

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)  
実施状況報告書(平成24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クローン化された iPS 細胞について培養条件を検討し、モデル細胞の作製をめざす。

Optineurin (OPTN)ノックアウトマウスの飼育を継続し、モデルマウスを作製、継代をすすめる。モデルマウスの表現型・および病理学的検討を行う。

ノックアウトのホモマウス由来の MEF (mouse embryonic fibroblast)細胞について生化学的解析を行う。

劣性遺伝性症例について抽出された候補領域において新規原因遺伝子を同定する。

2. 研究の実施状況

Optineurin 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症の患者さん由来の皮膚からヒト人工多能性幹細胞 (iPS)の作成を試みています。iPS 細胞の培養条件について、共同研究機関の埼玉医科大学発生・分子・再生部門での検討により、至適 iPS 化に必要な要素が明らかになりました。この要素を加えることにより iPS 細胞からニューロンへの分化を特異的に行えるようになりました。

筋萎縮性側索硬化症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のホモ個体については飼育を継続し、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。

ノックアウトマウス由来の線維芽細胞(MEF)について、その老廃物処理過程の影響について生化学的に検討を行っています。

両親が血族結婚である筋萎縮性側索硬化症症例の一塩基多型の検討から抽出された候補領域において、次世代シーケンサーを用いて決定された塩基配列の解析で候補となる遺伝子を抽出し、その意義を検討しています。

様式19 別紙1

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3件          ・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          ・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          ・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)          (掲載済み一査読無し) 計2件          ・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>. <i>神経内科</i> 76, 255-260, 2012          ・丸山博文. <i>Optineurin</i> 変異 ALS の発見. <i>Medical Science Digest</i> 38, 471-473, 2012          (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計2件</p>	<p>専門家向け 計2件          ・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          ・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          一般向け 計0件</p>
<p>図書 計3件</p>	<p>・丸山博文. 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子 <i>Optineurin</i> のモデルマウスの作製・評価. p212-219、第一三共生命科学振興財団研究報告集 Vol.27、エル・アイ・シー、2012、総ページ334、          ・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          ・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</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>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></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>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の原因遺伝子オプチニューリン」          2012/11/3、広島大学東広島キャンパス、一般50名程度</p>

様式19 別紙1

新聞・一般雑 誌等掲載 計〇件	
その他	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成24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	40,200,000	36,400,000	0
間接経費	38,700,000	15,720,000	12,060,000	10,920,000	0
合計	167,700,000	68,120,000	52,260,000	47,320,000	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	19,004	40,200,000	0	40,219,004	40,217,860	1,144	0
間接経費	0	12,060,000	0	12,060,000	12,060,000	0	0
合計	19,004	52,260,000	0	52,279,004	52,277,860	1,144	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	16,511,568	解析機器・実験試薬
旅費	200,040	研究成果発表旅費(学会)
謝金・人件費等	14,751,579	博士研究員・研究補助員人件費
その他	8,754,673	DNA解析費用・飼育費用など
直接経費計	40,217,860	
間接経費計	12,060,000	
合計	52,277,860	

## 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
データ解析用コン ピューター	ZEPHINEON O6200DRF- COS5X64-8G8-2TA8R6- GT620UPS(YEUP-101STA	1	1,470,000	1,470,000	2012/6/29	広島大学
マウス用ロータッ 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