

## 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	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	広島大学大学院・医歯薬保健学研究院・准教授
氏名	丸山博文

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	129,000,000	129,000,000		129,000,000	129,000,000	0	
間接経費	38,700,000	38,700,000		38,700,000	38,700,000	0	
合計	167,700,000	167,700,000	0	167,700,000	167,700,000	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	200,000	35,907,535	16,511,568	11,561,213	64,180,316
旅費	0	210,280	200,040	245,380	655,700
謝金・人件費等	0	1,997,763	14,751,579	16,001,260	32,750,602
その他	0	14,065,418	8,754,673	8,593,291	31,413,382
直接経費計	200,000	52,180,996	40,217,860	36,401,144	129,000,000
間接経費計	0	15,720,000	12,060,000	10,920,000	38,700,000
合計	200,000	67,900,996	52,277,860	47,321,144	167,700,000

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
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
高性能凍結マイクローム	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
データ解析用コンピューター	ZEPRINEON U6200DRF- COS5X64-8G8-2TA8R6- GT620.UPS(YEUP- 101STA)	1	1,470,000	1,470,000	2012/6/29	広島大学
マウス用ロータロッド	室町機械(株)製 MK-610A	1	756,000	756,000	2012/7/10	広島大学
超音波ホモジナイザー	SONIFIER MODEL 250D-ADVANCED	1	1,114,155	1,114,155	2012/7/26	広島大学
ジェネティックアナライザー	Applied Biosystems 3130xl	1	1,134,000	1,134,000	2013/3/13	広島大学

5. 研究成果の概要

様式20

Optineurin遺伝子の変異を有する筋萎縮性側索硬化症患者由来のiPS細胞、Optineurin遺伝子変異マウスやモデル細胞、Optineurinヒトモノクローナル抗体を作成しました。OPTNは筋萎縮性側索硬化症全体の発症に影響していることが示されていますが、これらのモデルを利用することにより治療薬のスクリーニングが可能となりました。またOPTNの変化によって細胞が死滅しますが、ある薬剤によりこの細胞死が抑制される事が判明し、治療薬の開発が期待されます。

課題番号	LS088
------	-------

## 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)	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
	Research on mechanism of optineurin and related subjects in amyotrophic lateral sclerosis
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
	Hiroshima University, Institute of Biomedical & Health Sciences, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	丸山博文
	Hirofumi Maruyama

### 研究成果の概要

(和文): Optineurin 遺伝子の変異を有する筋萎縮性側索硬化症患者由来の iPS 細胞、Optineurin 遺伝子変異マウスやモデル細胞、Optineurin ヒトモノクローナル抗体を作成しました。OPTN は筋萎縮性側索硬化症全体の発症に影響していることが示されていますが、これらのモデルを利用することにより、治療薬のスクリーニングが可能となりました。また OPTN の変化によって細胞が死滅しますが、ある薬剤によりこの細胞死が抑制されることが判明し、今後治療薬の開発が期待されます。また OPTN 変異を見いだしたのと同じ方法を用いて Perrault 症候群の原因遺伝子を同定しました。

(英文): We established iPS cells from patients of optineurin amyotrophic lateral sclerosis (ALS), model mice and model cells which have gene mutation of optineurin and monoclonal antibodies of human optineurin. Because optineurin participates in the mechanism of ALS, we can screen the drugs for treating ALS. We detected that abnormality of OPTN cause cell death, and a certain drug suppressed these cell death. We would be able to develop the treatment of ALS in the future. We identified causative gene of Perrault syndrome using the same methods for OPTN.

## 様式21

1. 執行金額 167,700,000円  
(うち、直接経費 129,000,000円、間接経費 38,700,000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

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は進行性の経過をとり、発症後数年で呼吸不全により死亡する不治の難病です。いまだ発症メカニズムに基づいた根本的かつ有効な治療法は存在せず、新たな治療法の開発が求められています。

今回、新たな手法を用いて新規の ALS 原因遺伝子として *optineurin* を同定しました。Optineurin (OPTN)はこれまで ALS との関連は全く想定されていませんでしたので、この解析により ALS の発症機序の解明および治療法の開発に結びつけることができると考えました。また同じ方法を用いれば他の神経変性疾患の新たな原因遺伝子の同定も可能であると考えました。

そのため本研究では

- (1) Optineurin のモデル動物・モデル細胞の作製・評価・解析
  - (2) OPTN や関連タンパク質の解析を行い、新たな治療候補薬を見いだす
  - (3) 新たな神経変性疾患の原因遺伝子を見いだす
- ことを目的としました。

### 4. 研究計画・方法

上記目的に従って

- (1) *OPTN* 変異を有するマウス、ES 細胞、ヒト人工多能性幹細胞 (iPS)、メダカを作製する。
- (2) 生化学的・病理学的に ALS モデル、患者検体を解析する。

モデル動物を用いて筋萎縮の有無・運動量・歩行障害・握力・嚥下障害による栄養不良の有無・体重について評価を行う。

*OPTN* モノクローナル抗体を作製する。

- (1) で作製したモデルを利用し、治療候補薬をスクリーニングする。
- (3) 劣性遺伝の疑われる疾患の家系を抽出し、Homozygosity haplotyping で候補領域をしぼりこみ、エクソームシーケンスで原因遺伝子を同定する。

### 5. 研究成果・波及効果

(1) モデルマウスについては *OPTN* ノックアウトマウスについて飼育を継続し、純化を進めています。このマウスを使用し評価を行っています。一部個体については脳・脊髄の病理学的評価を行い、神経細胞の変化やグリア細胞の動向について検討しています。このノックアウトマウスの受精卵より *OPTN* ノックアウトの ES 細胞を作製しました。

ヒトで ALS を発症させる変異である E478G のノックインマウスについても樹立できました。この系

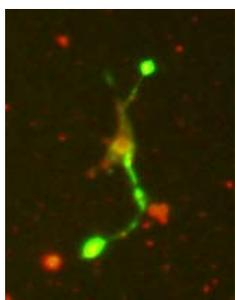
## 様式21

統についても評価を進めていきます。

E478G 変異をアデノ随伴ウイルスベクターに組み込みマウス片側腰髄に顕微鏡下で注入したモデルマウスも作製されています。このマウスでは同側後脚に軽度の運動障害を認めました。

化学物質 ENU (N-ethyl-N-nitrosourea)-based gene driven mutagenesis による OPTN 変異マウスを3系統樹立しました。それらの中には脊髄前角細胞において TDP-43 の分布が変化したり、網膜の細胞構造が変化したりするタイプが認められました。

Optineurin 遺伝子の Q398X ホモ接合変異症例・E478G ホモ接合症例・E478G ヘテロ接合変異を有する症例について皮膚から iPS 細胞を樹立しました。この iPS 細胞については TET1 (ten-eleven translocation 1)を導入することにより神経誘導効率が約 60 倍に向上することが判明しました。またこの iPS 細胞を運動神経に分化させることができました。



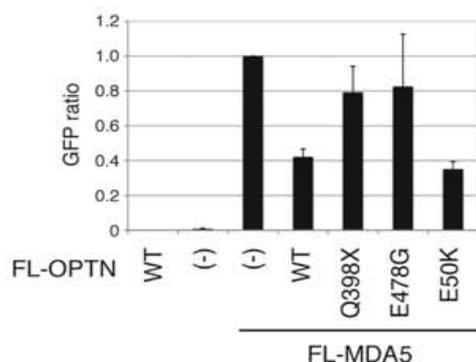
(SMI32 抗体(ニューロフィラメント抗体)と HB9 抗体の二重染色)

ENU (N-ethyl-N-nitrosourea)-based gene driven mutagenesis による 6000 匹の変異めだかバンクをスクリーニングし、得られた OPTN 変異のうち、影響が大きいと想定される4つの変異を抽出し、OPTN 変異メダカを作製しました。運動や生存期間について明らかな異常は認められませんでした。ウイルス性神経壊死症の原因体であるベータノダウイルスの感染実験ではこのうち Q64X (64番目のグルタミンがストップコドンに変異)変異を有する系統でウイルス感受性が低下している(ウイルスに耐性である)ことが判明しました。

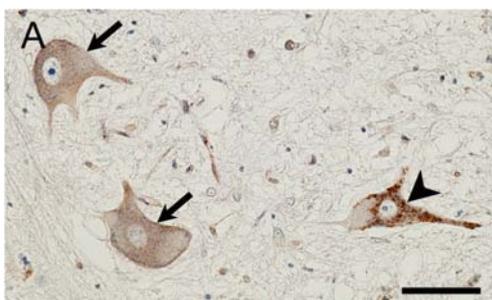
今後これらのモデルを用いて神経細胞死のメカニズムを検討していきます。

(2)E478G 変異は Ubiquitin binding domain に位置しますが、この変異により OPTN と直鎖ユビキチンとの親和性が低下することが明らかになりました。このことにより炎症性サイトカインの調整ができなくなる可能性が考えられました。

OPTN は TBK1 (TANK-Binding Kinase 1)と結合することにより interferon regulatory factor-3 (IRF3)の活性抑制作用を示します。IRF3 はインターフェロン産生に関与し、ウイルス感染をはじめとした自然免疫に関連します。この抑制効果は ALS で認められる変異(Q398X, E478G)により消失しますが、緑内障の変異(E50K)では消失しないことが判明しました。



FUS (fused in sarcoma) 遺伝子変異陽性 ALS 患者および basophilic inclusion body disease 患者において塩基性封入体内に FUS と OPTN が共存していました。このことより optineurin 変異症例にとどまらず、広範囲の ALS において optineurin が発症に関与していることが明らかになりました。Optineurin 遺伝子の E478G 変異症例の病理学的検討では、グリア細胞質内封入体を広範囲に認め、かつゴルジ装置の断片化の頻度が高い事を示しました(下図矢印)。



さらに Q398X ホモ接合患者の病理学的検索においてもゴルジ装置の断片化を認め、OPTN の機能喪失により発症していることが推測されました。

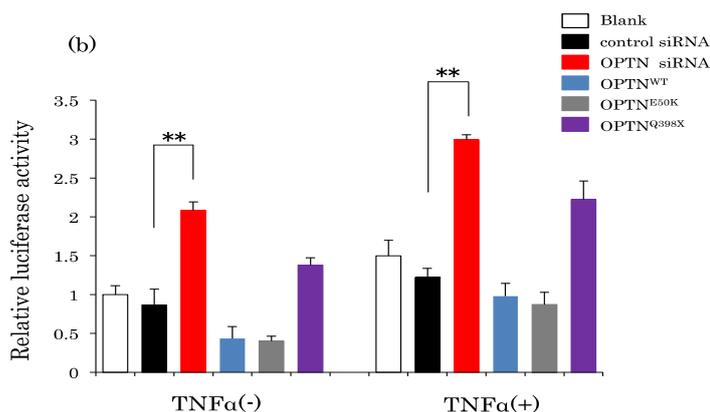
またヒト剖検大脳組織での検討では OPTN には2種類のリン酸化パターンが存在し、それぞれ 177 番目のセリンと 513 番目のセリンがリン酸化されているものと考えられました。

Optineurin 変異患者の長期にわたる大脳画像所見を観察し、前頭葉・側頭葉が著明に萎縮することを明らかにしました。

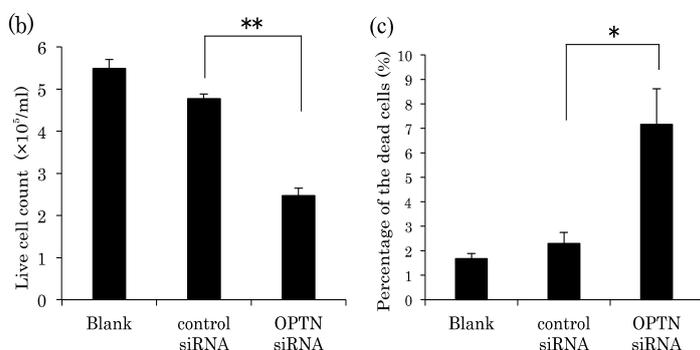
ヒトの OPTN モノクローナル抗体も作製できました。筋萎縮性側索硬化症患者の大脳皮質・小脳においてウェスタンブロッティングによる解析で OPTN 特異的なバンドを確認できました。さらにこれら抗体を組み合わせたサンドイッチ ELISA による測定系を用いることにより OPTN タンパク質を 50ng/mL の感度で測定することができました。これにより各種各種の臨床材料中の OPTN タンパク質を検出・測定することができるため、血清診断への応用を進めていきます。

siRNA を導入し OPTN をノックダウンした細胞の検討では NF- $\kappa$ B の活性抑制効果が消失しました。この細胞に正常の OPTN および緑内障の変異を有する OPTN を導入すると抑制効果が回復します。しかしながら ALS を来す変異を有する OPTN では抑制効果の回復は認められませんでした。

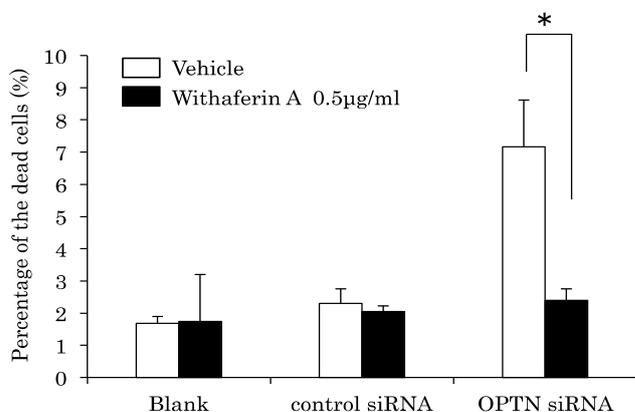
様式21



このモデル細胞を用いた検討により OPTN の siRNA を導入すると細胞死が増加しました。



かつ選択的 NF-κB 阻害剤では細胞死が抑制されることがわかりました。



このことは本モデルでの細胞死が NF-κB に関連するものであることを示しているとともに、本薬剤が ALS の治療薬として有望であることを示しています。今後モデル動物を用いてその効果を確認していきます。

これらの生化学的検討においては ALS で認められた OPTN 変異と緑内障で認められた変異では、その挙動が異なっており、両疾患の発症メカニズムは異なっている事が考えられました。すなわち、ALS の発症機序には NF-κB の関与がより強く、緑内障の発症機序には NF-κB は基本的には関与していないものと推定されます。

## 様式21

(3) Perrault 症候群は筋力低下や聴力障害、性腺異常をきたす劣性遺伝性の神経変性疾患です。臨床的に本疾患が疑われた家系について原因遺伝子を検索し、新たな原因遺伝子を同定しました(論文投稿中)。この遺伝子はミトコンドリア DNA の複製に必要なタンパク質であり、複合ヘテロ接合体遺伝子変異により遺伝子産物の構造が変化することが想定されました。これによりミトコンドリアの機能異常をきたし、発症するというメカニズムが想定されました。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 28 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 24 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•H Maruyama, H Morino, R Miyamoto, N Murakami, T Hamano, H Kawakami. Exome sequencing reveals a novel <i>AVO10</i> mutation in a Japanese patient with autosomal recessive spinocerebellar ataxia. <i>Clinical Genetics</i>, 85 (3), 296–297, 2014 (ISSN: 0009–9163) DOI: 10.1111/cge.12140</li> <li>•Ai Miyashiro, Katsunobu Sugihara, Toshitaka Kawai, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Hiroyuki Morino, Hirofumi Maruyama, Antonio Orlicchio, Hideshi Kawakami. Oromandibular dystonia associated with SCA36. <i>Movement Disorders</i>, 28 (4), 557–559, 2013 (ISSN: 1531–8257) DOI: 10.1002/mds.25304</li> <li>•Mayumi Akizuki, Hirofumi Yamashita, Kengo Uemura, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami, Hidefumi Ito, Ryosuke Takahashi. Optineurin suppression causes neuronal cell death via NF-κB pathway. <i>Journal of Neurochemistry</i>, 126 (6), 699–704, 2013 (ISSN: 0022–3042) DOI: 10.1111/jnc.12326</li> <li>•Takamichi Sugimoto, Kazuhide Ochi, Naohisa Hosomi, Tetsuya Takahashi, Hiroki Ueno, Takeshi Nakamura, Yoshito Nagano, Hirofumi Maruyama, Tatsuo Kohriyama, Masayasu Matsumoto. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease. <i>Journal of Neurology</i>, 260 (10), 2580–2587, 2013 (ISSN: 0340–5354) DOI: 10.1007/s00415–013–7021–0</li> <li>•Masahiro Nakamori, Tetsuya Takahashi, TOMOKAZU Nishikawa, Yu Yamazaki, Takashi Kurashige, Hirofumi Maruyama, Koji Arihiro, Masayasu Matsumoto. Molecular markers for granulovacuolar degeneration are present in rimmed vacuoles. <i>PLOS ONE</i>, 8 (11), e80995, 2013 (ISSN: 1932–6203) DOI: 10.1371/journal.pone.0080995</li> <li>•Hiroyuki Morino, Ryosuke Miyamoto, Shizuo Ohnishi, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami. Exome sequence reveals a novel <i>TTC19</i> mutation in an autosomal recessive spinocerebellar ataxia patient. <i>BMC Neurology</i>, 14 (1), 5, 2014 (ISSN: 1471–2377) DOI: 10.1186/1471–2377–14–5</li> <li>•Seika Nakamura, Reika Wate, Satoshi Kaneko, Hidefumi Ito, Mitsuaki Oki, Ayako Tsuge, Masato Nagashima, Shinya Asayama, Kengo Fujita, Masataka Nakamura, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami, Hirofumi Kusaka. An autopsy case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with the I113Y <i>SOD1</i> mutation. <i>Neuropathology</i>, 34 (1), 58–63, 2014 (ISSN: 1440–1789) DOI: 10.1111/neup.12049</li> <li>•Ikuko Takeda, Tetsuya Takahashi, Kazuhide Ochi, Takashi Kurashige, Yukari Shinozaki, Masahiro Nakamori, Koji Arihiro, Hirofumi Maruyama, Masayasu Matsumoto. Fiber type-specific expression of LDL receptor-related protein 6 in a human skeletal muscles. <i>Pathobiology</i>, 81 (2), 94–99, 2014 (ISSN: 1015–2008) DOI: 10.1159/000357238</li> <li>•T Homma, U Nagaoka, A Kawata, Y Mochizuki, H Kawakami, H Maruyama, S Matsubara, T Komori. Neuropathological features of Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis with p.N352S mutation in <i>TARDBP</i>. <i>Neuropathology and Applied Neurobiology</i>, 40 (2), 231–236, 2014 (ISSN: 0305–1846) DOI: 10.1111/nan.12090</li> <li>•Masaki Kamada, Yuishin Izumi, Takashi Ayaki, Masataka Nakamura, Seiko Kagawa, Eiji Kudo, Wataru Sako, Hirofumi Maruyama, Yoshihiko Nishida, Hideshi Kawakami, Hidefumi Ito, Ryuji Kaji. Clinicopathologic features of autosomal recessive amyotrophic lateral sclerosis associated with optineurin mutation. <i>Neuropathology</i>, 34 (1), 64–70, 2014 (ISSN: 1440–1789) DOI: 10.1111/neup.12051</li> <li>•Ryosuke Miyamoto, Hidetaka Koizumi, Hiroyuki Morino, Toshitaka Kawai, Hirofumi Maruyama, Yohei Mukai, Ai Miyashiro, Wataru Sako, Yuishin Izumi, Hideshi Kawakami, Ryuji Kaji. DYT6 in Japan – genetic screening and clinical characteristics of the patients. <i>Movement Disorders</i>, 29 (2), 278–280, 2014 (ISSN: 1531–8257) DOI: 10.1002/mds.25745</li> <li>•Ryosuke Miyamoto, Hiroyuki Morino, Akio Yoshizawa, Yoshimichi Miyazaki, Hirofumi Maruyama, Nagahisa Murakami, Kei Fukuda, Yuishin Izumi, Shinya Matsuura, Ryuji Kaji, Hideshi Kawakami. Exome sequence reveals a novel <i>MRE11</i> mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. <i>Journal of the Neurological Sciences</i>, 337 (1–2), 219–223, 2014 (ISSN: 0022–510X) DOI:</li> </ul>
------------------------	--

<p>10.1016/j.jns.2013.11.032</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taku Homma, Utako Nagaoka, Akihiro Kawata, Yoko Mochizuki, Hideshi Kawakami, Hirofumi Maruyama, Shiro Matsubara, Takashi Komori. Authors' reply to Drs M van Blitterswijk, R Rademakers and LH van den Berg. <i>Neuropathology and Applied Neurobiology</i>, 40, 359–360, 2014 (ISSN: 0305–1846) DOI: 10.1111/nan.12105</li> <li>• Ryoichi Yagi, Ryosuke Miyamoto, Hiroyuki Morino, Yuishin Izumi, Masahito Kuramochi, Takashi Kurashige, Hirofumi Maruyama, Noriyoshi Mizuno, Hidemi Kurihara, Hideshi Kawakami. Detecting gene mutations in Japanese Alzheimer's patients using semiconductor sequencing. <i>Neurobiology of Aging</i>, 35 (7), 1780.e1–1780.e5, 2014 (ISSN: 0197–4580) DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.023</li> <li>• Hiroki Ueno, Hikaru Tomimura, Takeshi Yoshimoto, Kazuhide Ochi, Eiichi Nomura, Hirofumi Maruyama, Masayasu Matsumoto. Paroxysmal dysarthria and ataxia in chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. <i>Neurology and Clinical Neuroscience</i>, 2 (1), 13–15, 2014 (ISSN: 2049–4173) DOI: 10.1111/ncn3.69</li> <li>• Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami. Optineurin and amyotrophic lateral sclerosis. <i>Geriatrics &amp; Gerontology International</i>, 13, 528–532, 2013 (ISSN: 1444–1586) DOI: 10.1111/ggi.12022</li> <li>• Yuishin Izumi, Ryosuke Miyamoto, Hiroyuki Morino, Akio Yoshizawa, Kazuto Nishinaka, Fukashi Udaka, Masakuni Kameyama, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami. Cerebellar ataxia with SYNE1 mutation accompanying motor neuron disease. <i>Neurology</i>, 80, 600–601, 2013 (ISSN: 0028–0836) DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182815529</li> <li>• Hirofumi Maruyama, Hiroyuki Morino, Yuishin Izumi, Kouichi Noda, Hideshi Kawakami. Convenient diagnosis of spinal and bulbar muscular atrophy using a microchip electrophoresis system. <i>American Journal of Neurodegenerative Disease</i>, 2, 35–39, 2013 (ISSN: 2165–591X)</li> <li>• Katsumobu Sugihara, Hirofumi Maruyama, Hiroyuki Morino, Ryosuke Miyamoto, Hiroki Ueno, Masayasu Matsumoto, Ryuji Kaji, Hiroshi Kitaguchi, Motohiro Yukitake, Higashi Yasuto, Kazuto Nishinaka, Masaya Oda, Yuishin Izumi, Hideshi Kawakami. The clinical characteristics of spinocerebellar ataxia 36: A study of 2121 Japanese ataxia patients. <i>Movement Disorders</i>, 27, 1158–1163, 2012 (ISSN: 1531–8257) DOI: 10.1002/mds.25092</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>
--

	<p>(掲載済み一査読無し) 計3件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・丸山博文、川上秀史. ALS12 (optineurin). 神経症候群 II、別冊日本臨床 No.27: 496-499, 2014 (ISSN 0047-1852)</li> <li>・丸山博文、森野豊之、川上秀史. 筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 <i>optineurin</i>. 神経内科 76, 255-260, 2012</li> <li>・丸山博文. Optineurin 変異 ALS の発見. Medical Science Digest 38, 471-473, 2012 (未掲載) 計1件</li> <li>・Yoko Mochizuki, Akihiro Kawata, Hirofumi Maruyama, Taku Homma, Kazuhido Watabe, Hideshi Kawakami, Takashi Komori, Toshio Mizutani, Shiro Matsubara. A Japanese patient with familial ALS and a p.K510M mutation in the gene for FUS (<i>FUS</i>) resulting in the totally locked-in state. Neuropathology, doi: 10.1111/neup.12130</li> </ul>
<p>会議発表 計 14 件</p>	<p>専門家向け 計 13 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・川上秀史、平木啓子、大澤亮介、鈴木秀規、吉澤明生、倉持真人、森野豊之、和泉唯信、梶龍児、加藤英政、丸山博文. OPTN-ALS 患者由来 iPS 細胞研究に向けて、平成 25 年度 ALS 分科班班会議、2014/1/17、東京</li> <li>・秋月真由美、山下博史、植村健吾、丸山博文、川上秀史、伊東秀文、高橋良輔. Optineurin のノックダウンによって NF-<math>\kappa</math>B を介した神経細胞死を認めた、Neuro2013、2013/6/21、京都</li> <li>・丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子の同定、第 55 回日本老年医学会学術集会、2013/6/6、大阪</li> <li>・川浪文、永井真理子、早川英規、仁平古子、水野美邦、丸山博文、川上秀史、西山和利. AAV1 を用いた変異 Optineurin 発現 ALS モデルの作成、第 54 回日本神経学会学術大会、2013/5/30、東京</li> <li>・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、小島敬太郎、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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・丸山博文、伊東秀文、川上秀史. 筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 <i>optineurin</i> の同定、第 53 回日本神経学会学術大会、日本神経学会 2011 年度学会賞受賞者招待講演、2012/5/23、東京</li> <li>・杉原勝宣、宮本亮介、鎌田正紀、森野豊之、丸山博文、川上秀史. ALS 関連遺伝子のスクリーニング、第 53 回日本神経学会学術大会、2012/5/25、東京</li> <li>・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.</li> <li>・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、小島敬太郎、上野弘貴、青木正志、日下博文、梶龍児、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</li> <li>・Hideshi Kawakami, Hirofumi Maruyama, Hirofumi Maruyama. Mutations of optineurin gene in ALS. 2011/3/3, Hiroshima, 1<sup>st</sup> International Symposium. Hiroshima University, Research Institute for Radiation Biology and Medicine.</li> <li>・Hideshi Kawakami, Hirofumi Maruyama, Hidefumi Ito. OPTN and Motor neuron disease. Tokyo, 2011/2/22, International Symposium on Motor Neuron Disease and Perry Syndrome in Tokyo. Juntendo University.</li> </ul> <p>一般向け 計1件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>
<p>図書 計6件</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・丸山博文、川上秀史. ALS の病態関連遺伝子と遺伝子変異「Optineurin」、すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患、p181-187, 2013 (ISBN: 978-4-521-73443-9)</li> <li>・森野豊之、川上秀史、丸山博文、吉澤明生. Optineurin 遺伝子変異を導入した ALS モデルマウスの解析. 平成 24 年喫煙科学財団研究年報、p403-407, 2013</li> <li>・丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子の解明. 69.p1-4、上原記念生命科学財団研究報告集(2012)、上原記念生命科学財団、2013、総ページ 171</li> </ul>

様式21

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスの作成. p169-182、ブレインサイエンス・レビュー2013、クバプロ、2013、総ページ 186 (ISBN: 978-4-87805-128-9)</li> <li>・丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子 Optineurin のモデルマウスの作製・評価. p212-219、第一三共生命科学研究振興財団研究報告集 Vol.27、エル・アイ・シー、2012、総ページ 334、</li> <li>・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)</li> </ul>
産業財産権 出願・取得 状況	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
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 <a href="http://home.hiroshima-u.ac.jp/epidem/blosxom.cgi/Contents/introduction.htm">http://home.hiroshima-u.ac.jp/epidem/blosxom.cgi/Contents/introduction.htm</a>
国民との 科学・技術 対話の実 施状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>・広島大学学術講演会 NEXT 明日を拓く科学「筋萎縮性側索硬化症へのオプチニューリンの関与」2014/3/7 東広島(広島大学中央図書館)、大学職員・一般人、オプチニューリンによる筋萎縮性側索硬化症発症の機序について説明。</li> <li>・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原因遺伝子オプチニューリン」2012/11/3, 東広島、一般人</li> <li>・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、一般人</li> <li>・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、一般人</li> </ul>
新聞・一般 雑誌等掲 載	
計0件	
その他	

7. その他特記事項