

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発
研究機関・ 部局・職名	群馬大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	平井 宏和

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	127,000,000	127,000,000	0	127,000,000	127,000,000	0	
間接経費	38,100,000	38,100,000	0	38,100,000	38,100,000	0	
合計	165,100,000	165,100,000	0	165,100,000	165,100,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	935,000	43,159,899	9,248,953	11,113,711	64,457,563
旅費	0	549,820	561,060	902,110	2,012,990
謝金・人件費等	0	10,193,292	15,125,023	17,437,843	42,756,158
その他	0	3,115,497	8,371,014	6,286,778	17,773,289
直接経費計	935,000	57,018,508	33,306,050	35,740,442	127,000,000
間接経費計	280,500	17,112,300	11,913,600	8,793,600	38,100,000
合計	1,215,500	74,130,808	45,219,650	44,534,042	165,100,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
CO2インキュベータ	MCO-19AIC 三洋	1	882,000	882,000	2011/3/17	群馬大学大学院医学系研究科
フェムトジェット	5247000.048	1	876,015	876,015	2011/4/22	群馬大学 医学部動物実験施設
インキュベーターシェーカー・ユニバーサルプラットフォーム	MT320- 0005・ M1250-9920	1	2,877,000	2,877,000	2011/5/19	群馬大学大学院医学系研究科
マーモセット ケージ	クレア	1	1,995,000	1,995,000	2011/5/23	群馬大学 医学部動物実験施設
高速レーザー共焦点観察システム	CSU- X1SYS-SP8	1	14,962,500	14,962,500	2011/6/22	群馬大学大学院医学系研究科
コモンマーモセット	日本クレア	9	-	4,520,250	2011/6/27, 7/4	群馬大学 医学部動物実験施設
パーティカルロータ	P50VT2	1	1,764,000	1,764,000	2011/7/4	群馬大学大学院医学系研究科
サーマルサイクラー	185-1096JA	1	807,450	807,450	2011/7/11	群馬大学大学院医学系研究科
TALI IMAGE BASED CYTOMETER	T10796 イン ピトロジェン	1	1,398,600	1,398,600	2011/11/10	群馬大学大学院医学系研究科
データ取得インターフェース	Digidata1440 A	1	814,800	814,800	2011/11/16	群馬大学大学院医学系研究科
モノクロカメラ	140万画素 冷却CCD	1	754,110	754,110	2011/12/2	群馬大学大学院医学系研究科

様式20

特注 マウス用ローターロッド	MK610A/RK Z 室町機械	1	756,000	756,000	2011/12/16	群馬大学大学院医学系研究科
マルチマイクロマニピレータ	MPC-385-2	1	2,310,000	2,310,000	2011/12/20	群馬大学大学院医学系研究科
マルチマイクロマニピレータ	MPC-385-2	1	1,995,000	1,995,000	2012/1/13	群馬大学大学院医学系研究科
実験動物用吸入麻酔装置 NARCOBIT 酸素ユニット追加		1	569,100	569,100	2012/2/16	群馬大学大学院医学系研究科
ミニマルチガスインキュベーター	BL-42MD + 慈フィールド	1	689,115	689,115	2012/4/17	群馬大学 医学部動物実験施設
ソフトウェアワークステーションライセンス	SS-11	1	947,625	947,625	2013/12/18	群馬大学大学院医学系研究科
561nmレーザー	LDSYS- 561GH-SP43 ソリューションシステム	1	2,493,750	2,493,750	2014/2/14	群馬大学大学院医学系研究科

5. 研究成果の概要

脊髄小脳変性症は根治につながる治療法がない難病で、現在日本では25,000人以上の患者がいる。遺伝性脊髄小脳変性症1型(SCA1)モデルマウスの髄腔内に、間葉系幹細胞3,000個を注入することで、進行性の運動失調を顕著に抑制し、小脳神経細胞の萎縮を抑制することに成功した。髄腔内に投与した間葉系幹細胞の少なくとも一部は、小脳神経細胞と融合していることがわかった。本成果は効果的な治療法が見つからない脊髄小脳変性症に加えて、他の神経変性疾患の治療法としても応用できる可能性があり、今後の臨床応用が期待される成果である。

課題番号	LS021
------	-------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生の技術
	Development of the cerebellar regeneration technology using hematopoietic cells
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授
	Professor, Department of Neurophysiology, Gunma University Graduate School of Medicine
氏名 (下段英語表記)	平井 宏和
	Hirokazu Hirai

### 研究成果の概要

(和文): 脊髄小脳変性症は根治につながる治療法がない難病で、現在日本では25,000人以上の患者がいる。遺伝性脊髄小脳変性症1型(SCA1)モデルマウスの髄腔内に、間葉系幹細胞を注入することで、進行性の運動失調を顕著に抑制し、小脳神経細胞の萎縮を抑制することに成功した。髄腔内に投与した間葉系幹細胞の少なくとも一部は、小脳神経細胞と融合していることがわかった。本成果は効果的な治療法が見つかっていない脊髄小脳変性症に加えて、他の神経変性疾患の治療法としても応用できる可能性があり、今後の臨床応用が期待される成果である。

(英文): Spinocerebellar degeneration is an incurable neurodegenerative disease. There are more than 25 thousands patients in Japan, in which 1/3 are patients of the hereditary spinocerebellar ataxia (SCA). In this study, we succeeded to suppress the atrophy of cerebellar neurons and eventually, the progressive ataxia in SCA type 1 model mice by the intrathecal injection of mesenchymal stem cells (MSCs). A part of the grafted MSCs was found to fuse with cerebellar neurons. Our results suggest that intrathecal injection of MSCs may be a promising treatment for the SCA.

1. 執行金額                    16,510,000 円

(うち、直接経費 127,000,000 円、 間接経費 38,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

脊髄小脳変性症の患者(特定疾患医療受給者)は 1980 年に 1,562 人であったが、その後の画像診断技術の向上、原因遺伝子同定や遺伝子診断の広まりの結果、現在ではおよそ 25,000 人となり、1980 年の実に 15 倍以上にまで増加している。患者の約 1/3 は遺伝性の脊髄小脳失調症 (Spinocerebellar ataxia; SCA) である。1993 年の最初の原因遺伝子 (*ATXN1*) の発見以来、世界中で精力的に研究が行われ、次第に病態が明らかになりつつある。しかし、現在も根治につながる治療法は見つかっていない。日本では田辺三菱製薬から甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体である「セレジスト」が治療薬として販売されており、売上高は 180 億円に上る。しかし、投与 1 年後の二重盲検比較試験ではプラセボ群と差は見られていない。患者の生命予後は良いが、次第に歩行や言語が不自由になり、やがて寝たきり状態になるため、患者にも家族にもつらい疾患である。また特定疾患のため国が莫大な医療費を負担することになる。

スタンフォード大学の Blau らは剖検脳を用いた研究で、男性から骨髄移植を受けた女性の小脳プルキンエ細胞の 0.1% に男性由来の Y 染色体が存在することを見出し 2003 年に報告した。さらにマウス実験で、骨髄由来血球系細胞が小脳に到達し、プルキンエ細胞と融合すること、慢性炎症や脳炎があると血球系細胞と融合するプルキンエ細胞の数が著しく増加することが報告された (Johansson et al. *Nat Cell Biol*, 2008, Nern et al. *J Neurosci*, 2009)。また、多核のプルキンエ細胞は、若年マウスではほとんど存在しないが、加齢とともに著しく増加することが報告されている。しかしこれらの現象の生理学的意義は不明のままである。本研究では、骨髄由来の不明の細胞が変性プルキンエ細胞へと遊走し、栄養因子を放出、一部は融合して変性から回復させるという仮説を検証し、将来 SCA の治療法となる成果を得ることを目的とした。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) 小脳障害マウスへの血球系細胞の移植実験

SCA モデルマウスに、①骨髄由来細胞、②末梢白血球、③骨髄由来培養間葉系幹細胞、④神経幹細胞を移植する。投与経路は髄腔内投与、小脳への直接投与、側脳室に加えて、末梢静脈も用いる。移植後 Rotarod テスト、フットプリント(歩行の様子を検査)を行い、これらの細胞の移植で運動失調が回復するのかを調べる。また、経時的に GFP(+) 融合プルキンエ細胞が出現するの、もし出現する場合はその頻度を調べ、樹状突起の伸張障害、細胞内の凝集体蓄積に改善が見られるのかを明らかにする。さらに小脳スライスパッチクランプ解析を行い、機能的な改善についても検討する。

#### (2) 脊髄小脳変性症モデルマウスモセットの作成

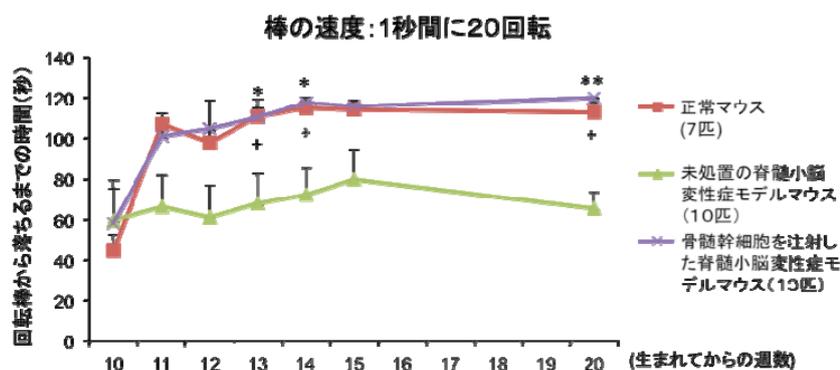
SCA の原因遺伝子を発現するレンチウイルスベクターをマーマーモセット受精卵の卵胞腔に注入し、仮親へ戻すことで SCA モデルマーマーモセットを作成する。モデルマーマーモセットは繁殖させて、SCA の新規治療法が霊長類でも効果があるのか検証するために用いる。

## 5. 研究成果・波及効果

### (1) 小脳障害マウス(SCA モデルマウス)への血球系細胞の移植実験

マウスの骨髄由来の間葉系幹細胞(セルライン)3000 個を、運動失調が出現し始める生後5週の SCA モデルマウス(トランスジェニックマウス)の髄腔内に注射した。生後 10 週目から20週まで、ロータロッドによってモデルマウスの運動失調の程度を測定したところ、野生型とほぼ同程度の成績を示した(図1)。

図1. 間葉系幹細胞を脊髄小脳変性症モデルマウスに移植することで運動障害が改善



生後5週の脊髄小脳変性症モデルマウスに間葉系幹細胞を移植。

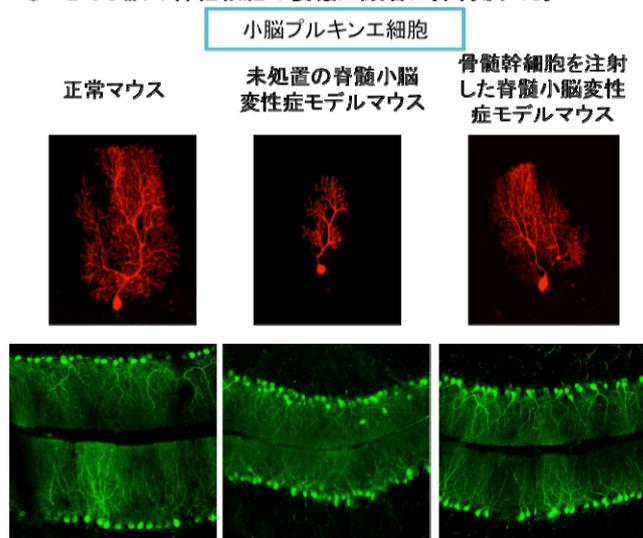
そこで生後20週の時点でマウスを灌流固定して小脳を観察した。未処置のモデルマウスではプルキンエ細胞層の配列は乱れ、プルキンエ細胞樹状突起は顕著に萎縮していた。これに対し、間葉系幹細胞を髄注したモデルマウスのプルキンエ細胞層の乱れは軽微であり、樹状突起の面積も、野生型よりは小さかったものの、未処置のものより有意に大きいことが明らかとなった(図2)。

未処置のモデルマウスのプルキンエ細胞を電気生理学的に解析したところ、代謝型グルタミン酸受容体活性化によって引き起こされるシナプス前抑制が完全に見られなかった。これに対して、間葉系幹細胞を髄注したモデルマウスのプルキンエ細胞では、代謝型グルタミン酸受容体活性化によって顕著なシナプス前抑制が観察された。間葉系幹細胞 50,000 個の SCA モデルマウスの小脳皮質への注射でも、運動失調の進行を抑制できることがわかった。さらに間葉系幹細胞を GFP で蛍光ラベルして、小脳皮質に注射し 8 週後に観察したところ、GFP でラベルされたプルキンエ細胞が観察され、注射した間葉系幹細胞がプルキンエ細胞に融合したものと考えられた。

ただ GFP の蛍光が弱く免疫染色しないと見えないレベルであったため、生きた状態で GFP によって光るプルキンエ細胞(すなわち間葉系幹細胞と融合したプルキンエ細胞)を同定した後に、パッチクランプで解析するという実験が行えていない。その後の研究で、GFP 蛍光を増強させて生き

た状態でもプルキンエ細胞を見つけることができるようすることには成功している。

図2. 間葉系幹細胞を脊髄小脳変性症モデルマウスに移植することで小脳の神経細胞の萎縮が顕著に抑制された。



上: 小脳神経細胞(プルキンエ細胞)。正常マウスでは樹状突起が発達している(左)のに対し、モデルマウスでは萎縮している(真中)。間葉系幹細胞を投与したマウスでは、樹状突起の萎縮が顕著に抑制された(右)。  
 下: 正常マウスではプルキンエ細胞の細胞体が1列に並んでいる(左)が、モデルマウスでは配列が崩れている(真中)。間葉系幹細胞を投与したマウスでは、配列が保たれている(右)。

## (2) SCA モデルマーモセットの作成

遺伝子改変マウスが作られるようになり、生命科学は劇的に進んだ。しかしマウスでは判定が困難な脳神経機能(認知機能や手指の巧緻運動など)もあり、ポストマウスの方向性の一つとして近年、霊長類を用いた研究の重要性が高まっている。ただマカクザル飼育には広いスペースが必要であり、遺伝子改変の報告も数件あるが、性成熟に5年、子どもは通常1頭、その後も半年以上は妊娠しないため、繁殖が容易ではない。このような状況の中、2009年に実験動物中央研究所の佐々木らにより遺伝子改変マーモセット作成がNature誌に報告された。成熟マーモセットはラット程度の体重で、1年半で性成熟に達し、1度に2~3頭の子どもを産む。産後すぐに妊娠するため1年に2度の出産が可能である。

本研究では、初年度からマーモセットの飼育設備を整え、マーモセットを繁殖させてSCAモデルマーモセットの作成に取り組んだ。研究期間中にレンチウイルスを用いた受精卵へのSCA原因遺伝子の導入と仮親子宮への移植を18回行い、2012年8月に1頭の変異ATXN1を発現するSCAモデルマーモセットを得た。その後、定期的に運動量、運動機能の測定を行い運動失調がいつ出現しはじめるのか観察しているが、未だ明らかな運動失調は見られていない。そこでアデノ随伴ウイルスベクターを用いて直接、成熟マーモセットの小脳に疾患遺伝子を発現させてSCAモデルマーモセットを作成する実験を開始した。変異SCA遺伝子発現アデノ随伴ウイルスベクターを1頭

の成熟マーモセットの小脳皮質に注入し、1年後に運動をビデオ撮影して評価したところ、明らかに運動機能が劣っていた。現在、詳細に解析しているところである。

本研究では間葉系幹細胞を髄注することで、SCA モデルマウスの小脳神経細胞萎縮を抑制し、運動失調を顕著に抑えることに成功した。現在、そのメカニズムを明らかにする研究と、マーモセットでも効果があるのかを調べる実験を行っている。SCA は治療法がない難病であるが、今回効果が見られた間葉系幹細胞の髄腔内注入が、SCA の新規治療法として将来臨床応用されることが期待され、SCA 患者と患者の家族に貢献する可能性がある成果である。また SCA は国指定の難病であり、莫大な治療費が国から支払われているが、本成果が臨床応用され、患者の生活の質が向上すれば社会復帰も期待され、医療費の軽減につながる。間葉系幹細胞を用いた治療法は他の神経変性疾患でも効果が見られる可能性があり、本研究成果がアルツハイマー病やパーキンソン病などの研究者にもインパクトを与えられられる。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 21 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 19 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mitsumura K, Hosoi N, Furuya N, <u>Hirai H.</u> Disruption of metabotropic glutamate receptor signalling is a major defect at cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses in staggerer mutant mice. <i>Journal of Physiology (London)</i> 2011 Jul 1;589(Pt 13):3191-209.</li> <li>2. Shuvaev AN, Horiuchi H, Seki T, Hanna G, Irie T, Iizuka A, Sakai N, <u>Hirai H.</u> Mutant PKC<math>\alpha</math> in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo. <i>Journal of Neuroscience</i> 2011 Oct 5;31(40):14324-34.</li> <li>3. Yoshihara S, Takahashi H, Nishimura N, Narituka H, Shirao T, <u>Hirai H.</u>, Yoshihara Y, Mori K, Stern P, Tsuboi A. 5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb. <i>Journal of Neuroscience</i> 2012 Feb 8;32(6):2217-26.</li> <li>4. <u>Hirai H.</u> Basic Research on Cerebellar Gene Therapy Using Lentiviral Vectors. <i>Cerebellum</i> 2012 Jun;11(2):443-5.</li> <li>5. Uesaka N, Mikuni T, Hashimoto K, <u>Hirai H.</u>, Sakimura K, Kano M. Organotypic Coculture Preparation for the Study of Developmental Synapse Elimination in Mammalian Brain. <i>Journal of Neuroscience</i> 2012 Aug 22; 32(34): 11657-11670.</li> <li>6. Goenawan H, <u>Hirai H.</u> Modulation of lentiviral vector tropism in cerebellar Purkinje cells in vivo by a lysosomal cysteine protease cathepsin K. <i>Journal of NeuroVirology</i> 2012 Dec;18(6):521-31.</li> <li>7. Jin D, Muramatsu SI, Shimizu N, Yokoyama S, <u>Hirai H.</u>, Yamada K, Liu HX, Higashida C, Hashii M, Higashida A, Asano M, Ohkuma S, Higashida H Dopamine release via the vacuolar ATPase V0 sector c-subunit, confirmed in N18 neuroblastoma cells, results in behavioral recovery in hemiparkinsonian mice. <i>Neurochemistry International</i> 2012 Nov;61(6):907-12.</li> </ol>
------------------------	--

	<p>8. Oue M, Handa H, Matsuzaki Y, Suzue K, Murakami H, <u>Hirai H</u>. The murine stem cell virus promoter drives correlated transgene expression in the leukocytes and cerebellar Purkinje cells of transgenic mice. <i>PLoS One</i> 2012Nov;7(11):e51015.</p> <p>9. Liu HX, Lopatina O, Higashida C, Fujimoto H, Akther S, Inzhutova A, Liang M, Zhong J, Tsuji T, Yoshihara T, Sumi K, Ishiyama M, Ma WJ, Ozaki M, Yagitani S, Yokoyama S, Mukaida N, Sakurai T, Hori O, Yoshioka K, Hirao A, Kato Y, Ishihara K, Kato I, Okamoto H, Cherepanov SM, Salmina AB, <u>Hirai H</u>, Asano M, Brown DA, Nagano I, Higashida H. Displays of paternal mouse pup retrieval following communicative interaction with maternal mates. <i>Nature Communications</i> 2013;4:1346</p> <p>10. Mikuni T, Uesaka N, Okuno H, <u>Hirai H</u>, Deisseroth K, Bitto H, Kano M. <i>Arc/Arg3.1</i> is a postsynaptic mediator of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum. <i>Neuron</i> 2013 Jun 19;78(6):1024–35.</p> <p>11. Nóbrega C, Nascimento-Ferreira I, Onofre I, Albuquerque D, <u>Hirai H</u>, Déglon N, de Almeida LP. Silencing mutant ataxin-3 rescues motor deficits and neuropathology in Machado-Joseph disease transgenic mice. <i>PLoS One</i> 2013 Jan;8(1):e52396</p> <p>12. Takechi Y, Mieda T, Iizuka A, Toya S, Suto N, Takagishi K, Nakazato Y, Nakamura K, <u>Hirai H</u>. Impairment of spinal motor neurons in spinocerebellar ataxia type 1-knock-in mice. <i>Neuroscience Letters</i> 2013 Feb 22;535:67–72.</p> <p>13. Yamaura H, <u>Hirai H</u>, Yanagihara D. Postural dysfunction in a transgenic mouse model of spinocerebellar ataxia type 3. <i>Neuroscience</i> 2013 Jul 23;243:126–35.</p> <p>14. Nascimento-Ferreira I, Nóbrega C, Vasconcelos-Ferreira A, Onofre I,</p>
--	--

	<p>Albuquerque D, Aveleira C, <u>Hirai H</u>, Déglon N, Pereira de Almeida L. Beclin 1 mitigates motor and neuropathological deficits in genetic mouse models of Machado–Joseph disease. <i>Brain</i> 2013 Jul;136(Pt 7):2173–88.</p> <p>15. Akther S, Korshnova N, Zhong J, Liang M, Cherepanov SM, Lopatina O, Komleva YK, Salmina AB, Nishimura T, Fakhru AA, <u>Hirai H</u>, Kato I, Yamamoto Y, Takasawa S, Okamoto H, Higashida H. CD38 in the nucleus accumbens and oxytocin are related to paternal behavior in mice. <i>Molecular Brain</i> 2013 Sep 23;6(1):41</p> <p>16. Miki T, <u>Hirai H</u>, Takahashi T. Activity–dependent neurotrophin signaling underlies developmental switch of Ca<sup>2+</sup> channel subtypes mediating neurotransmitter release. <i>Journal of Neuroscience</i> 2013 Nov 27;33(48):18755–63.</p> <p>17. Irie T, Matsuzaki Y, Sekino Y, <u>Hirai H</u>. Kv3.3 channels harboring a mutation of spinocerebellar ataxia type 13 alter excitability and induce cell death in cultured cerebellar Purkinje cells. <i>Journal of Physiology</i> 2014 Jan 1;592(Pt 1):229–47.</p> <p>18. Konno A, Shuvaev AN, Miyake N, Miyake K, Iizuka A, Matsuura S, Huda F, Nakamura K, Yanagi S, Shimada T, <u>Hirai H</u>. Mutant Ataxin–3 with an Abnormally Expanded Polyglutamine Chain Disrupts Dendritic Development and Metabotropic Glutamate Receptor Signaling in Mouse Cerebellar Purkinje Cells. <i>Cerebellum</i> 2014 Feb;13(1):29–41.</p> <p>19. Matsuzaki Y, Oue M, <u>Hirai H</u>. Generation of a neurodegenerative disease mouse model using lentiviral vectors carrying an enhanced synapsin I promoter. <i>Journal of Neuroscience Methods</i> 2014 Feb 15;223:133–43.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p>
--	---

	<p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Matsuura S, Shuvaev AN, Iizuka A, Nakamura K, <u>Hirai H.</u> Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Cerebellar Pathology in a Mouse Model of Spinocerebellar Ataxia Type 1. <i>Cerebellum</i> 2013 Nov 17. [Epub ahead of print]</li> <li>2. Okonogi N, Nakamura K, Suzuki Y, Suto N, Suzue K, Kaminama T, Nakano T, <u>Hirai H.</u> Cranial irradiation induces bone marrow-derived microglia in adult mouse brain tissue. <i>Journal of Radiation Research</i> [Accepted]</li> </ol>
<p>会議発表 計 50 件</p>	<p>専門家向け 45 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>平井 宏和</u> 血球系細胞と小脳神経細胞選択的 GFP 発現トランスジェニック動物 首都圏北部 4 大学発 新技術説明会, 東京, 6/1/2011</li> <li>2. <u>Hirai H.</u> Rescue of degenerating neurons in the cerebellum by lentiviral vector-based gene transfer. 第 17 回日本遺伝子治療学会年次学術集会, 福岡, 7/15-16/2011</li> <li>3. <u>Hirai H.</u> Selective defect of metabotropic glutamate receptor signaling at cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses in staggerer mutant mice. 2011 FAOPS Congress, 台北, 9/11-14/2011</li> <li>4. Hosoi N, Mitsumura K, <u>Hirai H.</u> Disruption of mGluR-mediated signaling at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses in staggerer mutant mice. 第34回日本神経科学大会、横浜、9/14-17/2011</li> <li>5. Shuvaev AN, Horiuchi H, Seki T, Gennawan H, Irie T, Iizuka A, Skai N, <u>Hirai H.</u> Mutant <math>\gamma</math> PKC found in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo. 第34回日本神経科学大会、横浜、9/14-17/2011</li> <li>6. <u>Hirai H.</u> Rescue of developmental defects in mice with cerebellar ataxia using lentiviral</li> </ol>

	<p>vectors.</p> <p><b>第4回国際小脳学会, 東京, 9/18/2011</b></p>
7.	<p><u>平井 宏和</u></p> <p>ウイルスベクターを用いた小脳疾患の病態解明と治療法開発</p> <p><b>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス (HBS) 研究部 2011 脳科学クラスター・ミニトリート、淡路、11/5-6/2011(招待講演)</b></p>
8.	<p>Shuvaev AN, Horiuchi H, Seki T, Gennawan H, Irie T, Iizuka A, Skai N, <u>Hirai H.</u></p> <p>Mutant <math>\gamma</math> PKC found in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo.</p> <p><b>第2回国際放射線神経生物学会、前橋、12/3/2011</b></p>
9.	<p>Hosoi N, Mitsumura K, <u>Hirai H.</u></p> <p>.Disruption of mGluR-mediated signaling at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses in staggerer mutant mice.</p> <p><b>第2回国際放射線神経生物学会、前橋、12/3/2011</b></p>
10.	<p><u>Hirai H.</u></p> <p>Disruption of climbing fiber synapse elimination and LTD expression in cerebellar Purkinje cells by mutant <math>\gamma</math> PKC found in spinocerebellar ataxia type 14</p> <p><b>Ataxia Investigators Meeting 2012, San Antonio, 3/13-16/2012(招待講演)</b></p>
11.	<p>入江智彦、松崎泰教、高山清彦、関野祐子、<u>平井 宏和</u></p> <p>Kv3.3 チャネルのミスセンス変異は小脳プルキンエ細胞の樹状突起発達不全と細胞死を引き起こす</p> <p><b>第89回日本生理学会大会, 松本, 3/29-31/2012</b></p>
12.	<p>Hosoi N, Mitsumura K, <u>Hirai H.</u></p> <p>Disruption of mGluR-mediated signalling at cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses in staggerer mutant mice</p> <p><b>8<sup>th</sup> FENS FORUM of NEUROSCIENCE, Barcelona, 7/18/2012 第8回ヨーロッパ神経科学学会</b></p>
13.	<p><u>平井 宏和</u></p> <p>「脊髄小脳変性症の小脳機能障害の解析」</p>

	<p>秋田大学生体情報研究センター設置記念シンポジウム～グローバル COE プログラム「生体調節シグナルの統合的研究」群馬大学・秋田大学連携)のさらなる展開～、秋田、8/31-9/1/2012(秋田大学主催)</p> <p>14. 入江智彦、松崎泰教、関野祐子、<u>平井 宏和</u> Kv3.3 チャネルのミスセンス変異は小脳プルキンエ細胞の樹状突起発達不全と細胞死を引き起こす(英文タイトル Missense mutation in Kv3.3 channel causes cell death and impairs neuronal excitability of cultured cerebellar Purkinje cells) <b>第35回日本神経科学大会(名古屋) 9/18-21/2012</b></p> <p>15. Goenawan H, <u>Hirai H.</u> Modification of lentiviral tropism for Purkinje cells by cathepsin K released from HEK 293T cells <b>第35回日本神経科学大会(名古屋) 9/18-21/2012</b></p> <p>16. Shuvaev AN, Yamato S, Goenovan H, Yanagihara D, <u>Hirai H.</u> Impairment of metabotropic glutamate receptor signaling in mouse Purkinje cells expressing a mutant gene of spinocerebellar ataxia type 1 <b>第35回日本神経科学大会(名古屋) 9/18-21/2012</b></p> <p>17. 今野歩、Shuvaev AN、三宅紀子、三宅弘一、柳 茂、島田隆、<u>平井 宏和</u> AAV9 の静脈注射による脊髄小脳変性症3型モデルマウスへの遺伝子治療の試み(英文タイトル Gene therapy for spinocerebellar ataxia type-3 using trans-blood-brain barrier gene delivery by AAV9) <b>第35回日本神経科学大会(名古屋) 9/18-21/2012</b></p> <p>18. 飯塚朗、松崎泰教、今野歩、細井延武、<u>平井 宏和</u> Lentivector を用いた RORa によるプルキンエ細胞樹状突起発達障害のレスキューとその臨界期の検討(英文タイトル Critical period of RORa-regulated dendritic development of Purkinje cells in vivo) <b>第35回日本神経科学大会(名古屋) 9/18-21/2012</b></p> <p>19. <u>平井 宏和</u>、大上美穂、松崎泰教、鈴江一友 トランスジェニックマウスにおいて、マウス幹細胞ウィルスプロモーターは白血球とプルキンエ細胞選択的に遺伝子発現する(英文タイトル Correlated expression of a transgene in leukocytes and Purkinje cells by the murine stem</p>
--	---

	<p>cell virus promoter in transgenic mice)  <b>第35回日本神経科学大会(名古屋) 9/18-21/2012</b></p> <p>20. <u>Hirai H.</u>          Development of highly efficient and cell-type specific gene transfer into the cerebellum and its application to gene therapy.  <b>Bandung Biomolecular Medicine Confrence2 (Bandung, Indonesia) 10/5/2012 (パジャジャラン大学主催)</b></p> <p>21. Okonogi N, Nakamura K, Suzuki Y, Kaminuma T, Sutou N, Nakano T, <u>Hirai H.</u>          Cranial Irradiation Induces Migration of Bone Marrow Derived Microglia (BMDM) to the Cerebellum in Adult C57BL/6 Mice  <b>American Society for Radiation Oncology, 10/28-31, Boston, USA</b></p> <p>22. (自ら企画した会議)          Goenawan H, <u>Hirai H.</u>          Modulation of lentiviral vector tropism in cerebellar Purkinje cells in vivo by a lysosomal cysteine protease cathepsin K  <b>平成 24 年度国際シナプス研究会(岡崎)International Synapse Research Workshop 2012 11/8-9/2012 代表世話人 平井宏和</b></p> <p>23. 中村 和裕、<u>平井 宏和</u>          脊髄小脳変性症1型ノックインマウスの抹消神経機能解析  <b>厚生労働科研 難治性疾患等克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班 平成24年度班会議(東京) 1/9-10/2013</b></p> <p>24. <u>平井 宏和</u>          SCA3 モデルマウスの電気生理学的解析とAAV9 経静脈投与による神経機能回復の検討  <b>厚生労働科研 難治性疾患等克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班 平成24年度班会議(東京) 1/9-10/2013</b></p> <p>25. 上坂 直史、三國 貴康、<u>平井 宏和</u>、狩野 方伸          細胞培養法と細胞種特異的遺伝子導入法を用いたシナプス刈り込みのメカニズムの解明</p>
--	---

	<p><b>第 90 回日本生理学会大会(東京) 3/27-29/2013(3/27/2013)</b></p> <p>26. (自ら企画した会議シンポジウム)  <u>平井 宏和</u>  『小脳における細胞種特異的遺伝子発現法の開発とその応用』ウィルスベクターを利用した小脳プルキンエ細胞、バーグマングリア、あるいは介在ニューロン特異的、かつ効率的な遺伝子発現法—カテプシン K 活性の調節及び細胞種特異的プロモーターの開発  <b>第 90 回日本生理学会大会(東京) 3/27-29/2013(3/27/2013)</b></p> <p>27. 入江 智彦、松崎 泰教、関野 祐子、<u>平井 宏和</u>  脊髄小脳変性症 13 型における変異型 Kv3.3 チャネルは、培養小脳プルキンエ細胞において細胞死と興奮性変化を引き起こす  <b>第 90 回日本生理学会大会(東京) 3/27-29/2013(3/29/2013)</b></p> <p>28. 入江 智彦、松崎 泰教、関野 祐子、<u>平井 宏和</u>  脊髄小脳変性症にみられる変異型 Kv3.3 チャネルは、培養小脳プルキンエ細胞において細胞死と興奮性変化を引き起こす  <b>Neuro2013 6/20-23/2013 京都</b></p> <p>29. 今野 歩、Shuvaev Anton、三宅 紀子、三宅 弘一、柳 茂、島田 隆、<u>平井 宏和</u>  脊髄小脳変性症3型マウスモデルにおける mGluR1 の機能不全と AAV9 を用いた遺伝子治療によるその機能回復  <b>Neuro2013 6/20-23/2013 京都</b></p> <p>30. 松崎 泰教、大上 美穂、<u>平井 宏和</u>  中枢神経系の神経細胞特異的に導入遺伝子が発現する遺伝子組換えマウスの作出と解析  <b>Neuro2013 6/20-23/2013 京都</b></p> <p>31. Fathul H, Konno A, Matsuzaki Y, Goenawan H, <u>Hirai H.</u>  Distinct transgene expression profiles in the cerebellum by the direct cortical, intrathecal and intravenous injection of AAV9: Implication of gene therapy for cerebellar diseases.  <b>Neuro2013 6/20-23/2013 Kyoto</b></p> <p>32. Shuvaev AN, Sato Y, Goenawan H, Yanagihara D, <u>Hirai H.</u>  Disruption of metabotropic glutamate receptor signaling in Purkinje cells expressing a lentivirally transduced mutant SCA1 gene  <b>Neuro2013 6/20-23/2013 Kyoto</b></p> <p>33. 三木 崇史、<u>平井 宏和</u>、高橋 智幸</p>
--	---

	<p>小脳抑制性シナプス前末端カルシウムチャンネルサブタイプスイッチ機構  <b>Neuro2013 6/20-23/2013 Kyoto</b></p> <p>34. <u>Hirai H.</u>  Progress of spinocerebellar ataxia research on pathology, model animals and gene/stem cell therapies. Toward clinical application.  <b>第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会 7/4-6-2013 岡山</b></p> <p>35. Konno A, Shuvaev AN, Miyake N, Miyake K, Yanagi S, Shimada T, <u>Hirai H.</u>  Disruption of metabotropic glutamate receptor signaling and rescue through intravascular administration of AAV9 in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 3  <b>第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会 7/4-6-2013 岡山</b></p> <p>36. Yamaguchi T, Konno A, Miyake N, Miyake K, Shimada T, <u>Hirai H.</u>  Robust and cell type-specific transgene expression by applying tetracycline-controlled system to AAV9  <b>第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会 7/4-6-2013 岡山</b></p> <p>37. Matsuzaki Y, Oue M, <u>Hirai H.</u>  Generation of neurodegenerative disease model mice using the altered neuron-specific synapsin I promoter. 第  <b>19 回日本遺伝子治療学会学術集会 7/4-6-2013 岡山</b></p> <p>38. Huda F, Konno A, Matsuzaki Y, Goenawan H, <u>Hirai H.</u>  Route of AAV9 vector introduction decides the distribution patterns of transduced cell in the cerebellum: Implication of gene therapy approaches for cerebellar disease.  <b>第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会 7/4-6-2013 岡山</b></p> <p>39. <u>Hirai H.</u>  Retinoid-related orphan receptor <math>\alpha</math> (ROR<math>\alpha</math>) が制御する小脳プルキンエ細胞の発達と寿命  <b>第 86 回日本生化学会大会 横浜 9/11-9/13/2013</b></p> <p>40. <u>Hirai H.</u>  Development of Gene and Stem Cell Therapies Against Neurodegenerative Diseases, Focusing on Spinocerebellar Ataxia  <b>The Indonesian Neurological Association Congress, Bandung-Indonesia, 10/24-27/2013</b></p> <p>41. Konno A, Shuvaev AN, Yanagi S, <u>Hirai H.</u>  Disruption of mGluR signaling in SCA3 model mice expressing mutant ataxin-3 and the partial restoration via intravenous administration of AAV9  <b>Neuroscience2013 11/9-13/2013 サンディエゴ</b></p> <p>42. Konno A, Shuvaev AN, Yanagi S, <u>Hirai H.</u>  Perturbation of mGluR signaling in SCA3 model mice expressing mutant ataxin-3</p>
--	--

	<p>and the rescue by intravascular administration of AAV92  <b>3rd Neuropharmacology Conference 11/7-8/2013 サンディエゴ</b></p> <p>43. Uesaka N, Mikuni T, <u>Hirai H</u>, Kano M.          Identification of retrograde signaling molecules required for developmental synapse elimination in the cerebellum by an RNAi-based approach.  <b>Neuroscience2013 11/9-13/2013 サンディエゴ</b></p> <p>44. 飯塚朗、松崎泰教、今野歩、<u>平井 宏和</u>  <i>Staggerer</i> マウスにおけるプルキンエ細胞の mGluR を介した応答は発達期の ROR<math>\alpha</math>を必要とする  <b>2013 シナプス研究会「シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス」          12/12-13/2013</b></p> <p>45. 三木崇史、<u>平井 宏和</u>、高橋智幸          Activity-dependent neurotrophin signaling underlies developmental switch of Ca<sup>2+</sup> channel subtypes mediating neurotransmitter release  <b>2013 シナプス研究会「シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス」          12/12-13/2013</b></p> <p>一般向け 計5件</p> <p>1. <u>平井 宏和</u>          脳神経系におけるウイルスベクター研究の進展 —神経難病に対する先端的治療法の確立を目指して—  <b>北九州学術研究都市産学連携フェア、北九州、10/19-21/2011(招待講演)</b></p> <p>2. (自ら企画したシンポジウム)  <u>平井 宏和</u>  <b>世界脳週間 2012「脳科学者になるには」4/28/2012 群馬大学</b></p> <p>3. (自ら企画したシンポジウム)  <u>平井 宏和</u>          「博士号取得者がどうやって職を得るのか?—アカデミア以外の可能性—(若手のキャリアパスを考える)」  <b>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、仙台          7/24-27/2012</b></p> <p>4. (自ら企画したシンポジウム)  <u>平井 宏和</u>          「研究の面白さとは—勉強と研究の違い—」  <b>世界脳週間 2013「脳研究のススメ」4/27/2013 群馬大学</b></p>
--	---

	<p>5. (自ら企画したシンポジウム)  <u>平井 宏和</u>  「若手のキャリアプランにおけるテニュアトラック制度の可能性」  <b>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 名古屋</b>  <b>8/29-9/1/2013</b></p>
<p>図書 計2件</p>	<p>1. <u>Hirai H, Iizuka A.</u> Chapter 22. Recent developments in gene therapy research targeted to cerebellar disorders. (pp401-422) <b>Gene Therapy Applications</b> (ISBN:978-953-307-541-9). Edited by Chunsheng Kang, Publisher: InTech, Aug 2011. (総ページ数492ページ)</p> <p>2. <u>平井 宏和</u>、第5章 小脳への遺伝子導入  小脳と運動失調 小脳はなにをしているのか (アクチュアル 脳・神経疾患の臨床) [単行本]  辻 省次 (編集), 西澤正豊 (編集)、中山書店、ISBN:978-4-521-73442-2</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>1. 群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座神経生理学分野  <a href="http://synapse.dept.med.gunma-u.ac.jp/index.html">http://synapse.dept.med.gunma-u.ac.jp/index.html</a></p> <p>2. 群馬大学ホームページ(プレスリリース)  群馬大学   (医学系研究科) 遺伝性脊髄小脳変性症 14 型の病態を解明  <a href="http://www.gunma-u.ac.jp/sb/sb.cgi?eid=281">http://www.gunma-u.ac.jp/sb/sb.cgi?eid=281</a></p> <p>3. 群馬大学   Nature 世界版 2012 年群馬特集「Nature Spotlight on Gunma」の発行  <a href="http://www.gunma-u.ac.jp/sb/sb.cgi?eid=509">http://www.gunma-u.ac.jp/sb/sb.cgi?eid=509</a></p>
<p>国民との 科学・技術 対話の実 施状況 計8件</p>	<p>1. 2011年8月17日 小中学生のための医学研究者・医師・看護師体験教室  「医学研究者体験コース」で研究内容について紹介した。(参加者11名)  (群馬大学医学部で開催)</p> <p>2. 2011年9月29日 まちなかキャンパス「ここでしか聞けない医学・科学の話」(主催:前橋商工会議所・群馬大学生体調節研究所)で「もうすぐそこまで来ている未来医療:脳の難病は近い将来、こうやって治すようになる!？」のタイトルで研究内容を講演した。(参加者49名)(前橋プラザ元気21で開催)</p> <p>3. 2012年4月27日公開講座・世界脳週間2012(高校生大学生一般、約150名)  (群馬大学で開催)  午前中に最先端研究の魅力を伝えた。午後に高校生、一般の方(10名)が研究</p>

	<p>室を訪問し、さらに詳しく本 NEXT プログラムの内容と成果について説明し、質問や意見を伺った。</p> <p>4. 2012 年 7 月 8 日 中学生医療体験実習「体を動かすしくみ、その損傷と治療法」(参加者 中学生、10 名)(未来学園・前橋市) 群馬県の最先端生命科学研究に興味をもつ中学生に、本 NEXT プログラムの詳細を説明し、研究の魅力を伝えた。</p> <p>5. 2012 年 8 月 22 日 小中学生のための医学体験教室 (小中学生、10 名)(群馬大学で開催) 群馬県の小中学生が研究室を訪問した。本 NEXT プログラムの詳細を説明し、実際に研究室を案内し、実験も少し体験してもらうことで、最先端科学研究の魅力を伝えた。</p> <p>6. 2012 年 11 月 15 日 前橋商工会議所まちなかキャンパス(参加者一般、28 名)(元気プラザ21・前橋市) 一般の方に本 NEXT プログラムの研究課題と成果を紹介した。</p> <p>7. 2013 年 4 月 27 日 公開講座・世界脳週間 2013(高校生大学生一般、約 150 名)(群馬大学で開催) 午前中に最先端研究の魅力を伝えた。午後に高校生、一般の方(10 名)が研究室を訪問し、さらに詳しく本 NEXT プログラムの内容と成果について説明し、質問や意見を伺った。</p> <p>8. 2013 年 8 月 20 日 小中学生のための医学体験教室(小中学生、10 名)(群馬大学で開催) 群馬県の小中学生が研究室を訪問した。本 NEXT 研究の詳細を説明し、研究室を案内し、実験も少し体験してもらうことで、最先端科学研究の魅力を伝えた。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 6 件</p>	<p>1. “難病発症の仕組み 一部解明 脊髄小脳変性症 群大教授ら、米誌に成果” 読売新聞.(2011 年 10 月 6 日)</p> <p>2. “遺伝性脊髄小脳変性症 発症メカニズム解明 群大・平井教授らのグループ” 朝日新聞.(2011 年 10 月 6 日)</p> <p>3. “難病の脊髄小脳変性症、発症の仕組み一部解明…群馬”. 読売新聞.(2011 年 10 月 6 日)</p> <p>4. “脊髄小脳変性症の仕組み解明 群馬大” 産経ニュース (2011 年 10 月 27 日)</p> <p>5. “小脳酵素変異の運動障害解明 群大・平井教授” 上毛新聞ニュース.(2011 年 10 月 6 日)</p> <p>6. Nature 世界版 2012 年「Nature Spotlight on Gunma」 A big hope for patients with genetic diseases <a href="http://www.nature.com/naturejobs/science/articles/10.1038/nj0398">http://www.nature.com/naturejobs/science/articles/10.1038/nj0398</a></p>

様式21

その他	山陽放送、『RSK 地域スペシャル メッセージ』、「友情と鳥の姿に支えられて」～小脳萎縮と闘う野鳥カメラマン～、2012年6月20日(脊髄小脳変性症の最先端研究者として、群馬大学で取材)
-----	---

7. その他特記事項

なし