

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	新規原因遺伝子 Optineurin を中心とした筋萎縮性側索硬化症の発症機序の解明
研究機関・ 部局・職名	広島大学・ 原爆放射線医科学研究所・准教授
氏名	丸山博文

1. 当該年度の研究目的

ナンセンス変異患者由来の人工多能性幹細胞(iPS 細胞)の作製に向けクローンを樹立し、ニューロンへの分化能を検討する。

オプチニューリン(Optineurin)モデルマウスを作製・飼育する。

Optineurin と関係する蛋白質について検討する。

2. 研究の実施状況

筋萎縮性側索硬化症は人工呼吸器などのサポートがなければ発症後3～5年で死に至る難病であり、根本的で有効な治療法の開発が望まれています。治療法開発の手がかりをえるため、私たちが発見した筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 Optineurin(オプチニューリン)の解析をすすめています。

平成23年度は患者さんの検体を用いた病理学的検討ではオプチニューリン遺伝子変異例のみならず、筋萎縮性側索硬化症においてオプチニューリンが広い範囲で関係していることを明らかにしました。さらにオプチニューリン遺伝子異常による患者さんの長期経過を大脳萎縮に注目して報告しました。大脳萎縮についてはこれまであまり注目されていなかった視点であり、今後筋萎縮性側索硬化症全体で考えていく必要があることを指摘しました。

人工多能性幹細胞については劣性遺伝性の患者さん由来の細胞に加えて、優性遺伝性の患者さん由来のiPS細胞を作製し、それらの至適培養条件の検討を行いました。

またモデルマウスを作製するためにオプチニューリンのノックアウトマウスを飼育しているところです。現在生後8ヶ月が経過していますが、今のところ筋萎縮は認めていません。ノックアウトマウス由来の線維芽細胞を作製しましたので、今後この細胞を用いて分子生物学的検討を行います。

さらにオプチニューリンの筋萎縮性側索硬化症をきたす変異により自然免疫に関係する因子の抑制効果が消失することを明らかにしました。このことは本疾患の発症に自然免疫が関係する可能性を示したものです。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 5 件</p> <p>Hidefumi Ito, Kengo Fujita, Masataka Nakamura, Reika Wate, Satoshi Kaneko, Shoichi Sasaki, Kiyomi Yamane, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Noriyuki Shibata, Shinji Togashi, Akihiro Kawata, Yoko Mochizuki, Toshio Mizutani, Hirofumi Maruyama, Asao Hirano, Ryosuke Takahashi, Hideshi Kawakami, Hirofumi Kusaka. Optineurin is co-localized with FUS in inclusions of basophilic inclusion body disease. <i>Acta Neuropathologica</i>, 121, 4, 555-557, 2011 (ISSN: 1432-0533) DOI: 10.1007/s00401-011-0809-z</p> <p>Katsunobu Sugihara, Hirofumi Maruyama, Masaki Kamada, Hiroyuki Morino, Hideshi Kawakami. Screening for OPTN mutations in amyotrophic lateral sclerosis in mainly Caucasian. <i>Neurobiology of Aging</i>, 32, 1923.e9-1923.e10, 2011 (ISSN: 0197-4580) DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.01.019</p> <p>Hidefumi Ito, Masataka Nakamura, Osamu Komure, Takashi Ayaki, Reika Wate, Hirofumi Maruyama, Yoshimi Nakamura, Kengo Fujita, Satoshi Kaneko, Yoko Okamoto, Masafumi Ihara, Tetsuro Konishi, Kazumasa Ogasawara, Asao Hirano, Hirofumi Kusaka, Ryuji Kaji, Ryosuke Takahashi, Hideshi Kawakami. Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G <i>optineurin</i> mutation. <i>Acta Neuropathologica</i>, 122, 223-229, 2011 (ISSN: 1432-0533) DOI: 10.1007/s00401-011-0842-y</p> <p>Takemasa Sakaguchi, Takashi Irie, Ryoko Kawabata, Asuka Yoshida, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami. Optineurin with amyotrophic lateral sclerosis-related mutations abrogates inhibition of interferon regulatory factor-3 activation. <i>Neuroscience Letters</i>, 505, 279-281, 2011 (ISSN: 0304-3940) DOI: 10.1016/j.neulet.2011.10.040</p> <p>Hiroki Ueno, Keitaro Kobatake, Masayasu Matsumoto, Hiroyuki Morino, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami. Severe brain atrophy after long-term survival seen in siblings with familial amyotrophic lateral sclerosis and a mutation in the optineurin gene: a case series. <i>Journal of Medical Case Reports</i>, 5, 573, 2011 (ISSN: 1752-1947) DOI: 10.1186/1752-1947-5-573</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 6 件</p>	<p>専門家向け 計 5 件</p> <p>Hideshi Kawakami, Hirofumi Maruyama, Hidefumi Ito. Optineurin in ALS. AAN-JSN Joint Symposium (日米神経学会合同シンポジウム). Nagoya, 2011. 5. 18.</p> <p>丸山博文, 森野豊之, 伊東秀文, 和泉唯信, 鎌田正紀, 萩原弘一, 阿部康二, 小牟禮修, 小畠敬太郎, 上野弘貴, 青木正志, 日下博文, 梶龍兒, 川上秀史. 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子オプチニューリンの同定および頻度・臨床症状. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011/5/18, 名古屋</p> <p>丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子 Optineurin の同定. 第 46 回広島大学・生命科学フォーラム, 2011/6/24, 東広島</p> <p>丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子 Optineurin の同定. 神経内科 Research Seminar, 2011/9/21, 仙台</p> <p>丸山博文, 和泉唯信, 伊東秀文, 森野豊之, 阿部康二, 杉原勝宣, 宮本亮介, 小畠敬太郎,</p>

様式19 別紙1

	川上秀史. Optineurin 変異による筋萎縮性側索硬化症の臨床経過および原因遺伝子の頻度. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011/11/11, 千葉 一般向け 計 1 件 丸山博文. 脳の病気と遺伝子. 広島大学医学部公開講座・世界脳週間広島イベント「脳と心の科学はおもしろい」, 2011/6/11, 広島
図書 計1件	伊東秀文、丸山博文、川上秀史. Basic Neuroscience 神経病理「Optineurin」、p27-36、Annual Review2012 神経、中外医学社、2012、総ページ 328、ISBN978-4-498-12896-5
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野 http://home.hiroshima-u.ac.jp/epidem/blosxom.cgi/Contents/introduction.htm
国民との科 学・技術対 話の 実施状況	平成 23 年度広島大学公開講座(日常生活における放射線と健康影響・遺伝子と病気)「脳の病気と遺伝子の話」2011/7/7, 広島 広島大学公開講座 NeXT 明日を拓く科学「筋萎縮性側索硬化症の新たな原因遺伝子」2012/3/20, 広島
新聞・一般 雑誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	129,000,000	52,400,000	0	76,600,000	0
間接経費	38,700,000	15,720,000	0	22,980,000	0
合計	167,700,000	68,120,000	0	99,580,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	52,200,000	0	0	52,200,000	52,180,996	19,004	0
間接経費	15,720,000	0	0	15,720,000	15,720,000	0	0
合計	67,920,000	0	0	67,920,000	67,900,996	19,004	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	35,907,535	顕微鏡、実験試薬
旅費	210,280	研究成果発表(学会)
謝金・人件費等	1,997,763	研究補助員人件費
その他	14,065,418	DNA解析料
直接経費計	52,180,996	
間接経費計	15,720,000	
合計	67,900,996	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
顕微鏡用デジタル カメラ	オリンパスDP72	1	1,695,750	1,695,750	2011/4/15	広島大学
自動核酸抽出装置	QuickGene-610L	1	1,429,680	1,429,680	2011/4/25	広島大学
超微量分光光度計	NanoDrop2000	1	1,470,000	1,470,000	2011/4/25	広島大学
レーザー走査型顕 微鏡	FV10i-DOC	1	11,445,000	11,445,000	2011/6/3	広島大学
高性能凍結ミクロ トーム	CM3050 SIII	1	4,200,000	4,200,000	2011/6/10	広島大学
全自動電気泳動装 置	Agilent2100	1	2,658,600	2,658,600	2011/8/26	広島大学
画像解析装置	ImageQuant 4000mini	1	3,465,000	3,465,000	2011/10/25	広島大学
液体窒素凍結保存 容器	LS6000	1	577,500	577,500	2012/2/9	広島大学
マイクロチップ電気 泳動装置	MCE-202	1	1,995,000	1,995,000	2012/2/17	広島大学
遺伝子導入装置	NEPA21-S	1	1,890,000	1,890,000	2012/2/29	広島大学