岡澤（信濃毎日新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 22 面）『ハンチントン病の原因 DNA 修復機能せず 東京医科歯科大教授ら発表』

岡澤（愛媛新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 3 面）『神経難病「ハンチントン病」原因タンパク質 DNA 修復障害東京医歯大教授ら確認』

岡澤（宮崎日日新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 5 面）『神経難病の原因解明』

岡澤（大分合同新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 3 面）『神経難病ハンチントン病 DNA 修復障害が原因』

岡澤（メディカルトリビューン、平成 22 年 5 月 7 日）『ハンチントン病の発症に DNA 修復蛋白 Ku70 が関与 東京医科歯科大グループが発表、治療法の開発に光明か』

岡澤（読売新聞、平成 22 年 5 月 4 日 夕刊 16 面）『ハンチントン病 原因解明 東京医科歯科大 DNA 修復の酵素不足』

岡澤（朝日新聞、平成 22 年 5 月 21 日 25 面）『ハンチントン病の発症解明』

岡澤（プレスリリース（JST と共同）、平成 22 年 6 月 8 日）『小脳変性に関与する分子メカニズムを解明（神経変性疾患の治療開発につながることを期待）』

岡澤（日刊工業、平成 22 年 6 月 9 日 21 面）『小脳の神経細胞変性 分子メカニズム解明 東京医科歯科大』

岡澤（朝日新聞、平成 22 年 5 月 4 日 朝刊 33 面）『「1 リットルの涙」難病の原因に迫る』

岡澤（BTJ アカデミック、(2010/10/20)平成 22 年 10 月 20 日）『東京医科歯科大学、NMDA 受容体の NR1 サブユニットの減少がポリグルタミン病による認知障害に関連』

岩坪（信濃毎日新聞、平成 23 年 12 月 5 日）『アルツハイマー病 発症に関わる酵素に作用。モジュレーター機能の一端を解明』

祖父江（岩手日報、平成 23 年 11 月 8 日朝刊）『復興貢献へ英知結集 岩手生工研・岩手医大 協定記念しシンポ』

松本（日刊工業新聞、平成 23 年 9 月 15 日）『常染色体劣性小脳変性症原遺伝子を発見』

松本（日経バイオテク ONLINE アカデミック版、平成 23 年 10 月 28 日）『横浜市大の松本直通教授ら、先天性大脳白質形成不全症の原因遺伝子を発見』

松本（Yahoo! Japan ニュース、平成 23 年 10 月 31 日）『横浜市立大、「先天性白質形成不全症」の 1 種「HCAHC」の原因遺伝子を特定』

吉田（プレスリリース、平成 23 年 9 月 22 日）『精神遅滞と自閉症の原因分子 IL1RAPL1 は脳神経ネットワークの形成を制御する』

貫名（プレスリリース、平成 23 年 10 月 21 日）『神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たな制御機構を解明』—タンパク質品質管理の新しい制御メカニズムの提唱—

貫名（化学工業日報、平成 23 年 10 月 21 日 10 面）『神経変性疾患の異常たんぱく質分解の制御機構解明 疾患治療応用にも期待』

貫名（日刊工業新聞、平成 23 年 10 月 21 日 19 面）『神経細胞の異常たんぱく質 生体内分解の仕組み解明』

貫名（日経産業新聞、平成 23 年 10 月 21 日 8 面）『神経の異常たんぱく質 分解担う物質特定』

貫名（読売新聞、平成 23 年 11 月 13 日 朝刊 12 面）『異常たんぱく質の分解解明 神経疾患の治療薬開発に光』

貫名（日本経済新聞電子版、平成 23 年 10 月 21 日）『理化学研究所と JST、神経細胞にたまった異常たんぱく質を分解する制御機構を解明 神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たな制御機構を解明』—タンパク質品質管理の新しい制御メカニズムの提唱—

貫名（日経バイオテク、平成 23 年 10 月 20 日）『理研 BSI と JST、p62 は S403 のリン酸化でユビキチン化たんぱく質に結合して選択的オートファジーを促進』

横田（東京医科歯科大学プレスリリース、(2012/1/18) 平成 24 年 1 月 18 日）『筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因究明につながるサルモデルの作製』—ALS や認知症の治療法開発に光明—

横田（産経新聞電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『ALS のモデル動物を作製 東京医歯大が世界初、サルで成功』

横田（朝日新聞、平成 24 年 1 月 30 日 朝刊 29 面）『ALS のサル 人工的に作る』—科学—

横田（朝日新聞電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『ALS、サルで再現＝治療法開発に一

歩』

横田（日本経済新聞、平成 24 年 1 月 18 日 夕刊 14 面）『運動神経の難病 ALS、サル使い症状再現』

横田（日本経済新聞電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『運動神経の難病 ALS、サル使い症状再現』

横田（時事通信社電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『ALS、サルで再現＝治療法開発に一步－東京医科歯科大』

横田（Yahoo! ニュース電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『ALS サルで再現、治療に前進』

横田（BIGLOBE ニュース電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『ALS のモデル動物を作製 東京医歯大が世界初、サルで成功』

横田（Ceron ソーシャルニュース電子版、平成 24 年 1 月 18 日）『ALS のモデル動物を作製 東京医歯大が世界初、サルで成功』

高田（日経プレスリリース、ナショナルジオグラフィック、(2011/11/2) 平成 23 年 11 月 2 日）『パーキンソン病の運動障害の原因となる脳の電気信号異常に新発見』

山下（日経新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『阪大・東北大 視神経の再生成功 マウス実験 特定の酵素抑える』

山下（毎日新聞、平成 23 年 3 月 2 日）『視神経再生に成功 マウス実験 特定酵素働き抑え 阪大など』

山下（産経新聞、平成 23 年 3 月 2 日）『大阪大、損傷したマウスの視神経再生』

山下（日経産業新聞、平成 23 年 3 月 2 日）『視神経の再生過程 特定たんぱく関与 阪大など解明』

山下（日経新聞、平成 23 年 3 月 2 日）『阪大など視神経再生に成功 マウス実験 治療に役立つ可能性』

山下（日刊工業新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『視神経再生に成功 阪大など カギとなる酵素発見』

山下（中日新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『損傷した視神経を再生、マウスで脳や脊髄に応用も』

山下（京都新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『損傷した視神経を再生、マウスで脳や脊髄に応用も』

山下（大分合同新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『損傷した視神経を再生、マウスで脳や脊髄に応用も』

山下（北日本新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『損傷した視神経を再生、マウスで脳

や脊髄に応用も』

山下（山陽新聞、平成 23 年 3 月 2 日 夕刊）『損傷した視神経を再生、マウスで 脳や脊髄に応用も』

山下（日刊工業新聞、平成 23 年 3 月 21 日）『阪大 多発性硬化症発症や悪化の仕組み発見』

山下（Nature Reviews Drug Discovery、平成 23 年 5 月 1 日）『New drug target for MS?』

井上（日本経済新聞、平成 23 年 12 月 26 日 朝刊 11 面）『iPS での薬の効き方評価』
—創薬に応用へ—

村松（日本経済新聞、平成 23 年 9 月 17 日 朝刊）『パーキンソン病遺伝子治療 3 年以上効果が持続 自治医大』

平野（産経新聞、平成 24 年 3 月 29 日 26 面）『神経細胞内の「記憶」の構造可視化』

平野（科学新聞、平成 24 年 4 月 13 日 2 面）『新手法で記憶の分子機構解明期待：グルタミン受容体動態の可視化成功』

松本（平成 24 年 3 月 18 日）プレスリリース、『第五指異常を伴う精神遅滞症候群の原因解明！ —コフィン—シリス症候群の原因遺伝子特定（世界初）—』

勝野（中日新聞、平成 24 年 6 月 4 日 朝刊）『神経難病の進行抑制 - 新治療法を開発』

勝野（読売新聞、平成 24 年 6 月 4 日）『球脊髄性筋萎縮症の新治療法発見 - 体内物質「マイクロ RNA」投与』

勝野（毎日新聞、平成 24 年 6 月 4 日 夕刊）『細胞の変性 抑制に成功 - 球脊髄性筋萎縮症 新たな治療法』

勝野（朝日新聞、平成 24 年 6 月 4 日 夕刊）『筋肉弱る神経性難病 - 進行送らず治療法』

(4) 国民との科学技術対話について

研究成果を社会に説明するため、アウトリーチ活動に班員全体が務めている。班員全体の自己申告として合計15件があり、代表的なものとしては、研究代表者・岡澤が四大学連合文化講演会(医科歯科大学、東京工業大学、東京外国語大学、一橋大学主催)において一般市民を対象にしてアルツハイマー病をはじめとする研究と治療の進歩についての講演を、新学術領域の成果を踏まえて行い(参加者312名、日本経済新聞にも特集が掲載)、さらに、本新学術領域と厚生労働省・難治性疾患克服研究事業・研究班との共催で公開国際シンポジウム「脆弱X症候群、自閉症、知的障害の最前線」を行い、一般市民を含めた参加者に講演を行った(参加者62名)。

- ・岩坪 威:アルツハイマー病の分子病態と治療・予防 豊島区・板橋区・北区合同もの忘れ相談医養成研修会 2011.6.30、東京(一般開業医に対する教育講演会)
- ・岩坪 威:アルツハイマー病 目前に迫った予防と治療 甲陽学院同窓会・平成23年度同窓会員総会 2011.8.28、西宮(高校同窓生を対象とする一般向け講演会)
- ・岩坪 威:アルツハイマー型認知症—病因探求から根本治療へ 東京顕微鏡院 創立120周年記念シンポジウム アルツハイマー型認知症の治療・予防戦略—研究・治療・ケアの最前線から 2011.10.1、東京(一般向け公開講演会)
- ・岩坪 威:認知症、とくにアルツハイマー病について うつ病・認知症シンポジウム 2011.12.8、東京(うつ・認知症の啓発を目的とする一般向け講演会)
- ・塩田 倫史:精神遅滞原因遺伝子 ATRX 変異マウスにおけるスパイン形態異常とそのメカニズム 第9回医療薬学若手研究者セミナー、2010.9.18、仙台
- ・祖父江 憲治:「魚油(fish oil)による「いわて」活性化」 岩手医大・岩手生工研包括連携協定締結記念シンポジウム 2011.11.7、盛岡
- ・深田 優子:生理学研究所・一般公開 2011「細胞の”中”を覗いてみよう～動く小さな部品たち～」2011.11.5、生理学研究所、岡崎市
- ・貫名 信行:『研究紹介』理研オープンデー 2010.4.17、理化学研究所
- ・貫名 信行:『研究紹介』埼玉県戸田市立小・中学校養護部会(養護教諭20名)2010.12.3、理化学研究所
- ・貫名 信行:『WCHD2011 での治療研究の話題』日本ハンチントン病ネットワーク(JHDN)10周年記念集会講演 2011.9.23、大田区産業プラザ
- ・高田 昌彦:平成23年度京都大学霊長類研究所東京公開講座『ドーパミンと脳機能:パーキンソン病から報酬行動まで』2011.9.25、日本科学未来館

- ・林 康紀:佐藤正晃、「脳の可塑性をイメージングで見る」埼玉県公立高等学校 10 年経験者研修 2011.08.05、理研 BSI
- ・林 康紀:佐藤正晃、「脳の可塑性をイメージングで見る」川越ワイズメンズクラブ 2011.12.17、理研 BSI
- ・林 康紀:「世界脳週間 夏休み高校生理科教室」研究室見学 2010.8.20、理研 BSI
- ・林 康紀:税務大学校 理化学研究所見学会に伴う講演会 2011.1.17、理研 BSI
- ・井上 治久:iPS 細胞技術を用いた神経難病の研究. 熊本県難病相談・支援センター6 周年記念医療講演会、2011.7.15、熊本.
- ・井上 治久: iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、日本 ALS 協会徳島支部 第 12 回定例会、2011.10.30、徳島.
- ・山中 宏二:神経難病の病態解明に向けて. 埼玉県産業労働部職員(約30名)に講演. 2011.12.7、理化学研究所

研究組織と各研究項目の連携状況

本領域の研究目的を達成するために、A01:シナプスパノロジー; A02:ニューロサーキットパノロジー; A03:新技術の3項目を立て、変性疾患・発達障害・精神疾患それぞれがシナプス病態に至る分子過程とシナプス形態機能変化の実態解明、神経回路選択的な病変に至る分子過程の解明、シナプス・ニューロサーキットパノロジー解明に役立てる新たな技術開発を目的とした。そして最終的には疾患治療という出口を意識した領域研究計画を設定した。目標平成22年度の発足時点では、A01に岡澤、岩坪、A02に貫名、勝野、A03に林、井上を配置した。岡澤は変性疾患、発達障害、精神疾患のシナプス病態解明全般のマネジメントとポリグルタミン病とPQBP1病のシナプス機能障害の解明、岩坪は変性疾患の中でもアルツハイマー病のシナプス病態解明、貫名はハンチントン病の線条体神経細胞の選択的脆弱性の分子基盤、勝野は運動ニューロン疾患の選択性の分子基盤、林は2光子顕微鏡の技術革新、井上はiPS細胞を用いた神経疾患病態モデルの開発、を中心に研究を進めることとした。

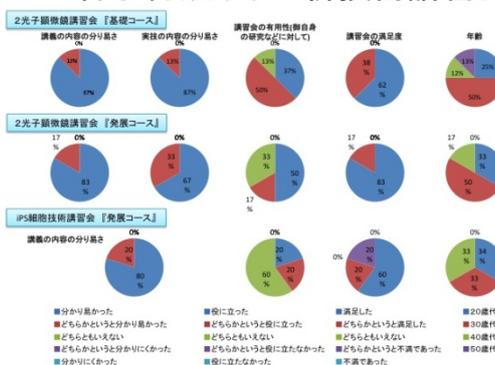
これに、平成23年度から公募班員を加えることにより、研究領域全体をくまなくカバーするとともに、それぞれの項目の研究の深みを増すことを企画した。この際、採択時のコメントである『アルツハイマー病、ポリグルタミン病にやや偏った研究者の布陣を改善する』『ニューロンだけではなくグリア細胞の研究にも注力する』に対応して、前者では、パーキンソン病研究者である高橋(京都大学)、服部(順天堂大学)、今井(順天堂大学)、TDP43などの前頭側頭葉型認知症(FTLD)の研究者である長谷川(都医学研)、横田(医科歯科大学)、DISCを中心とした統合失調症の森(名古屋大学)、てんかんの分子研究の深田(生理研)、ゲノム研究のトップ研究者の松本(横浜市立大学)を加えた。また後者に対応して、グリア研究の第一人者である池中(生理研)、山中(理研)を加えた。さらに、アルツハイマー病の富山(大阪市立大学)、岩田(長崎大学)、ポリグルタミン病の永井(国立精神神経センター)、ALSの西頭(東京大学)痙性麻痺の白根(九州大学)、発達障害の祖父江(岩手医科大学)、和田(国立精神神経センター)、定方(群馬大学)を加えて計画研究者の担当領域をより厚くするとともに、シナプス生理の小林(日本医科大学)、in vitroでの1分子レベルでのシナプス再構成を顕微鏡下で観察する平野(名古屋大学)、神経解剖の河田(京都府立大学)を加えることにより、シナプス機能障害の基盤にあるシナプス形成過程およびシナプス生理機能の研究基盤も充実をさせた。また、A03:新技術においても、ウィルスベクター技術の第一人者である村松(自治医科大学)、iPS細胞技術の岡田(慶応大学)を加え、領域全体の技術を拡大した。

若手育成(1)一新技術講習会

日程	講習会	参加者
2011年5月24日	第1回 2光子顕微鏡講習会『基礎コース』	10名
5月27日	第2回 2光子顕微鏡講習会『基礎コース』	8名
6月1日	第3回 2光子顕微鏡講習会『基礎コース』	10名
6月8日	第4回 2光子顕微鏡講習会『発展コース』	8名
7月13日	第1回 iPS細胞技術講習会	12名



若手育成(1)一新技術講習会



このように、シナプス病態研究領域の形成に必要な十分な研究者の陣容を整えた上で、1) 相互の研究交流を促進させ、2) その中核となるべき技術基盤を実用化することを研究期間前半の目的とした。前者については、これまで、班会議を3回、国際シンポジウム2回、そして

新技術講習会(2光子顕微鏡、iPS 細胞技術)を5回行い、それぞれの会合後のインフォーマルな懇親会を催して、班員間あるいは共同研究者である若手研究者も含めて相互理解を促した。これらの会合・懇親会における活発な議論の様子はホームページでもご覧になって頂けるものと思う(<http://www.tmd.ac.jp/mri/shingakujutu/jpn/photograph/index.html>)。事後のアンケートにおいても高い満足度が得られている。さらに、若手の

この結果として自発的(あるいはボトムアップ的)な共同研究が現在までに23件行われている。後者については、A03:新技術とリンクした形で、2光子顕微鏡と iPS 細胞技術を中核に据えている。脳組織スライス培養などの *in vitro* 環境においては、2光子顕微鏡による live imaging は少なからぬ研究室で行われつつある。一方、生きた動物(マウス)を用いて種々の刺激に対するシナプス可塑性の観察はほとんどの実験室では成功しておらず、国際的に見てもまさに技術的フロンティアにある。A03 に属する林は、利根川博士とともにアメリカで2光子顕微鏡技術の先端を切り開いてきたが、彼にしても生きたマウス個体の種々の刺激に対するシナプス可塑性観察は本新学術領域研究での目的とするところである。岡澤が管理する2光子顕微鏡も、このレベルの新技術を班員全体に提供することを目標としている。このために、林と緊密な連絡を取って技術移転を行い、現在マウス大脳、小脳のシナプスの生きた個体での観察が可能になって来た。現時点での最大の問題点は、脈拍による画像のゆれである。これを克服する方法として、血圧と脈拍を落とすという方法も用いられているが、これは非生理的であり私たちは採用したくない。もう一つの手法は頭蓋骨に空けた穴をガラススライドあるいはアガロースなどでカバーして拍動を押さえ込み、かつ血管から遠い部分を探すということであり、この方向性で調整を行った結果、安定して良質な画像を撮影することに成功した。24年5月時点から本格的に支援研究が進行している。iPS 細胞技術については、井上により京都大学 iPS 研究所での安定的な iPS 細胞作成が実現しており、各研究者との共同研究が始まる、もしくは検討中である。さらに、総括班の主導で、2光子顕微鏡、iPS 細胞を用いた共同研究をプロモートするために、総括班経費によるサポート研究を班員に募集し、公募班員-計画班員の間での共同研究3件が進行中である。

共同研究(25件:その1)

- ・ 井上一山本: 発達障害疾患のiPS細胞作成 (線維芽細胞を採取し、作成を開始した)
- ・ 岡澤一岩坪: ショウジョウバエ神経系におけるシナプス異常・細胞死について共同研究を開始、一部の結果を論文発表済み)
- ・ 岡澤一郭: 神経変性のシナプス病態の観察(孤発性ALSのモデルマウスの運動ニューロン変性に伴うシナプス病態の観察を計画している)
- ・ 貫名一岡澤: 細胞のストレス下におけるp62リン酸化の質量分析によるリン酸化部位の同定
- ・ 塩田一林: CaMKII δ 3 の細胞核内活性の FRET 解析 (コンストラクトを作製し終え、現在 FRET 解析を行っている。成功すれば林康紀研究室において FLIM を用いた FRET 解析を行う予定。)
- ・ 村松一郭: ALSの遺伝子治療(アデノ随伴ウイルスをベクターとした運動ニューロンへの遺伝子導入研究を開始した)
- ・ 岩田一郭: 興奮性神経細胞死カスケードの解析(カルバスタチンノックアウトマウス、トランスジェニックマウスと孤発性ALSモデルマウスの交配を行っている)
- ・ 山形一吉田: 神経突起分枝誘導因子の受容体探索(Fc蛋白質の作成を開始した)
- ・ 永井一貫名: TDP-43の細胞内挙動のFRAP解析 (FALS変異による拡散速度の低下)
- ・ 永井一長谷川: PolyQ凝集阻害化合物のA β 、Tau、 α Syn凝集阻害活性評価 (様々な蛋白質に有効な凝集阻害化合物の同定)
- ・ 永井一村松: AAVを用いたポリグルタミン病マウスの遺伝子治療 (AAV5-Hsp40/QBP1による治療効果)

共同研究(25件:その2)

- **西頭一岡澤**: Derlin-1コンディショナルノックアウトを用いたニューロンのシナプス形態と機能変化に関する検討 (Derlin-1コンディショナルノックアウトを作成中であり、現在Derlin-1^{Flox/-}マウスの作製を終えた)
- **池中-星野**: 小脳発達におけるOlig2分子の果たす役割の研究 (池中先生の作成されたノックインマウスを使わせて頂いた。Olig2には、小脳神経上皮の神経幹細胞の時間形質の推移をとどめる働きがあることがわかった。投稿準備中。)
- **河田一祖父江**: ホルモン環境に対する脳の応答作用機構(ステロイドホルモンの脳への影響を分子、細胞化学的に検討した)
- **山本一井上**:
発達障害疾患の患者iPS細胞を用いた疾患解析
(数例の線維芽細胞を採取し、iPS細胞を作成。神経系への分化誘導を施行した。)
- **村松一岡澤**: 血管内投与型AAVベクターによるin vivo imaging技術の開発と治療応用
- **村松一岩田**: 血管内投与型AAVベクターを応用したAlzheimer病の遺伝子治療開発
- **村松一郭**: 血管内投与型AAVベクターを応用したALSの遺伝子治療開発

共同研究(25件:その3)

- **山形一吉田**: 神経突起分枝誘導因子の受容体探索(Fc蛋白質の作成を開始した)
- **村松一木下**: Cre発現AAVベクターの供与 (Sept7floxマウス由来細胞での組み換えを確認した)
- **勝野一村松**: SBMA疾患特異的miRNAのAAVベクター作成 (SBMAマウスへの全身投与で治療効果を確認)
- **今居-服部-高橋**: PINK1-Parkinによるミトコンドリア軸索輸送制御メカニズムの解析(論文発表済)
- **今居-服部**: PINK1-Parkin経路に関与する新規分子の探索(候補分子のスクリーニング中)
- **今居-服部-高橋**: ドーパミン神経変性に関与する新規NO-FoxO経路の解明(論文発表済)
- **今居-服部-高橋**: LRRK2が軸索の形成・維持に関与する分子メカニズムの解析(論文投稿準備中)
- **服部一岡田**: PARK2患者由来iPS細胞の作成と病態解析
- **内山一岡田**: ヒトiPS細胞由来神経系細胞のin vivoでのシナプス形成、髄鞘化に関する免疫電子顕微鏡解析。
- **内山一岡田**: PARK2 iPS細胞由来神経系細胞における、細胞内小器官の電子顕微鏡による微細形態学的解析。
- **勝野一岡田**: 神経疾患患者由来iPS細胞の作成と解析。

このように、A01, A02, A03 を超えて、班員間の相互研究が育ちつつあり、研究期間の後半には本研究領域プロパーの成果が得られるものと確信している。これらの相互研究の促進策は、総括班が8回の総括班会議を通じて討議して実行して来たものであり、また国内・国際評価委員のアドバイスを受けて研究を推進している。

研究費の使用状況（設備の有効利用を含む）（1ページ）

総括班の経費は、平成22年度については2光子顕微鏡(オリンパス FV1000MPE)が大半を占め、概算は以下の通りである。

2光子顕微鏡（オリンパス・FV1000MPE）：78,000,000円

その他の周辺備品として、微量高速遠心機（トミーMX-305）1,160,000円、実験台450,000円、クリーンベンチ1,200,000円、マイクロレンズ2,000,000円

ホームページ作成費用：2,000,000円

シンポジウム費用：会場費230,000円、コーヒー代30,000円

外国人招待講演者（2名）旅費+宿泊費1,300,000円、謝金（3名）120,000円

人件費（事務補佐員）：3,000,000円、旅費(岩坪、貫名)：1,200,000円、その他（広告費、通信費、修理費など）：510,000円

合計91,200,000円

平成23年度は、概算で、人件費（事務補佐員1名、技術員1名）5,400,000円、会議費1,170,000円、2光子顕微鏡保守契約(4ヶ月)1,150,000円、ニュースレター800,000円、ホームページ維持更新費用370,000円、旅費(岩坪、貫名)：800,000円、消耗品2,510,000円、合計12,200,000円

先の項目でも記載したが、本研究領域ではiPS細胞技術とともに2光子顕微鏡が技術面での中核であり、設備備品としても大きなウェイトを占めている。私たちの領域では、脳組織スライス培養などの *in vitro* 環境よりも進んだ、生きた動物(マウス)を用いて種々の刺激に対するシナプス可塑性の観察を目指している。この技術は、ほとんどの実験室では成功しておらず、国際的に見てもまさに技術的フロンティアにある。A03に属する林が米国で2光子顕微鏡技術の先端を切り開いてきた経験を生かし、研究領域の共用機器である2光子顕微鏡の技術確立を図ってきた。林と緊密な連絡を取って技術移転を行い、現在マウス大脳、小脳のシナプスの生きた個体での観察が可能になっている。総括班経費で雇用した技術員は、この技術基盤を安定的な供給するために集中的に取り組んでおり、公募班員-計画班員間の共同研究3件が進行中である。

領域活性化の為に平成22年度はキックオフ国際シンポジウムが行われており、平成23年度までに通常の班会議が2回行われ、これらの費用に総括班経費を使用している。また、領域運営の為に事務補佐員1名を雇用して、これにより100通近い班員連絡、会計、会議運営が行われている。これら2名の雇用は領域運営と研究推進の為に有効に機能している。また、2光子顕微鏡は共用機器であり不特定多数が使用する。このため保守契約は必須である。これ以外に、班員の中には、薬品保冷庫、クリオスタット、実態顕微鏡、冷凍庫、画像解析ソフト、培養用CO₂インキュベーター、レーザー照射装置、恒温震盪機などの購入を、それぞれの班員が行っているが、個別の研究目的に沿って使用している。

今後の研究領域の推進方策

領域目標にそった各班員の研究については、前述の如く既に多くの成果が論文として発表され、一部はプレスリリースなどを通して社会に発信されている。また、特許として知的財産化されたものもあり、科学的成果が脳神経疾患の治療に将来的につながるものと期待している。

領域発足後のリサーチフィールドの育成に関しては、班会議、ニュースレター、班員間連絡網などを通じて、班員間の共同研究も25件が進行中であり、そのうち2件はすでに共同論文の発表につながっている。また、若手研究者育成についても、班主催の2光子顕微鏡およびiPS細胞技術の講習会が5回行われ、全体的に見ると60–90%の参加者で満足が得られている。シナプス病態班主催の若手シンポジウムも包括脳夏のワークショップの中に組み込んだ形で2回(発足準備段階を含めて)行い、ここで若手研究者自らがプログラムを作成し講演者を呼び寄せる業務を経験してもらい、研究者としての研究に伴う関連業務についても教育を行った。また、若手研究者の抱える研究環境の問題点を議論すると共に、この領域の先進である井原康夫教授の研究経験からの様々なアドバイスを受け、本新学術領域から始まる将来にむけての研究構想についても議論した。これらの結果、領域全体で16名の若手研究者の昇進があり、22件の若手研究者の受賞があった。基本的には、今後も従前の方策を推進するとともに、技術的基盤となる2光子顕微鏡とiPS細胞の技術により多くの研究者にとってアクセスをしやすくして、領域内の研究交流を活発化させたい。さらに、脳科学関連の他の領域と包括脳ネットワークを基盤として交流を図り、次の新学術領域につながる研究分野の開拓、より広い研究領域(ゲノム領域・がん領域など幅広く)への技術支援を通じた協力、そして若手研究者の育成を図っていきたいと考えている。

また、次ページ以後に掲載したとおり、国内・国際評価委員の諸先生からも研究領域の推進について高い評価を頂いているが、同時に井原先生、加我先生からは『疾患治療につながる研究をより強く進めて欲しい』との叱咤激励を頂いている。この評価を頂いた後に勝野・計画班員のグループからmicroRNAを用いた球脊髄性筋萎縮症モデルマウスの治療実験の成果がNature Medicineに報告され、また領域代表者のHMG-Ku70を用いた治療についての国際・国内特許も最終的に認可を得ている。したがって、今後2年間の研究そして領域育成を通じて、さらに出口に直結する成果がより多くより速く生み出されるものと確信している。

総括班評価者による評価の状況

新学術領域研究

『シナプス・ニューロンサーキットパソロジーの創成』中間的評価

神経変性疾患や発達障害などにおける神経系の「不具合」についての研究は、これまでは神経細胞死のメカニズムや神経細胞活動に必須な特異的タンパクの異常のメカニズム解明に向けられてきた。それに対して、本研究領域の目指すところは、神経系の「不具合」を「神経回路網」を形成するシナプス・サーキットの変調というユニークな視点からアプローチしようとするものである。

この2年間という短期間にも関わらず、班員が新たに発見したタンパク質 Maxer の発現低下がブルキンエ細胞保護機能障害を起こし小脳変性症につながることを、あるいはアルツハイマー病において Aβ 蛋白産生酵素がシナプスの細胞接着タンパクである *neuroligin1* を神経活動依存性に切断してシナプス機能不全にかかわる、などの数々の新しい発見をしている。また、この研究領域が当初から目指していた新技術開発についても、新規ウィルスベクター、RNA の可視化、特異的後退の開発など、にも目途が立ってきていることは評価する。

さらに、異分野研究者の交流とともに2光子顕微鏡や iPS 細胞作製技術などの新技術の普及のために、国際シンポジウムや新技術講習会を数回開催するなど活発に活動している。また、班員間の共同研究の推進と若手研究者の育成にも力を入れており、具体的に成果が上がってきていることは特筆しておく。

総じて、期待通りあるいはそれ以上の成果を挙げていると評価する。

平成 24 年 4 月 26 日

国際医療福祉大学大学院長 金澤一郎

* * * * *

『シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成』（平成 22 年度-平成 26 年度）の評価、アドバイスに関して
同志社大学・生命医科学部 井原康夫

数年前に手に取った「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」の提案書は非常に新鮮な感じがし、是非サポートしたいとの気持ちであった。神経変性疾患を対象とする班研究の提案では通常「蛋白質の凝集または沈着から神経変性または死の経路」の病理が対象となりいささか食傷気味であったため、新鮮な感じがしたのであろう。提案時サーキットパソロジーの視点がもてはやされる機運にはなかったと思うが、その後このような視点での論文が多く出版されてきて領域代表者の先見の明に敬意を払う次第である。

各計画班員の研究進歩を読んでもと大部分は当初期待した路線上での成果が上げられており、これは領域代表者の誇りでもあろう。私はとくに各分野の技術的進歩をいち早くとりいれ、各変性疾患研究に応用していることに、感心している。その中でも *in vivo* imaging, iPS 細胞の活用は印象的である。領域代表者の意図したように班員全体の技術が一段と磨きがかかったのは確かだろう。この技術適用を基礎に新たな観察をすると同時に、出来れば新しい分野を切り開いてほしい。このように技術的進展は目覚ましいものがあるが、翻って目標としたサーキットパソロジーの解明に関してはまだ充分ではないとの印象がある。まだ時間が必要なのもかもしれないが一層奮起してほしい。Publication の質量ともに問題はなく素晴らしい成果を上げつつあるのはよくわかる。しかし、個々の神経変性疾患の治療につながる成果が多くはないとの印象が強い。この点をどうするかに関しては今後の課題であろう。

* * * * *

新学術領域 シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成
(領域代表 東京医科歯科大学 岡澤均教授) 中間評価書
国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 加我牧子

神経変性は基本的に、遺伝子変異に始まり、タンパク質が構造異常を来し、結果としてタンパクが凝集し、細胞機能が障害されて細胞死に至ることが明らかになって来ましたが、変性疾患の大きな課題でありつづけている「系統変性」すなわちニューロサーキットの特異的病変の原因については不明なままです。アルツハイマー病の治療開発研究に着手される時代となっても、進行期には変性したタンパクを除去しても症状は改善しません。このような背景から初期病変の重要性が注目されてきています。

このため本研究班では遺伝子異常が細胞機能異常を介してシナプスの異常に至る分子的過程と、特異的なニューロサーキットを選択的に障害する病態を先端的分子イメージング手法などを用いて明らかにし、各種疾患の比較を行い、病態の相違と共通性を明確にし、iPSを含む幹細胞研究を通じて新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ろうとしています。

一方、発達障害のうち、知的障害を伴う特定の疾患群の一部や、一部の精神疾患でシナプス異常に至る分子病態プロセスが変性疾患と共通する点があることが明らかになりつつあります。

そこで本研究班では次世代型先端技術を駆使して、各疾患のシナプスサーキットを解析して変調を見出すことを目指しており、正常のシナプス機能についても新たな発見をもたらさうと考えて研究をすすめています。

研究の進展状況

計画研究の中で岡澤研究代表者は、ハンチントン病、脊髄小脳変性症1型および7型、球脊髄性筋萎縮症、精神遅滞・小頭症PQBP1などのlentivirusベクター、AAV9ベクターを作製し2光子顕微鏡により、生きたマウスの大脳皮質および小脳皮質に発現させた蛍光タンパクを観察することに成功しました。これに関連してアタキシジン7が、細胞質の微小管安定化に寄与していることを発見したり、新規分子マクセルがプルキンエ細胞に対する保護機能障害につながることを明らかにするなどの成果をあげました。

岩坪研究分担者はアルツハイマー病アミロイドβ(Aβ)など関連タンパク質研究のためマイクロダイアリス法による脳内分泌Aβ測定系を確立し、optogeneticsによる神経活動制御を目的としてチャンネルロドプシンの神経細胞発現に成功しました。現在嗅内皮質光刺激による海馬Aβ分泌モニター系の確立研究が進捗中であり、Aβ産生酵素γセクレターゼ、Aβ前駆体APP切断酵素ADAM10が、シナプス分子neuroligin1を神経活動依存的に切断し、シナプス形成に関わることを明らかにするなどの成果をあげています。

貫名研究分担者は、線条体中型有棘神経細胞に蛍光を発するbeta4 promoter-Venusマウスを作製し、ハンチントン病の遺伝子異常が分離細胞レベルで確認できることを確認し、現在遺伝子解析を行っています。さらにsodium channel beta4 subunitは線条体のほかランビエ絞輪、線条体投射線維に存在することが明らかにしました。この投射線維は多発性硬化症など線条体中型有棘細胞の疾患感受性に関与する可能性があり、作製したbeta4特異抗体はこの系の特異マーカーになることが期待され、新たなサーキット解析ツールが得られた可能性があります。

このほか筋萎縮性側索硬化症と球脊髄性筋萎縮症に共通する分子メカニズムとして、dynactin 1の発現低下に伴うオートファゴソームの輸送異常やCGRP1の発現亢進によるJNK経路の活性化などについての研究が進行中であり、視覚野でのシナプス可塑性に伴い生じる分子の活性をフェレットで観察する事、海馬神経細胞の活動をカルシウムで捉える事に成功しています。

また上位運動ニューロンのマーカーであるFez1遺伝子をレポーター遺伝子として、EGFPを導入したコントロールヒトiPS細胞を作製し、大脳皮質神経細胞への分化誘導を行い、in vitroにおけるFez1遺伝子の発現時期を検討し、Fez1発現神経細胞ではprojection neuronに特徴的な遺伝子群の発現が上昇していることを同定しました。

このように本研究班の学術研究は着実な進捗が見られ、平成22年度から23年度の研究成果として領域全体で原著論文279編が超一流の国際誌に発表されました。これ

は Academic field における本研究グループの成功と評価してよいのではないかと思います。さらに本研究班では平成 22 年 7 月研究領域のホームページを公開し、その後も適宜更新を続けており、一般への宣伝活動にも気を配っています。

領域に直接関わる学会・研究会の主催や、国内外の基幹学会での招待講演を 270 件以上依頼されています。研究成果の一部はプレスリリース行って新聞掲載など 58 件のマスコミ報道につながっています。また一般市民向けの講演会も 15 回と実施しており、難しい内容を多くの方々につたえる努力を継続しています。

直接疾患の治療をめざす段階は残念ながらまだまだ遠いとはいえ、各領域の基礎研究者がシナプスや神経回路について共通の認識のもとで研究を行い、若手研究者の育成を意識した班会議や、技術講習会、シンポジウム開催を行っている試みは評価できます。班員間のコミュニケーションや共同研究および自由に議論できる場の提供は今後の研究の発展に重要な意味を持つと思われます。

本気で病気との関係を意識した研究をすすめる御意志がおありならば患者さんやご家族に接する機会を設けていただくことを考えるのもよいかもしれません。今後の研究の進展を期待しております。

NEUROPROTEOMICS
Prof. Dr. Erich Wanker

MDC Max-Delbrück-Centrum • Postfach 74 02 38 • 13092 Berlin

To whom it may concern

MDC MAX-DELBRÜCK-CENTRUM
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
BERLIN-BUCH

in der
HELMHOLTZ GEMEINSCHAFT e.V.

Robert-Rössle-Straße 10
13125 Berlin

Telefon: +49-30/9406-2157
Fax: +49-30/9406-2552
E-Mail: ewanker@mdc-berlin.de
<http://www.mdc-berlin.de/neuroprot/>

Berlin, November 29, 2010

Evaluation statement for the research project “Foundation of synapse and neurocircuit pathology”

The project started in 2010 with three subprojects focusing on synapse pathology (A01), circuit pathology (A02) and new techniques (A03). The overall aim of this collaborative project is to understand the molecular mechanisms of neurodegenerative, developmental and mental disorders using cell biological, biochemical and high-resolution imaging methods and technologies. In the longer term, it should also be possible to develop new therapeutic strategies for brain diseases based on the generated knowledge.

At the kick-off meeting on October 27th, 2010 the investigators of this collaborative project presented their specific project aims, which were then discussed intensively by a panel of national and international scientists in the field. From the presentations by Prof. Okazawa, Prof. Nukina and Prof. Hayashi it was clear that the projects are highly innovative and well structured, suggesting that they will lead to scientific results that will be highly relevant for a better understanding of disease pathogenesis. The consortium made it clear that they have at their disposal important technologies, like relevant disease models (fly, mouse), state of the art imaging technologies with the potential to be developed further, and know-how on modulators of pathogenic processes in neurodegenerative disorders.

The research focus on synapses, protein misfolding pathways and imaging technologies most probably will allow the identification of novel molecular targets that cause dysfunction in synapses and/or promote neurodegeneration, which is a prerequisite for the successful development of therapeutic strategies.

I am of the opinion that this very exiting, innovative research project has a very high potential to be a lighthouse in the neuroscience field and will also gain international visibility. I therefore support the aims of the research project “Foundation of synapse and neurocircuit pathology” without any reservations.

Yours sincerely,



Prof. Erich E. Wanker

Stiftung des öffentlichen Rechts
Stiftungsvorstand:
Prof. Dr. Walter Rosenthal, Cornelia Lanz

Berliner Sparkasse
BLZ 100 500 00
Kto. 195 323 1140



11/8/2010

Professor Hitoshi Okazawa
Neuropathology
Medical Research Institute
Tokyo Medical and Dental University JST, CREST
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510 JAPAN

Dear Professor Okazawa and Colleagues:

It was my great pleasure to attend and speak at the Kick Off Symposium of the Scientific Research on Innovative Area "Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology" held on October 27, 2010 at Tokyo Medical and Dental University. I very much enjoyed all of the talks and lively discussion.

This meeting outlining the research accomplishments and research funding goals of your investigators and distinguished guest speakers was extremely comprehensive in scope and very innovative in design. It is very rare to have such extremely accomplished participants talking about such a broad array of topics critical to approaching diseases of the nervous system. The themes ranged from neurodevelopment to neurodegeneration while the technical expertise ranged from synapses to cell culture to fly and mouse models of disease all the way to human neurons derived from inducible pluripotent stem cells in humans with neuropsychiatric disorders. It is just this type of multidisciplinary focus that is likely to make meaningful advances in understanding and treating diseases of the nervous system.

The conference was very well attended and lively discussions and questions followed each session. The theme of early synaptic and neural circuit level changes in psychiatric disorders and in neurodegenerative disorders was maintained throughout each talk. Clearly, there will be much progress made on understanding how synapses and circuits are selectively affected in a broad range of early neurodevelopmental and neurodegenerative disorders.

I hope that you found my involvement, comments and suggestions helpful. I am very happy to be involved in evaluating the scientific progress of your distinguished

colleagues during the course of this grant program of Scientific Research on Innovative area. Please let me know how I can help as your work progresses.

Sincerely,



Craig M. Powell, M.D., Ph.D.