

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

| | | | |
|-----------|-------------------------------|-----|-------|
| 学校法人名 | 立命館 | 大学名 | 立命館大学 |
| 研究プロジェクト名 | 稀少疾患・難治疾患の原因究明と治療法の開発に向けた基盤研究 | | |
| 研究観点 | 研究拠点を形成する研究 | | |

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究プロジェクト(研究 PJ)では稀少性および難治性の疾患に視点をおき、その中でも原因遺伝子あるいは原因タンパク質が同定されたものについて、発症のメカニズムを探り、治療法や治療薬の提案、診断薬の開発を目的としている。神経疾患や腎疾患をはじめ4つの疾患を研究対象としているが、当該の疾患は、いずれも発症すると生活面への長期にわたる支障が顕在化するため、治療法の確立や早期診断を目指すことが世界的な課題となっている。しかしながら、癌や心臓病のように、既に精力的に研究が展開されている疾患に比べると、テーマとしてあげている疾患については原因解明や治療法の開発についてはほとんど進展が見られない。そこで研究 PJ では、学部を超えた研究体制を構築し、他大学の医学部とも協力することで稀少疾患・難治疾患の発症メカニズムを明らかにし、治療法の開発や治療薬の提案を行う。得られる成果はとりわけ臨床的に有用であり、学術的にも疾患に対する新規の概念を提供するものである。研究 PJ 全体の年次計画として、平成 27 年度には成果を国際誌に発表すると共に研究 PJ の研究内容を紹介するホームページを立ち上げる。平成 28 年度には国内での稀少・難治疾患の研究者を集め、国内学会を主催する。またオーファンドラッグ(稀少疾患治療薬)を複数上市している滋賀県甲賀市の製薬企業と研究会を複数開催し、成果の紹介、情報の交換を契機に稀少疾患・難治疾患研究の地域コンソーシアムを立ち上げる。平成 29 年には学会の主催の他、コンソーシアムに参加の企業代表者や学外の研究者による研究 PJ の中間期外部評価を実施する。平成 30 年度はそれまでの研究活動を総括し、Orphanet など稀少・難治疾患に関する国際組織を介して本学での研究活動を積極的に発信し、国際的研究拠点の土台を築く。最終年度には国際会議を主催し、本学が稀少・難治疾患の日本における拠点大学として活動することを社会にも広く公表する。

研究組織は、4つの研究グループからなり、各々のテーマについて研究を進めている。

研究班 1(ファンコニ症候群(以下 FS)におけるトランスポーターの機能不全の原因解明):腎臓は体液や電解質の恒常性維持に働き、ヒトでは 100 万個近く(腎臓の機能単位)からなる。ネフロンは腎小体とこれに続く尿細管からなる。腎小体の糸球体で濾過された原尿は 99%が尿細管で再吸収される。腎尿細管の再吸収障害および喪失を特徴とする稀少疾患として、ファンコニ症候群(以下 FS)およびバーター症候群(以下 BS)がある。FS は近位尿細管における全般的な溶質の再吸収障害、BS はヘンレループの太い上行脚(TAL)における電解質の再吸収障害である。本研究では FS および BS について、おもにトランスポーターやチャネルの局在化機構の観点から発症機構を解明し、その予防や治療法についても検討する。また、FS については後天的に抗癌剤(アルキル化剤や白金製剤)の連用により発症することが知られている。そのため、これらの抗癌剤の用量を抑えながら、DNA 複製阻害剤などが併用されているが、こうした阻害剤により、二次癌の発症例が報告されている。そこで、この二次癌発症のメカニズム解明についても試みる、

研究班 2(レット症候群における原因遺伝子の機能解明):レット症候群は、神経系を主体とした特異な発

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

達障害で、精神遅滞、てんかん、自閉症、常同運動等(手もみ運動等)の症状を有する疾患である。頻度としては女児の10,000人～15,000人に1人の割合で発症し、日本には推定5,000人程度患者が存在する稀少疾患である。この疾患の原因遺伝子としては、メチル化DNA結合タンパク質のMeCP2、タンパク質リン酸化酵素のCDKL5、転写因子のFOXP1が見いだされているが、MeCP2以外のタンパク質の解析は不十分である。我々が最近見いだした新規CDKL5変異とその機能の解析が課題であり、それらの解析を通じ、病態を引き起こすメカニズムを解明し、治療薬候補の提案を行いたい。

研究班 3(プラダーウィリー症候群(以下PW)の原因タンパク質の機能解明):

プラダーウィリー症候群(以下PW)は、15番染色体の同症候群責任領域の欠損によって発症する神経発達障害疾患である。染色体の同症候群責任領域上には複数の遺伝子が存在し、どの遺伝子とその臨床症状に關与しているのか不明である。このプロジェクトでは、PW症候群発症と病態のメカニズムを解明し、薬物治療の対象となるタンパク質を同定することにより治療法開発の基礎を築くことを目的としている。モデルとなる遺伝子改変マウスの解析やPW症候群患者由来iPS細胞(多能性幹細胞)の解析を計画している。

研究班 4(核膜病の発症機能の解明と治療薬の開発):本研究では、2つの核膜病Néstor-Guillermo Progeria Syndrome (NGPS)(原因タンパク質:BAF)およびEmery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD)(原因タンパク質:Emerin)を標的とし、プロテオミクスおよび*in silico*タンパク質構造解析の研究手法に基づきこれらの発症機構を領域横断的に解析することで、治療薬のリード化合物を見出すことを目的としている。BAFおよびEmerinの変異が両者の相互作用タンパク質ネットワークを攪乱することで核膜の機能に異常をきたし、NGPSおよびEDMDがそれぞれ発症すると予測されている。そこで、本研究では、病因変異がタンパク質間相互作用に及ぼす影響を解明することで上述の目的を達成することを計画している。本研究のアプローチは、他の稀少遺伝子疾患の原因究明と治療法開発にも応用可能であり、その成果の波及効果は大きいと考えられる。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

研究全体の概要として、平成27年度には成果を国際誌に発表すると共に研究PJの研究内容を紹介するホームページ(HP)を閲覧できるようHP作成委員会を立ち上げ、平成29年度より運用開始となった。平成28年度からの予定を前倒して、国内での稀少・難治疾患の研究者を集め、稀少疾患セミナーを主催した。この際には滋賀県甲賀市の製薬企業の方のご参加を得た。しかし、オーファンドラッグ(稀少疾患治療薬)を複数上市している滋賀県甲賀市の製薬企業と研究会を開催し、成果の紹介、情報の交換を契機に稀少疾患・難治疾患研究の地域コンソーシアムを立ち上げるまでには至らなかった。平成29年には学会の主催の他、コンソーシアムに参加の企業代表者や学外の研究者による本研究PJの中間期外部評価を実施するに至っている。

本研究事業では、4つの研究テーマについて研究を進めており、その進捗状況を以下に示す。

研究班1: 腎尿細管での電解質・溶質の吸収障害を特徴とする稀少疾患であるファンconi症候群(FS)およびバーター症候群(BS)について研究を進めた。

1. アクチン結合タンパク質であるエズリンは腎系球体や近位尿細管に発現する。エズリンを欠損させたノックダウンマウス(KD)では、近位尿細管におけるリンやアミノ酸の再吸収が阻害され、発育不全や骨石灰化の障害などがFSに近いフェノタイプが観察された(*1)。

2. マウスに抗がん剤であるアドリアマイシン(ADR)(ドキシソルビシン)やリポ多糖(LPS)を投与すると、足細胞の足突起の消失や尿中へのアルブミンの漏出など腎系球体障害を生じる。これに対して、エズリンを欠損させたKDマウスでは、腎系球体におけるADR、LPS薬剤感受性が低下することが観察された(*2)。

3. アクチン結合タンパク質であるモエシンは、重度の電解質喪失を示す稀少疾患であるBSの原因分子の

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

一つであるNKCC2と会合する。モエシンを欠損させたノックアウト(以下、KOと略す)マウスでは、NKCC2のエンドサイトーシスが阻害され、電解質再吸収が促進されることが観察された(*3)。

研究班2: 1)非典型例のレット症候群の女性患者から、CDKL5に新規遺伝子変異(Y177C)を見いだした。このCDKL5はタンパク質リン酸化酵素として作用するが、新規変異部位は酵素の触媒部位に存在するためその酵素活性を検出できなかった。この知見は、新規遺伝子変異とその酵素活性消失の、世界初の同時証明となった。以上のことを論文として発表した(*4)。次に、CDKL5(Y177C)の変異体を作製し、神経細胞(P19細胞や、neuro2A等)に強制発現し、種々の安定発現細胞を確立し、その影響を調査した。コントロールの細胞と比べ、細胞増殖や細胞死(アポトーシス)等、細胞への影響は軽微であり検出が難しかった。そこで細胞レベルでホモ変異体(CDKL5-Yのノックアウト細胞(KO))を最新のゲノム編集法(CRIPR-Cas9)にて作製を実施し、最終的に疾患モデル細胞作製を作出できた。今後はそれらの影響を調査する。また新規遺伝子変異(Y177C)に遺伝子を置換した細胞作製(ノックイン細胞)のP19細胞にて試行したが、成功していない。そのため当初の目標であるヒト多能性幹細胞(iPS細胞)のY177CノックインiPS細胞の作成は今後の課題である。また病態のメカニズムの解明のために、CDKL5の下流のタンパク質(基質等)の同定を行う予定である。

一方、CDKL5と相互作用するタンパク質をバイオインフォマティクスツール BioGRID を使って精査し、CDKL5、MECP2、KLHL20など16遺伝子産物を予測した。この予測の検証をモデル生物 *C. elegans* でトランスクリプトミクスやプロテオミクスなどの複数のオミックスから因果関係を見出すトランスオミックスへ発展させ、網羅的にこれら遺伝子の相互作用や遺伝子カスケードの同定を進めることとした。そのため、これらのGFP融合タンパク質の作製を試みた。神経細胞が302個でありその位置も決定されている線虫で、*in vivo*におけるタンパク質の局在解析を行い神経細胞を同定する予定であったが、当初の16遺伝子のGFP融合タンパク質の作製に手間取り、解析途中の状態となった。そのため、下記のことを並行して進めた。稀少疾患の中でも、患者数が日本総人口の0.1%以下かつ客観的診断基準が存在するものは指定難病と定義されており、これらにはアミノ酸変異が原因となる遺伝子疾患が多く含まれる。このようなアミノ酸変異は、安定構造を形成する構造領域だけではなく、形成しない天然変性領域に起こっても疾患を引き起こす。そのため、稀少疾患データベースとその解析を進めた。すなわちX染色体上に存在する指定難病の病因遺伝子50種の翻訳するタンパク質は天然変性領域中のアミノ酸出現頻度は、グルタミン酸、グリシン、プロリンが高く、システイン、トリプトファン、チロシンが低いことを見出した。一方、構造領域中ではアラニン、リシン、バリンが高く、システイン、メチオニン、トリプトファンが低い。また、変異箇所841箇所のうち、天然変性領域中のミスセンス変異は213箇所、構造領域中のミスセンス変異は413箇所であった。特に、グリシン残基は天然変性領域では77%、構造領域では12%と著しく大きい割合を示していた。このグリシンから変異するアミノ酸は、正電荷をもつグルタミン酸、負電荷をもつアスパラギン酸及びグルタミン酸、ジスルフィド結合をするシステインである。これらの結果より、指定難病病因遺伝子のコードするタンパク質の天然変性領域では、アミノ酸の中で最も単純な構造をとるグリシンがタンパク質間相互作用及びタンパク質の安定化において重要なアミノ酸に変異することで構造をとることが、疾患につながることを示唆した。

研究班3: 遺伝子改変マウスの系では、Necdin 遺伝子欠損(以下KO)マウスとプラダールウィリー症候群(以下PW)責任領域重複マウスを用いて解析を行っている。PW症候群の原因遺伝子の1つとされるNecdin KOマウスの摂食行動を調べたが、成長するに従ってメスで低体重となり、およそ1年で死亡することがわかった。PW症候群責任領域重複マウスは自閉症様の表現型を示すが、PW症候群患者でも自閉症様の精神症状が認められる。ホモ接合体は出生直後に80%以上が死に、生き残った個体でも重篤な低体重を示した。しかしながら成長するに従って今度は逆に肥満になることを見出した。培養細胞の系では、神経系モデル細胞であるPC12とPW症候群患者由来iPS細胞(多能性幹細胞)を用いて解析している。神経

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

栄養因子 BDNF とその受容体 TrkB は視床下部のエネルギー代謝調節経路に関与している。ラット副腎髄質由来の PC12 に TrkB と Necdin の cDNA を遺伝子導入してそれらの安定発現株を樹立したところ、Necdin は BDNF による神経細胞分化を抑制し、TrkB 下流の情報伝達分子のリン酸化を阻害することがわかった。PW 症候群患者由来 iPS 細胞の神経系細胞への分化能を調べてみると、神経系前駆細胞(神経幹細胞)にいくつかの遺伝子発現異常が見いだされ、また神経系細胞への分化にも異常が認められた。一般に PW 症候群は神経発達障害疾患と考えられているが、幹細胞そのものに異常があることも考えられる。モデル生物細胞性粘菌では、Necdin 関連遺伝子である Nse3 複合体と Sirtuin の機能解析を行っている。どちらも遺伝子発現を介して細胞性粘菌の分化発達に関与していた。

研究班4: BAF および Emerin それぞれについて野生型および疾患発症原因変異型タンパク質の安定発現株をヒト胎児腎由来の HEK293 を基に構築し、両者の相互作用タンパク質の網羅的な解析および変異に伴う相互作用の変動解析を進めた。その結果、BAF が複数の DNA 損傷応答(DNA damage response:DDR)経路上のタンパク質と相互作用すること(*10)、また、その変異に伴って多くの遺伝子発現を抑制的に制御する HP1 α および γ との相互作用が増加すること(*11)を見出した。これらのことから、BAF の変異に伴い DNA 損傷修復効率が低下し、また、様々な遺伝子の発現に異常をきたすことで NGPS が発症する可能性が示唆された。一方、Emerin の新規相互作用タンパク質として、細胞分裂期における染色体の凝集および分配に関わる Condensin 複合体および Cohesin 複合体のサブユニットが見出されたことから、Emerin の変異に伴って筋分化の過程における正常な細胞が阻害されることで EDMD が発症する可能性が示唆された(*12)。

BAF は分子量約 10 kDa の小さなタンパク質であり、ホモ二量体を形成し二本鎖 DNA と結合することで機能している(*13)。本研究により約 30 種類の DDR 関連タンパク質を含む約 300 種類の BAF 相互作用タンパク質が同定されたことから、BAF が DNA との結合を介して多様なタンパク質と相互作用することで、幅広い機能を担っていると考え、NGPS 発症原因変異(12 番目の Ala の Thr への変異:A12T)の BAF の構造安定性および DNA 結合能に及ぼす影響を調べた。野生型および変異型 BAF それぞれの単量体、二量体、および DNA-BAF 複合体について MD(分子動力学)シミュレーションの手法により、時間経過に伴う局所構造の変化の解析および主成分分析を行い構造の揺らぎを観察した。その結果、変異に伴い BAF の構造の揺らぎが、特に DNA との結合のインターフェースである α 1 helix において大きくなっていることが予測された(*14)。さらに、 α 1 helix の揺らぎと BAF の機能との関係を明らかにするため、MD シミュレーションを用いて α 1 helix が揺らぐ変異体(A12S、H7S、F10S、A42S)および揺らがない変異体(E36D、L58V)を予測した。

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

平成 27 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究進捗状況報告書

- 1 学校法人名 立命館 2 大学名 立命館大学
- 3 研究組織名 創薬科学研究センター
- 4 プロジェクト所在地 滋賀県草津市野路東 1-1-1
- 5 研究プロジェクト名 稀少疾患・難治疾患の原因究明と治療法の開発に向けた基盤研究
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

| 研究代表者名 | 所属部局名 | 職名 |
|--------|-------|----|
| 稲津 哲也 | 薬学部 | 教授 |

8 プロジェクト参加研究者数 24 名

- 9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

| 研究者名 | 所属・職名 | プロジェクトでの研究課題 | プロジェクトでの役割 |
|-------|----------|--------------------------------|----------------------------------|
| 浅野 真司 | 薬学部・教授 | ファンコニ症候群におけるトランスポーターの機能不全の原因究明 | トランスポーターの機能障害と腎の機能不全の究明 |
| 藤田 典久 | 薬学部・教授 | 〃 | 培養細胞系を用いたFS抑制物質のスクリーニング系の開発 |
| 波多野 亮 | 薬学部・助教 | 〃 | ファンコニ症候群のモデル動物の病態解析 |
| 稲津 哲也 | 薬学部・教授 | レット症候群における原因遺伝子の機能究明 | CDKL5 遺伝子の変異がもたらす神経細胞の機能変化の究明 |
| 伊藤 将弘 | 生命科学部・教授 | 〃 | CDKL5 と関連遺伝子のトランスオーム解析とモデル化 |
| 河野 貴子 | 薬学部・准教授 | 〃 | CDKL5の機能破綻に関する数理解析 |
| 片山 将一 | 薬学部・助教 | 〃 | CDKL5 タンパク質の生化学的解析 |
| 谷浦 秀夫 | 薬学部・教授 | プラダーウィリー症候群の原因タンパク質の機能究明 | 原因タンパク質ネクジンと神経栄養因子のクロストーク究明 |
| 田中 秀和 | 生命科学部・教授 | 〃 | ネクジン KO マウスの脳切片スライスを用いた細胞形態変化の解析 |
| 鈴木 健二 | 薬学部・教授 | 〃 | BDNF-TrkB 経路の in vitro 解析法の開発 |
| 高坂 和芳 | 生命科学部・助教 | 〃 | モデル動物を用いたネクジン欠損プロトタイプの解析 |
| 正木 聡 | 薬学部・助教 | 〃 | Necdin と相互作用する情報伝達分子の探索 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

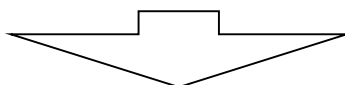
| | | | |
|-----------|---|--------------------------------|--|
| 齋藤 僚 | 薬学部・助教 | 〃 | プラダーウィリー症候群患者由来 iPS 細胞の解析 |
| 中谷 仁 | 生命科学部・講師 | 〃 | 遺伝子改変マウスを用いたプラダーウィリー症候群の解析 |
| 添田 修平 | 薬学部・助教 | 〃 | プラダーウィリー症候群患者由来 iPS 細胞の解析 |
| 早野 俊哉 | 生命科学部・教授 | 核膜病の発症機能の解明と治療薬の開発 | 核膜病原因タンパク質の変異に伴うタンパク質間相互作用の網羅的変動解析による病因の解明 |
| 菊地 武司 | 生命科学部・教授 | 〃 | 核膜病原因タンパク質の立体構造予測と機能的ドメインの解析 |
| 萬年 太郎 | 生命科学部・助教 | 〃 | 核膜病原因タンパク質の変異に伴うタンパク質間相互作用の網羅的変動解析による病因の解明 |
| 杉田 昌岳 | 生命科学部・助教 | 〃 | 核膜病原因タンパク質の立体構造予測と機能的ドメインの解析 |
| (共同研究機関等) | | | |
| 松原 光伸 | 東北大学大学院医学系研究科・准教授 | ファンコニ症候群におけるトランスポーターの機能不全の原因解明 | 臨床標本・データの評価 |
| 山田 光則 | 国立病院機構さいがた医療センター 臨床研究部部长 | レット症候群における原因遺伝子の機能解明 | モデル動物の病理解析 |
| 河原 哲也 | 小倉医師会健診センター長 | レット症候群における原因遺伝子の機能解明 | 臨床標本・データの解析 |
| Judy Sng | National University of Singapore Assis. Prof. | プラダーウィリー症候群での摂食障害発生メカニズムの解明 | 中枢神経におけるネクジンの発現変動と動物行動の解析 |
| 藤岡 守 | 大原薬品工業(株) 研究開発本部長 | テーマ全般 | オーファンドラッグのデザイン |

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

| プロジェクト外での研究課題 | 所属・職名 | 研究者氏名 | プロジェクトでの役割 |
|--------------------------|----------|-------|-------------------------|
| プラダーウィリー症候群の原因タンパク質の機能解明 | 生命科学部・助教 | 高坂 和芳 | モデル動物を用いたネクジン欠損プロトタイプ解析 |

(変更の時期:平成 29年 4月 1日)



新

| 変更前の所属・職名 | 変更(就任)後の所属・職名 | 研究者氏名 | プロジェクトでの役割 |
|-----------|---------------|-------|------------|
|-----------|---------------|-------|------------|

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| | | | |
|--|----------------|-------|--|
| 日本学術振興会特別研究員(PD) | 立命館大学・薬学部・助教 | 片山 将一 | CDKL5 タンパク質の生化学的解析 |
| 京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター 特定研究員 | 立命館大学・薬学部・助教 | 正木 聡 | Necdin と相互作用する情報伝達分子の探索 |
| 千葉科学大学大学院 薬科学研究科薬科学専攻 博士課程(後期)・日本学術振興会 DC2 特別研究員 | 立命館大学・薬学部・助教 | 齋藤 僚 | プラダーウィリー症候群患者由来 iPS 細胞の解析 |
| 滋賀医科大学 医療人育成教育研究センター 特任助教 | 立命館大学・生命科学部・講師 | 中谷 仁 | 遺伝子改変マウスを用いたプラダーウィリー症候群の解析 |
| 米国 Sonoma 大学 研究員 | 立命館大学・薬学部・助教 | 添田 修平 | プラダーウィリー症候群患者由来 iPS 細胞の解析 |
| 立命館大学・生命科学部・助教 | 立命館大学・生命科学部・助教 | 杉田 昌岳 | 核膜病原因タンパク質の立体構造予測と機能的ドメインの解析 |
| 北海道大学・遺伝子病制御研究所・特任助教 | 立命館大学・生命科学部・助教 | 萬年 太郎 | 核膜病原因タンパク質の変異に伴うタンパク質間相互作用の網羅的変動解析による病因の解明 |

11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究プロジェクト(研究 PJ)では稀少性および難治性の疾患に視点をおき、その中でも原因遺伝子あるいは原因タンパク質が同定されたものについて、発症のメカニズムを探り、治療法や治療薬の提案、診断薬の開発を目的としている。神経疾患や腎疾患をはじめ4つの疾患を研究対象としているが、当該の疾患はいずれも発症すると生活面への長期にわたる支障が顕在化するため、治療法の確立や早期診断を目指すことが世界的な課題となっている。しかし、これらの疾患については原因解明や治療法の開発についてはほとんど進展が見られない。そこで本研究 PJ では、学部を超えた研究体制を構築し、他大学の医学部等とも協力することで稀少疾患・難治疾患の発症メカニズムを明らかにし、治療法の開発や治療薬の提案を行う。得られる成果はとりわけ臨床的に有用であり、学術的にも疾患に対する新規の概念を提供するものである。

研究組織は、4つの研究グループからなり、各々のテーマについて研究を進めている。

研究班 1(ファンコニ症候群(FS)におけるトランスポーターの機能不全の原因解明):腎臓は体液や電解質の恒常性維持に働き、ヒトでは 100 万個近いネフロン(腎臓の機能単位)からなる。ネフロンは腎小体とこれに続く尿細管からなる。腎小体の糸球体で濾過された原尿は 99%が尿細管で再吸収される。腎尿細管の再吸収障害および喪失を特徴とする稀少疾患として、FS およびバーター症候群(BS)がある。FS は近位尿細管における全般的な溶質の再吸収障害、BS はヘンレループの太い上行脚(TAL)における電解質の再吸収障害である。本研究では FS および BS について、おもにトランスポーターやチャネルの局在化機構の観点から発症機構を解明し、その予防や治療法についても検討する。また、FS については後天的に抗癌剤(アルキル化剤や白金製剤)の連用により発症することが知られている。そのため、これらの抗癌剤の用量を抑えながら、DNA 複製阻害剤などが併用されているが、こうした阻害剤により、二次癌の発症例が報告されている。そこで、この二次癌発症のメカニズム解明についても試みる。

研究班 2(レット症候群における原因遺伝子の機能解明):レット症候群は、神経系を主体とした特異な発達障害で、精神遅滞、てんかん、自閉症、常同運動等の症状を有する疾患である。頻度としては女兒の 1/10,000 人~1/15,000 人で発症し、日本には推定 5,000 人程度患者が存在する稀少疾患である。この疾

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

患の原因遺伝子としては、メチル化DNA結合タンパク質のMeCP2、タンパク質リン酸化酵素のCDKL5、転写因子のFOXG1が見いだされているが、MeCP2以外のタンパク質の解析は不十分である。我々が最近見いだした新規CDKL5変異とその機能の解析が課題であり、それらの解析を通じ、病態を引き起こすメカニズムを解明し、治療薬候補の提案を行いたい。

研究班 3(プラダーウィリー(PW)症候群の原因タンパク質の機能解明):

プラダーウィリー(PW)症候群は、15番染色体の同症候群責任領域の欠損によって発症する神経発達障害疾患である。染色体の同症候群責任領域上には複数の遺伝子が存在し、どの遺伝子とその臨床症状に關与しているのか不明である。このプロジェクトでは、PW症候群発症と病態のメカニズムを解明し、薬物治療の対象となるタンパク質を同定することにより治療法開発の基礎を築くことを目的としている。以下の4つの側面からの研究を計画している。①遺伝子改変マウスを用いたPW症候群の解析②培養細胞を用いたPW症候群の原因タンパク質の機能解析③PW症候群患者由来iPS細胞の解析④モデル生物細胞性粘菌でのPW症候群の関連タンパク質の機能解析

研究班 4(核膜病の発症機能の解明と治療薬の開発):本研究では、2つの核膜病 Néstor-Guillermo Progeria Syndrome (NGPS)(原因タンパク質:BAF)および Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD)(原因タンパク質:Emerin)を標的とし、プロテオミクスおよび *in silico* タンパク質構造解析の研究手法に基づきこれらの発症機構を領域横断的に解析することで、治療薬のリード化合物を見出すことを目的としている。BAF および Emerin の変異が両者の相互作用タンパク質ネットワークを攪乱することで核膜の機能に異常をきたし、NGPS および EDMD がそれぞれ発症すると予測されている。そこで、本研究では、病因変異がタンパク質間相互作用に及ぼす影響を解明することで上述の目的を達成することを計画している。本研究のアプローチは、他の稀少遺伝子疾患の原因究明と治療法開発にも応用可能であり、その成果の波及効果は大きいと考えられる。

(2) 研究組織

研究組織は、テーマ毎に4つの研究から成り立ち、それぞれテーマについて研究を進めている。

研究班 1(ファンconi症候群(FS)におけるトランスポーターの機能不全の原因解明);浅野真司, 藤田典久, 波多野亮

研究班 2(レット症候群における原因遺伝子の機能解明);稲津哲也, 伊藤将弘, 河野貴子, 片山将一

研究班 3(プラダーウィリー(PW)症候群の原因タンパク質の機能解明);谷浦秀夫, 田中秀和, 鈴木健二, 高坂和芳, 正木 聡, 齋藤 僚, 中谷 仁, 添田修平

研究班 4(核膜病の発症機能の解明と治療薬の開発);早野俊哉, 菊池武司, 萬年太郎, 杉田昌岳

(3) 研究施設・設備等

基本的に大学内の各研究室内で研究を行っている。本事業にて購入した設備: 1.DiNa-MD(多次元オートインジェクションシステム):従来から使用していたLCシステムDiNa-A(DiNa オートインジェクションシステム)をDiNa-MD(DiNa 多次元オートインジェクションシステム)にバージョンアップし、タンパク質間相互作用解析、特に定量的差異解析の効率化が進んでいる。2. キーエンス社 蛍光顕微鏡。3. Illumina社 次世代シーケンサーMiSeqを、それぞれ使用頻度の高い研究室内に設置した。ただ拠点メンバー全員が自由に利用できるように運営している。

(4) 進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

<現在までの進捗状況及び達成度>

本研究PJの当初数年間は、各テーマに関する基盤となる技術の習得や開発に加え、研究を深化できるように基盤整備を進めてきた。総論的には、企業等との交流の面では遅れが生じているものの、毎年セミナーを開催し、企業を含めた内外の研究者と意見交換を行ってきた。また、HPを立ち上げ広く研究内容、成果を公開してきた。各グループの進捗状況は以下に示す。当初の予定と変更をせざるをえない箇所が多少あったので、この3年間では若干遅れが生じている。しかし若手の助教もメンバーに加え研究を活性化させ、研究データも徐々に蓄積されつつあるので、概ね順調な達成度と考えられる。

研究班1:腎尿細管の再吸収障害および喪失を特徴とする稀少疾患として、FSおよびBSがある。当初の計画では腎尿細管での電解質・溶質の吸収障害を特徴とする稀少疾患であるFSについてのみ解析する予定であったが、これまでのところ新たなFS動物モデルや近位尿細管細胞株を作製するに至っていない。そのため、同じ腎尿細管での電解質・溶質の吸収障害を特徴とする稀少疾患であるBSについても研究を進めた。達成度については、FSについては想定通りには進まず苦戦している。今後の工夫が必要である。他方、BSなど尿細管障害による稀少疾患については、研究の進捗が見られる。1)アクチン結合タンパク質であるエ

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

ズリンは腎系球体や近位尿細管に発現する。エズリン欠損マウスでは、近位尿細管におけるリンやアミノ酸の再吸収が阻害され、発育不全や骨石灰化の障害などFSに近い形質が観察された(*1)。2) マウスに抗がん剤アドリアマイシン(ADR)やリポ多糖(LPS)を投与すると、足細胞の足突起の消失や尿中へのアルブミンの漏出など腎系球体障害を生じる。これに対して、エズリンを欠損させたマウスでは、腎系球体におけるADR、LPS薬剤感受性が低下することが観察された(*2)。3) アクチン結合タンパク質であるモエシンは、重度の電解質喪失を示す稀少疾患であるBSの原因分子の一つであるNKCC2と会合する。モエシンを欠損させたマウスでは、NKCC2のエンドサイトーシスが阻害され、電解質再吸収の促進が観察された(*3)。

研究班2: 全般的に、多少の計画変更もあり得たが解決策にて、ほぼ予定通りと思われる。1) 非典型例のレット症候群の女性患者から、CDKL5に新規遺伝子変異(Y177C)を見いだした。このCDKL5はタンパク質リン酸化酵素として作用するが、新規変異部位は酵素の触媒部位に存在していた。この変異のため、試験管内で酵素(正常と変異体)を精製し、その活性を測定したところ予想どおり活性を検出できなかった。この知見は、新規遺伝子変異とその酵素活性消失の、世界初の同時証明となった(*4)。次に、CDKL5(Y177C)の変異体を作製し、神経細胞(P19細胞等)に強制発現し、種々の安定発現細胞を確立し、その影響を調査した。コントロール細胞と比し、細胞増殖や死、細胞周期、神経軸索の長さ等でも優位な差がなかった。神経特異的な遺伝子の発現を網羅的に調査できるマイクロアレイやRT-PCR法にて個別に調査したが、候補分子の発現には再現性がなかった。すなわち、神経細胞中に発現する内在性CDKL5の影響により、Y177C変異体の効果が遮蔽されていると考えられた。従ってノックアウト(以下KO)細胞を作製することで、CDKL5により強く影響を受ける分子を同定できるものと思われた。2) 1)で記載した通り、内在性CDKL5のKOが必要と考えられ、染色体がXYであるP19細胞を用いて、KO細胞を最新のゲノム編集法(CRISPR-Cas9)にて作製した。尚P19細胞を使用した理由としてCDKL5がX染色体上に存在するため、一本の染色体をゲノム編集するだけで簡単に完全KO細胞株が得られると予想されたためである。予想通り KO細胞を作製できた。また新規遺伝子変異(Y177C)に遺伝子を置換したP19細胞作製(ノックイン細胞)を試行したが、成功していない。そのため当初の目標であるヒト多能性幹細胞(iPS細胞)のY177CノックインiPS細胞の作成は今後の課題である。また病態のメカニズムの解明のために、CDKL5KO細胞を利用して下流のタンパク質(基質等)の同定を行う。

一方、CDKL5 と相互作用するタンパク質をバイオインフォマティクスツール BioGRID を使って精査し、CDKL5、MECP2、KLHL20 など16遺伝子産物を予測した。この予測の検証をモデル生物 *C. elegans* でトランスクリプトミクスやプロテオミクスなどの複数のオミクスから因果関係を見出すトランスオミクスへ発展させ、網羅的にこれら遺伝子の相互作用や遺伝子カスケードの同定を進めることとした。そのため、これらのGFP融合タンパク質の作製を試みた。神経細胞が302個でありその位置も決定されている線虫で、*in vivo*におけるタンパク質の局在解析を行い神経細胞を同定する予定であったが、当初の16遺伝子のGFP融合タンパク質の作製に手間取り、解析途中の状態となった。そのため、下記のことを並行して進めた。

稀少疾患の中でも、患者数が日本総人口の0.1%以下かつ客観的診断基準が存在するものは指定難病と定義されており、これらにはアミノ酸変異が原因となる遺伝子疾患が多く含まれる。このようなアミノ酸変異は、安定構造を形成する構造領域だけではなく、形成しない天然変性領域に起こっても疾患を引き起こす。そのため、稀少疾患データベースとその解析を進めた。すなわち X 染色体上に存在する指定難病の病因遺伝子 50 種の翻訳するタンパク質は天然変性領域中のアミノ酸出現頻度は、グルタミン酸、グリシン、プロリンが高く、システイン、トリプトファン、チロシンが低いことを見出した。一方、構造領域中ではアラニン、リシン、バリンが高く、システイン、メチオニン、トリプトファンが低い。また、変異箇所 841 箇所のうち、天然変性領域中のミスセンス変異は 213 箇所、構造領域中のミスセンス変異は 413 箇所であった。特に、グリシン残基は天然変性領域では 77%、構造領域では 12%と著しく大きい割合を示していた。このグリシンから変異するアミノ酸は、正電荷をもつグルタミン酸、負電荷をもつアスパラギン酸及びグルタミン酸、ジスルフィド結合をするシステインである。これらの結果より、指定難病病因遺伝子のコードするタンパク質の天然変性領域では、アミノ酸の中で最も単純な構造をとるグリシンがタンパク質間相互作用及びタンパク質の安定化において重要なアミノ酸に変異することで構造をとることが、疾患につながることを示唆した。

研究班3: 当初の計画では肥満のメカニズムを中心に解析する予定であったが、Necdin 遺伝子ノックアウト(KO)マウスが肥満とならなかったため、このモデルマウスの病態解析は再考する必要が出てきた。また、新たにPW症候群患者由来iPS細胞の解析を計画に加え、細胞分化異常について解析を行なっている。現在の達成度は高いとは言えないが、成果が出てきており今後の研究の進展は十分に期待できると考えている。それぞれの計画の進捗状況は以下の通りである。

1) 遺伝子改変マウスを用いたPW症候群の解析: PW症候群の原因遺伝子とされる Necdin KO マウスの撰

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

食行動を調べたが、肥満とはならず、成長するに従ってメスで低体重となり、およそ1年で死亡することがわかった。PW 症候群責任領域の重複を持ったマウスを作成 (Dp)した。このマウスは社会性行動の低下、繰り返しの行動、啼鳴反応の異常など、ヒト自閉症の定義に一致した行動異常がある(*5)。このホモ接合体 (DpDp)は出生直後に80%以上が死亡し、生き残った個体でも重篤な低体重を示した。しかしながら成長するに従って今度は逆に肥満になることを見出した(*6)。2) 培養細胞を用いた PW 症候群の原因タンパク質の機能解析: BDNF と TrkB は視床下部に発現しており、摂食行動に関与している。ラット副腎髄質由来の PC12 細胞に TrkB と Necdin の cDNA を遺伝子導入してそれらの安定発現株を樹立した。これらの細胞を NGF や BDNF で刺激して、神経細胞分化(神経突起の伸展)と細胞内情報伝達系の活性化の程度を調べた。その結果、Necdin は、BDNF による神経細胞分化を抑制し、TrkB 下流の情報伝達分子のリン酸化を阻害することがわかった(*7)。3)PW 症候群患者由来 iPS 細胞の解析:PW 症候群患者由来 iPS 細胞の細胞分化能について検討を行なっている。現在のところ、iPS 細胞からの神経幹細胞への分化においていくつかの遺伝子発現異常を見出し、神経幹細胞から神経系細胞への分化においても異常を観察している。4)モデル生物細胞性粘菌での PW 症候群の関連タンパク質の機能解析: Necdin は、MAGE ファミリーに属し、下等生物ではその祖先とされる Nse3 が単一 MAGE である。Nse3 は、Smc5-Smc6 複合体中で Nse1, Nse4 と複合体を形成している。RNAi を用いた解析から、この複合体は pdsA (ホスホジエステラーゼ) 遺伝子発現に関与していることがわかった(*8)。Sirtuin は NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素で、エネルギー代謝に関与する因子のアセチル化レベルを変化させることによって活性調節を行なっている。Necdin は Sirtuin の 1 つである Sirt1 と結合し、エネルギー代謝に関連した視床下部の機能を調節している。細胞性粘菌には Sir2A-E の 5 種類が存在するが、その中で Sir2D が初期分化発達の引き金となるアデニル酸シクラーゼ (aca) の発現誘導に関与していることが明らかとなった(*9)。

研究班4: BAF および Emerin それぞれについて野生型および疾患発症原因変異型タンパク質の安定発現株を構築し、両者の相互作用タンパク質の網羅的な解析および変異に伴う相互作用の変動解析を進めた。その結果、BAF が複数の DNA 損傷応答 (DNA damage response:DDR) 経路上のタンパク質と相互作用すること(*10)、また、その変異に伴って多くの遺伝子発現を抑制的に制御する HP1 α および γ との相互作用が増加すること(*11)を見出した。これらのことから、BAF の変異に伴い DNA 損傷修復効率が低下し、また、様々な遺伝子の発現に異常をきたすことで NGPS が発症する可能性が示唆された。一方、Emerin の新規相互作用タンパク質として、細胞分裂期における染色体の凝集および分配に関わるタンパク質複合体のサブユニットが見出されたことから、Emerin の変異に伴って筋分化の過程における正常な細胞が阻害されることで EDMD が発症する可能性が示唆された(*12)。BAF は、ホモ二量体を形成し二本鎖 DNA と結合することで機能している(*13)。本研究により約 30 種類の DDR 関連タンパク質を含む約 300 種類の相互作用タンパク質が同定されたことから、BAF が DNA との結合を介して多様なタンパク質と相互作用することで、幅広い機能を担っていると考え、NGPS 発症原因変異(12番目の Ala の Thr への変異:A12T)の BAF の構造安定性および DNA 結合能に及ぼす影響を調べた。野生型および変異型 BAF それぞれの単量体、二量体、および DNA-BAF 複合体について MD(分子動力学)シミュレーションの手法により、時間経過に伴う局所構造の変化の解析および主成分分析を行い構造の揺らぎを観察した。その結果、変異に伴い BAF の構造の揺らぎが、特に DNA との結合に関わる α 1 helix において大きくなっていることが予測された(*14)。さらに、 α 1 helix の揺らぎと BAF の機能との関係を明らかにするため、MD シミュレーションを用いて α 1 helix が揺らぐ変異体 (A12S, H7S, F10S, A42S) および揺らがない変異体 (E36D, L58V) を予測した。NGPS の治療薬候補化合物の選定に関しては、ほぼ当初の計画通りに研究が進捗している。一方で、EDMD に関する研究については、「<問題点とその克服方法> 研究班 4」の項に記載の通り当初計画に対して遅れが出ていることから改善策をたて、目標の達成のため鋭意遅れを取り戻すべく研究を進めている。

<特に優れた研究成果>

1. 研究班1: 稀少疾患である BS の標的分子である Na⁺/K⁺/2Cl⁻ 共輸送体 (NKCC2) の細胞内局在やエンドサイトーシスにおけるモエシンの働きを明らかにして、(*3) 原著論文 (*Pfluger Archiv.*) として発表した。
2. 研究班2: 「新規遺伝子変異を示すレット症候群患者について」、原著論文 (*Clin Chim Acta*) として発表した(*4)。またメンバーの1人である、片山 将一助教(共同研究者: 稲津 哲也)がNPO法人レット症候群支援機構より、「2018年レット症候群研究費助成事業」に採択された。
3. 研究班4: 本プロジェクト同様のプロテオミクスの手法により稀少疾患のひとつである Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) の発症機構の解明を進めた結果、HGPS の原因タンパク質の変異により、DNA 損傷応答経路を介して血管平滑筋の増殖が阻害されることで HGPS が発症することを明らかにして、原著論文 (*Oncotarget*) として発表した(*15)。

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

<問題点とその克服方法>

研究班1: 近位尿細管細胞のモデル細胞として適当な細胞株を得るために不死化細胞の構築も含めて検討する。近位尿細管細胞を得て、Ussing chamber を用いた電解質輸送・短絡電流の測定系を構築する。

研究班2: ヒトY177C ノックイン iPS 細胞の作製により、病態のモデル細胞として使用する予定が、現時点では作製ができなかった。その克服のため、モデル神経細胞である P19 細胞を利用して KO 細胞を作製し得た。今後はこの細胞を利用し、表現系の回復ができる候補化合物を探索し、さらに CDKL5 KO マウス(入手可能なら)で検証したいと考えている。

研究班3: それぞれの研究で見解は得られているが、相互に関連していない状態である。培養細胞を用いた研究結果で病態につながる知見をモデルマウスで検証することによって確立していく。

研究班4: Emerin の多くの相互作用タンパク質との結合領域は特定の立体構造をもたない天然変性領域であることが知られていることから、Emerin と本研究で見出された相互作用パートナーとの結合様式を明らかにすることが困難であると判断された。天然変性タンパク質は、その相互作用パートナーと結合することで特定の立体構造を取り、機能を発現することが知られているため、今後は、Emerin と相互作用パートナーとの複合体の構造解析のための共発現系の構築を進めることで、BAF と同様の MD シミュレーションを用いたアプローチによる EDMD 治療薬の開発を進めたいと考えている。

<研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)>

現在、特になし

<今後の研究方針>

全体としては、稀少疾患のホームページを更新し続け、またそれまでの研究活動を総括し、Orphanet など稀少・難治疾患に関する国際組織を介して本学での研究活動を積極的に発信し、国際的研究拠点の土台を築く。最終年度には国際会議を主催し、本学が稀少・難治疾患の日本における拠点大学として活動することを社会にも広く公表する予定である。各研究班の予定としては、下記に記載する。

研究班1: Ussing chamber を用いた近位尿細管細胞の電解質輸送・短絡電流の in situ 測定系を構築し、FS を誘導する薬物のスクリーニング系を構築する。モエシンによる NKCC2 の膜発現調節機構を解明して、BS の発生とのかかわりを明らかにする。

研究班2: CDKL5 KO p19 細胞を使用し、種々の候補化合物により、その表現系が改善する化合物をスクリーニングする。また候補化合物が発見されれば、すでに作製され入手可能ならば CDKL5 KO マウスにて化合物の効果を検証する。また CDKL5 の下流のタンパク質(基質等)の探索も行い、新規基質として同定された分子の情報をもとに数理解析を行い、CDKL5 の生理的な機能やその制御メカニズムの予測を行う。そして病態のメカニズムの一部を解明する。

研究班3: 現在4つの側面から研究を展開しているが、見つかった知見のメカニズムについてさらに解析を深めていくとともに、相互の関連性を実証していく予定である。PW 症候群の責任領域上にある遺伝子で KO マウスに表現型が認められる Necdin と MAGEL2 についても遺伝子欠損 iPS 細胞を作成し、PW 症候群患者由来 iPS 細胞と比較検討することを計画している。Necdin KO マウスが低体重となり、1年で死亡する原因を探るため、各種ホルモンの分泌状態や各臓器の状態を調べる必要がある。

研究班4: A12T を発現する NGPS 患者の線維芽細胞は、BAF の細胞内局在変化(*16)や核異形化といった特徴的な表現型を示すことが報告されている。そこで、現在これらの変異型 BAF の安定発現株の構築を進めている。今後は、これらを用いて、 $\alpha 1$ helix が揺らぐ変異型 BAF の発現に伴い上記の NGPS 特有の表現型が現れるか否かを調べることで、変異に伴う BAF の DNA 結合能の低下と NGPS の発症との関連の解明を進めていく予定である。

<今後期待される研究成果>

研究班1: 電解質の再吸収障害である FS および BS について、おもにトランスポーターやチャネルの局在化機構の観点から発症機構を解明し、その予防や治療法について検討する。

研究班2: レット症候群のモデル KO 細胞を使用することで、CDKL5 分子の下流のシグナル分子の同定につながることで、病態の解明、候補化合物から治療薬の候補の発見に寄与する可能性がある。

研究班3: PW 症候群患者由来 iPS 細胞、Necdin と MAGEL2 遺伝子欠損 iPS 細胞での異常を比較検討し、モデルマウスで検証することによって本質的な病態が明らかになるものと期待される。

研究班4: BAF 変異体の挙動を野生型に近づけ、DNA 結合能の低下を回復させる候補化合物を、*in silico* スクリーニングにより探索することで NGPS 治療薬の開発を進める予定である。

<自己評価の実施結果及び対応状況>

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

稀少疾患セミナーを毎年9月に開催(2016, 17, 18年実施, 19年予定)し, 稀少疾患研究者を招聘し, 情報交換や議論を深めた。同時に研究拠点各グループメンバーらによるポスター発表を実施し, 活発に議論を深め交流している。そのため, 自己評価もほぼ満足のいく結果と考えている。ただ予想通りに研究の進捗が見られない際には, 今後メンバー全員でバックアップできるような体制を構築する。

<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

外部の異なる組織(製薬企業、公的研究機関、国立大学医学部)に, 計3名の外部評価委員を委託し, 本報告書の評価を実施していただいた。その評価は概ね良好と評価された。ただ, 研究成果の社会還元をすべく, HPのさらなる充実, 情報の追加が継続されること, また社会に発信できるシステム作りが期待されるとある。対応策として, 世界に向けて積極的に国際学会発表や英文論文化を行う。最終年度には稀少疾患国際シンポジウムを開催する。またHPのさらなる充実, 情報の追加, 英語版の作成を実施する。また方向性が具体的に定まっていない研究テーマにおいては, 個々の研究成果をどのように融合し, プロジェクトの達成目標に反映させるかとのコメントもある。これに対しては, 研究班メンバー同士やその他のグループとも交流を今以上に深め, 同時に方向性を早めに決定する。またアドバイザー制を導入し, 経験豊富な研究者(藤田典久本学名誉教授)に就任を要請し, 大局からアドバイスをいただくこととしたい。

12 ワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) ファンコニ症候群 (2) パーター症候群 (3) レット症候群
 (4) CDKL5 (5) プラダーウィリー症候群 (6) Necdin
 (7) 核膜病 (8) 早老症

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

<研究班1>

1. Hatano R, Akiyama K, Tamura A, Hosogi S, Marunaka Y, Caplan MJ, Ueno Y, Tsukita S, Asano S Knockdown of ezrin causes intrahepatic cholestasis by the dysregulation of bile fluidity in the bile duct epithelium. *Hepatology* **61**: 1660-1671, 2015.
2. Saito R, Furuta D, Nakajima S, Watanabe T, Ochiai S, Fujita T and Fujita N Lysophosphatidic acid induces ME180 cell migration via its putative receptor GPR87. *Integr Cancer Sci Ther* **2**(5): 253-259, 2015.
3. Yoshida S, Yamamoto H, Tetsui T, Kobayakawa Y, Hatano R, Mukaisho K, Hattori T, Sugihara H, Asano S Effects of ezrin knockdown on the structure of gastric glandular epithelia. *J. Physiol. Sci.* **66**: 53-65, 2016.
4. 波多野亮: 上皮膜輸送機能制御における細胞骨格系アダプタータンパク質エズリンの役割: *生化学* **88**(4), 1-4, 2016.
5. Hatano R, Kawaguchi K, Togashi F, Sugata M, Masuda S, Asano S. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Intrahepatic Cholestasis Independent of Biliary Bicarbonate Secretion in *Vil2^{kd/kd}* mice. *Biol Pharm Bull.* **40**: 34-42, 2017.
6. (*1) Kawaguchi K, Yoshida S, Hatano R, Asano S Pathophysiological Roles of Ezrin/Radixin/ Moesin Proteins. *Biol Pharm Bull.* **40**: 381-390, 2017.
7. (*2) Hatano R, Takeda A., Abe Y., Kawaguchi K., Kazama I., Matsubara M., Asano S Loss of ezrin expression reduced the susceptibility to glomerular injury in mice. *Scientific Report.* in press.
8. (*3) Kawaguchi K., Hatano R, Matsubara M., Asano S Internalization of NKCC is impaired in thick ascending limb of Henle in moesin knockout mice. *Pflugler Archiv. Eur. J. Physiol.* in press.

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

<研究班 2>

9. Kaneko-Kawano T, Suzuki K Mechanical stress regulates gene expression via Rho/Rho-kinase signaling pathway. *J Phys Fitness Sports Med.* **4** (1) : 53-61, 2015.
10. Kojima H, Suzuki Y, Ito M, Kabayama, K Structural characterization of neutral glycosphingolipids from 3T3-L1 adipocytes. *Lipids* **50**: 913-917, 2015
11. Tomono T, Kojima H, Fukuchi S, Tohsato Y, Ito M. Investigation of glycan evolution based on a comprehensive analysis of glycosyltransferases using phylogenetic profiling. *Biophysics and Physicobiology* **12**: 57-68, 2015.
12. Kawahara T, Imawatari R, Kawahara C, Inazu T, Suzuki G Incidence of Type 2 Diabetes in Pre-Diabetic Japanese Individuals Categorized by HbA1c Levels: A Historical Cohort Study. *PLoS One.* **10**(4): e0122698, 2015.
13. Kawahara T, Suzuki G, Inazu T, Mizuno S, Kasagi F, Okada Y, Tanaka Y Rationale and design of Diabetes Prevention with active Vitamin D (DPVD): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ open* **6**(7): e011183, 2016.
14. Senga Y, Akizuki K, Katayama S, Shigeri, Y, Kameshita, I, Ishida, A, Sueyoshi, N High-performance CaMKI: A highly active and stable form of CaMKI δ produced by high-level soluble expression in Escherichia coli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **475**: 277-282. 2016.
15. Sugiyama Y, Yamashita S, Uezato Y, Senga Y, Katayama S, Goshima N, Shigeri Y, Sueyoshi N, Kameshita I Phosphorylated TandemMBP: A unique protein substrate for protein phosphatase assay *Anal. Biochem.* **513**: 47-53. 2016.
16. (*4) Christianto A, Katayama S, Kameshita I, Inazu T A novel CDKL5 mutation in a Japanese patient with atypical Rett syndrome. *Clinica Chimica Acta* **459**: 132-136 2016.
17. Oi A, Katayama S, Hatano N, Sugiyama Y, Kameshita I, Sueyoshi N Subcellular distribution of cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) is regulated through phosphorylation by dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **482**: 239-245. 2017.
18. Kojima H, Shinohara R, Itonori S, Ito M Characterization of a Novel Rhamnose-containing Acidic Glycosphingolipid from the Ascidian Halocynthia aurantium. *Journal of Oleo Science* **66**: 285-295. 2017.
19. 河野貴子: 一方向性の血流がアテローム性動脈硬化を抑制するメカニズム: *ファルマシア* **53**(9), 924, 2017.
20. Katayama S, Morii M, Makanga J.O, Suzuki T, Miyata N, Inazu T HDAC8 regulates neural differentiation through embryoid bodies formation in P19 cells *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **498**: 45-51, 2018.
21. Itonori S, Hashimoto K, Nakagawa M, Harada M, Suzuki T, Kojima H, Ito M Structural analysis of neutral glycosphingolipids from the silkworm Bombyx mori and the difference in ceramide composition between larvae and pupae. *J. Biochem.* **163**: 201-214, 2018.

<研究班 3>

22. Yamamoto N, Arima, H, Sugiura T, Hirate H, Kusama N, Suzuki K, Sobue K Midazolam inhibits the formation of amyloid fibrils and GM1 ganglioside-rich microdomains in presynaptic membranes through the gamma-aminobutyric acid A receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **447**(4): 547-553, 2015.

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

23. Kizaki T, Sato S, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Ozawa T, Ohira Y, Suzuki K, Ohno H Effect of Circadian Rhythm on Clinical and Pathophysiological Conditions and Inflammation. *Crit. Rev. Immunol.* **35**(4): 261-275, 2015.
24. (*8) Taniura H, Tanabe N, Bando Y, Arai N Nse1 and Nse4, subunits of the Smc5–Smc6 complex, are involved in Dictyostelium development upon starvation. *Develop. Growth Differ.* **57**(6): 430–443, 2015.
25. Yamamoto N, Fujii Y, Kasahara R, Tania M, Ohora K, Ono Y, Suzuki K, Sobue K. Simvastatin and atorvastatin facilitates amyloid β -protein degradation in extracellular spaces by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of MAPK/Erk1/2 pathways. *Glia* **64**(6): 952-962, 2016.
26. Suzuki K, Kaneko-Kawano T Biological roles and therapeutic potential of G protein-coupled receptors for free fatty acids and metabolic intermediates. *J. Phys. Fitness Sports Med.* **5**(3): 213-227, 2016.
27. Kasahara R, Yamamoto N, Suzuki K, Sobue K. The σ 1 receptor regulates accumulation of GM1 ganglioside-enriched autophagosomes in astrocytes. *Neuroscience* **340**: 176-187, 2017.
28. Nakayama Y, Soeda S, Ikeuchi M, Kakae K, Yamaguchi M Cytokinesis failure leading to chromosome instability in v-Src-induced oncogenesis. *Int J Mol Sci.* **18**(4): E811, 2017.
29. (*5) Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H, Takumi T Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv.* **3**/ **6**: e1603001. 2017.

<研究班 4>

30. Oktarianti R, Senjarini K, Hayano T, Aulanni'am FF Proteomic analysis of immunogenic proteins from salivary glands of *Aedes aegypti* *J Infect Public Health.* **8**: 575-582, 2015
31. Yoshikawa H, Ishikawa H, Izumikawa K, Miura Y, Hayano T, Isobe T, Simpson RJ, Takahashi N Human nucleolar protein Nop52 (RRP1/NNP-1) is involved in site 2 cleavage in internal transcribed spacer 1 of pre-rRNAs at early stages of ribosome biogenesis *Nucleic Acids Res.***43**: 5524-5536, 2015.
32. Otani J, Kikuchi T, Higashida S, Harada T, Matsumura M Synthesis and properties of azonaphtharylamide pigments having arylamide groups at 2- and 7-positions *J Mol Structure.* **1084**: 28-35, 2015.
33. Sugita M, Matsuoka M, Kikuchi T Topological and sequence information predict that foldons organize a partially overlapped and hierarchical structure *Proteins.* **83**: 1900–1913, 2015.
34. Raharjo SJ, Kikuch T Molecular Dynamic Screening Sesquiterpenoid Pogostemon Herba as Suggested Cyclooxygenase Inhibitor *Acta Inform Med.* **24**: 332-337, 2016.
35. (*15) Kinoshita D, Nagasawa A, Shimizu I, Ito TK, Yoshida Y, Tsuchida M, Iwama A, Hayano T, Minamino T Progerin impairs vascular smooth muscle cell growth via the DNA damage response pathway *Oncotarget.* **8**: 34045-34056, 2017.
36. Kanayama M, Hayano T, Koebis M, Maeda T, Tabe Y, Horie S, Aiba A Hyperactive mTOR induces neuroendocrine differentiation in prostate cancer cell with concurrent up-regulation of IRF1” *Prostate.* **77**: 1489-1498, 2017.
37. Raharjo SJ, Mahdi C, Nurdiana N, Kikuchi T, Fatchiyah F In Vitro and In-Silico: Selectivities of Seychellene Compound as Candidate Cyclooxygenase Isoenzyme Inhibitor on Pre-Osteoblast Cells *Curr Enz Inhibit.* **13**: 1-9, 2017.
38. Matsuoka M, Kabata M, Ohnishi K, Kikuchi T Arredondo-Peter R. Prediction of folding pathway and

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

rate for selected rhizobial single domain and truncated hemoglobins using an average distance map method *Int J Comput Bioinf and In Silico Model.* **6**: 922-933, 2017.

39. Nakashima T, Kabata M, Kikuchi T. Properties of amino acid sequences of lysozyme-like superfamily proteins relating to their folding mechanisms *J Proteomics & Bioinf.* **10**: 94-107. 2017.
40. Kirioka T, Aumpuchin P, Kikuchi T Detection of folding sites of β -trefoil fold proteins based on amino acid sequence analyses and structure-based sequence alignment *J Proteomics & Bioinf.* **10**: 222-235, 2017.
41. Hasegawa T, Sugita M, Kikuchi T, Hirata F A Systematic Analysis of the Binding Affinity Between the Pim-1 Kinase and Its Inhibitors Based on the MM/3D-RISM/KH Method *J. Chem Inf Model.* **57**: 2789-2798, 2017.
42. Mannen T, Hirose T RNase Sensitivity Screening for Nuclear Bodies with RNA Scaffolds in Mammalian Cells. *Bio-protocol* **7**: e2232, 2017.

<図書>

1. 今井正彦、岡本正志、河野貴子、坂崎文俊、里見佳子、鈴木健二、高橋勝彦、高橋隆幸、高橋典子、谷佳津治、中川公恵、長谷川晋也、長谷川潤、原田均、坂晋、山口孝子、山崎裕康、山崎正博、渡辺聡 My 衛生薬学, テコム, 2017

<学会発表>

<研究班1>

1. 波多野亮、阿部有希子、川口高德、浅野真司：腎糸球体足細胞における細胞骨格系タンパク質 ezrin の役割についての検討：日本膜学会第 37 年会、東京、2015. 5.
2. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収におけるアクチン結合タンパク質モエシンの生理的役割の解明：第 62 回日本生化学会近畿支部会、滋賀、2015. 5.
3. 波多野亮、阿部有希子、川口高德、浅野真司：腎糸球体足細胞における細胞骨格系タンパク質 ezrin の役割についての検討：第 10 回トランスポーター研究会年会、東京、2015. 6.
4. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収における Actin 結合タンパク質 Moesin の生理的機能の解明：第 10 回トランスポーター研究会年会、東京、2015. 6.
5. Asano S: Physiological Regulation of Cell Surface Expression of Membrane Transport Proteins by an Actin-Binding Protein, Ezrin. 8th FAOPS (Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies) Congress. Bangkok (Thailand), 2015.11.
6. Kawaguchi K, Hatano R, Asano S: The Physiological Roles of Moesin, a Cytoskeletal Protein, in Renal Salt Reabsorption. 8th FAOPS (Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies) Congress. Bangkok (Thailand), 2015.11.
7. Asano S, Hatano R, Kawaguchi K, Yoshida S: Physiological Regulation of Cell Surface Expression of Membrane Transport Proteins by an Actin-Binding Protein, Ezrin. 4th International Workshop on Expression, Structure and Function of Membrane Proteins. Florence (Italy), 2015.7.
8. 波多野亮、浅野真司：足場タンパク質エズリンの上皮膜輸送機能制御における生理的役割：第 65 回日本薬学会近畿支部大会、大阪、2015.10.
9. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収における細胞骨格関連タンパク質 Moesin の機能の解明：第 65 回日本薬学会近畿支部大会、大阪、2015.10.

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

10. Kawaguchi K, Hatano R, Asano S: The Physiological Roles of Moesin, a Cytoskeletal-Associated Protein, in Renal Salt Reabsorption. American Society of Nephrology, kidney Week 2015. San Diego (USA) 2015.11.
11. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収における細胞骨格関連タンパク質 Moesin の機能の解明：日本生理学会第 108 回 近畿生理学談話会、大阪、2015.11.
12. 波多野亮、川口高德、阿部有希子、武田愛、浅野真司：糸球体足細胞足突起形成におけるエズリンの生理学的役割の検討：第 93 回日本生理学会大会、北海道、2016.3.
13. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収における Actin 結合タンパク質 Moesin の機能の解明：第 93 回日本生理学会大会、北海道、2016.3.
14. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収における細胞骨格関連タンパク質 Moesin の役割の解明：日本薬学会第 136 年会、神奈川、2016.3.
15. 波多野亮：上皮膜輸送機能制御におけるアダプター蛋白質エズリンの役割：第 11 回トランスポーター研究会年会(JTRA2016)、京都、2016.7.
16. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収における Actin 結合タンパク質 Moesin の生理的機能の解明：第 11 回トランスポーター研究会年会(JTRA2016)、京都、2016.7.
17. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での電解質再吸収におけるアクチン結合タンパク質モエシンの役割の解明：第 89 回日本生化学会大会、宮城、2016.9.
18. 波多野亮、川口高德、武田愛、阿部有希子、浅野真司：腎糸球体足細胞におけるアクチン結合タンパク質エズリンの役割：第 89 回日本生化学会大会、宮城、2016.9.
19. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：腎尿細管での Actin 結合タンパク質 Moesin の生理的役割の解明：第 66 回日本薬学会近畿支部大会、大阪、2016.10.
20. Hatano R., Kawaguchi K., Asano S: Physiological roles of ezrin in the regulation of podocyte foot process formation. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2016, Chicago (USA), 2016.11.
21. Kawaguchi K., Hatano R., Asano S.: Impaired Renal Electrolyte Reabsorption in Moesin-Deficient Mice. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2016, Chicago (USA), 2016.11.
22. 川口高德、波多野亮、田村淳、月田早智子、浅野真司：Moesin による NKCC2 の細胞内局在制御と電解質再吸収における役割の解明：日本生理学会 第 109 回 近畿生理学談話会、大阪、2016.11.
23. 波多野亮、川口高德、阿部有希子、武田愛、浅野真司：足場タンパク質エズリンの腎糸球体足細胞における 役割についての解析：日本薬学会第 137 年会、宮城、2017.3.
24. 川口高德、八代真友子、波多野亮、浅野真司：Moesin 欠損マウスにおける腎尿細管での電解質再吸収機能の解析：日本薬学会第 137 年会、宮城、2017.3.
25. Hatano R., Kawaguchi K., Asano S.: Loss of ezrin in the podocytes reduced glomerular disease susceptibility in mice. : 第 94 回日本生理学会大会、静岡、2017.3.
26. Kawaguchi K., Hatano R., Asano S.: The Physiological Roles of Moesin, a Cytoskeletal Protein, in Renal Salt Reabsorption : 第 94 回日本生理学会大会、静岡、2017.3.
27. 川口高德、波多野亮、浅野真司：Moesin による NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明：第 64 回 日本生化学会 近畿支部例会、大阪、2017.5.
28. 川口高德：Moesin による NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明：

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

2017年度 生理研研究会「体内環境の維持機構における上皮膜輸送の多角的・統合的理解」、愛知、2017.9.

29. 川口高德、波多野亮、浅野真司：MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明：第67回日本薬学会近畿支部大会、兵庫、2017.10.
30. 川口高德、波多野亮、浅野真司：MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明：生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、石川、2017.10.
31. 川口高德、波多野亮、浅野真司：MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明：日本生理学会第110回 近畿生理学談話会、兵庫、2017.11.
32. 川口高德、波多野亮、浅野真司：MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明：日本薬学会第138年会、石川、2018.3.
33. 川口高德、波多野亮、浅野真司：Moesinノックアウトマウスにおける尿細管でのNKCC2のエンドサイトーシスの解析：第95回日本生理学会大会、香川、2018.3.

<研究班2>

34. 河野貴子、太田茜、槇峰希和子、山川侑季乃、鈴木健二：血管透過性制御におけるミオシン軽鎖のリン酸化制御システムの解析：第62回日本生化学会近畿支部会、滋賀、2015.5.
35. 河野貴子、鈴木健二：Rho-kinaseによるミオシン軽鎖のリン酸化制御システムの解析：第57回日本平滑筋学会総会、山口、2015.8.
36. 藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘：バイオインフォマティクスによるO-GlcNAc転移酵素の進化解析。第34回日本糖質学会：2015.8.
37. Fujii M, Kojima H, Ito M：Evolutionary Analysis of O-GlcNAc Transferase Using the Evolutionary Trace Method.：23rd International Symposium on Glycoconjugates (Glyco23), Croatia, 2015.9.
38. Kojima H, Tomono T, Ito M：Glycosyltransferase Evolution – A View from the Search for Ascidian Glycosphingolipids.：23rd International Symposium on Glycoconjugates (Glyco23), Croatia, 2015.9.
39. 山下紘季、富田想美、押目武紘、白波瀬拓馬、小島寿夫、早野俊哉、伊藤将弘：トランスオミクスを用いた線虫*C. elegans*におけるMEX-1, MEX-3およびSPN-4の翻訳調節候補遺伝子群の同定：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
40. 植田竜太、藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘：ヒトO-GlcNAcaseの保存部位とID領域との関係：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
41. 田中純、小島寿夫、伊藤将弘：O-GlcNAc修飾はアミノ酸組成に依存する：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
42. 小島寿夫、伊丹哲史、山下紘季、早野俊哉、伊藤将弘：Caenorhabditis elegansと*C. briggsae*の疎水性タンパク質の比較プロテオーム解析：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
43. 藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘：Thr921はヒトO-GlcNAc転移酵素の活性において重要な役割を担う：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
44. 牛田吉泰、六嶋千春、山地美佳、小島寿夫、早野俊哉、伊藤将弘：線虫*C. elegans*においてセラミドキナーゼ様タンパク質T10B11.2は卵形成および初期胚発生特異的に機能する：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
45. 六嶋千春、牛田吉泰、山下紘季、山地美佳、早野俊哉、小島寿夫、伊藤将弘：線虫*Caenorhabditis elegans*におけるスフィンゴシンキナーゼsphk-1とスフィンゴシン-1-リン酸分解酵素F53C3.13の機能解析：第38回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
46. Yamashita H, Shirahase T, Tomita A, Oshime T, Hayano T, Kojima H, Ito M：Transomic identification of candidate genes translationally regulated by MEX-1 in *Caenorhabditis elegans*. Metabolism :

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

- Transcription and Disease (2016 Keystone Symposia Conference). 2016.1.
47. Ushida Y, Yamaji H, Kojima H, Ito M : Ceramide kinase orthologous protein T10B11.2 mainly functions in oogenesis and early embryogenesis in *Caenorhabditis elegans* Metabolism : Transcription and Disease (2016 Keystone Symposia Conference). 2016.1.
 48. 上里裕樹、山下翔、千賀由佳子、片山将一、五島直樹、茂里康、末吉紀行、亀下勇、杉山康憲 : 脱リン酸化解析用タンパク質基質 (リン酸化 TandeMBP) の開発 : 第 58 回日本生化学会中四国支部例会、香川、2016.5.
 49. 志賀はる香、大井愛海、片山将一、亀下勇、末吉紀行 : Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) の細胞内局在が変化する要因を解析するツールとしての抗体の作製 : 第 45 回日本農芸化学会中四国支部例会、香川、2016.6.
 50. 秋月一駿、千賀由佳子、片山将一、茂里康、亀下勇、石田敦彦、末吉紀行 : タンパク質のリン酸化試薬として有用な高活性型 CaMKI δ (1-299)の開発 : 第 45 回日本農芸化学会中四国支部例会、香川、2016.6.
 51. 田中朋子、片山将一、稲津哲也 : CRISPR-Cas9 による CDKL5 遺伝子ノックアウト細胞の作製 : 第 2 回稀少疾患セミナー 立命館大学 (草津市)、2016.9.
 52. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘. バイオインフォマティクスによる O-GlcNAc 転移酵素のアミノ酸配列特異性解析. 第 35 回日本糖質学会年会、高知、2016.9.
 53. Tanaka J, Fujii M, Kojima H, Ito M : Evolutionary analysis for O-GlcNAcylated proteins by clustering method : 2016 annual meeting of the society for glycobiology. USA, 2016.11.
 54. Fujii M, Tanaka J, Ueda R, Kojima H, Ito M : Evolutionary analysis of UDP-GlcNAc binding site in O-GlcNAc transferase using the modify evolutionary trace method : 2016 annual meeting of the society for glycobiology. USA, 2016.11.
 55. 千賀由佳子、秋月一駿、片山将一、茂里康、亀下勇、石田敦彦、末吉紀行 : 高活性型 CaMKI δ (1-299) のキナーゼ研究への活用 : 第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
 56. 大井愛海、片山将一、波多野直哉、亀下勇、末吉紀行 : Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A)は Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)をリン酸化し、その局在を制御する : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 57. (*4) 片山将一、アントニアスクリスティアント、亀下勇、稲津哲也 : Rett 症候群の症状を示す患者に見られる新規 CDKL5 変異について : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 58. 牛田吉泰、山地美佳、小島寿夫、早野俊哉、伊藤将弘 : セラミドキナーゼは線虫 *C. elegans* の胚発生において動的なスフィンゴ脂質の代謝調節に関与する : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 59. 田中豊香、小島寿夫、早野俊哉、伊藤将弘 : 線虫 *Caenorhabditis elegans* におけるスフィンゴシン 1-リン酸化代謝関連遺伝子 sphk-1 と F53C3.13 の機能解析 : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 60. 中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤将弘 : 系統プロファイルを用いたヒト糖加水分解酵素の進化解析 : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 61. 藤井正興、田中純、小島寿夫、伊藤将弘 : O-GlcNAc 転移酵素と UDP-GlcNAc の結合に関わるアミノ酸残基の予測 : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 62. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘 : O-GlcNAc 修飾タンパク質の進化的分類 : 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
 63. 大西優斗、永野智大、小島寿夫、早野俊哉、伊藤将弘 : 線虫 *Caenorhabditis elegans* における転

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

- 写共役因子 SIN-3 の機能解析：第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016.12.
64. Nakamura T, Kojima H, Tanaka J, Ito M : Evolutionary analysis of human glycoside hydrolase using phylogenetic profile analysis from 360 organism genomes : The 12th International Workshop on Advanced Genomics, Tokyo, 2017.6.
 65. Nomoto Y, Kojima H, Ito M : spn-4 gene cascade prediction in *Caenorhabditis elegans* by using multi-omics and big data analysis : 21st International C. elegans Conference, USA, 2017.6.
 66. Ohnishi Y, Nagano T, Kojima H, Ito M : Analyzing of comparative transcriptomics, SIN-3/HDAC complex is related to epigenome in early embryogenesis of *Caenorhabditis elegans*. : 21st International C. elegans Conference, USA, 2017.6.
 67. 中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤将弘 : ヒト糖加水分解酵素の系統プロファイル解析 : 第 36 回日本糖質学会年会、宮城、2017.7.
 68. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘 : O-GlcNAc 修飾タンパク質の進化的保存度によるラスリグ解析 : 第 36 回日本糖質学会年会、宮城、2017.7.
 69. 小島寿夫、糸乗前、伊藤将弘 : ホヤの中性および酸糖脂質構造 : 第 36 回日本糖質学会年会、宮城、2017.7.
 70. Tanaka J, Fujii M, Kojima H, Ito M : Inter-Species Analysis of O-GlcNAcylated Proteins. : 24th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco24), Korea, 2017.8.
 71. Nakamura T, Tanaka J, Kojima H, Ito M : Elucidation of the Order of Glycan Acquisition by a Phylogenetic Profile Analysis of Human Glycoside Hydrolases. : 24th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco24), Korea, 2017.8.
 72. 竹内奈々、穂積優那、片山将一、稲津哲也 : Possible involvement of *FREM2* homozygous mutation determined by whole-exome sequencing in unilateral small kidney : 第 3 回稀少疾患セミナー : 立命館大学 (草津市)、2017.9.
 73. Tanaka K, Kojima H, Ito M : Function analysis of the *fust-1* gene, in embryogenesis, using RNA-Seq : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 74. 糸乗前、足立明日華、地頭江美穂、清水颯太、安原嘉紀、大槻絵里奈、小島寿夫、伊藤将弘 : 生物分類指標としてのスフィンゴ糖脂質の糖鎖構造 - 輪形動物シオミズツボムシのスフィンゴ糖脂質の構造解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 75. 中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤将弘 : 全ヒト糖加水分解酵素の系統プロファイル解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 76. 岩波千春、中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤将弘 : 系統プロファイルを用いた複合脂質代謝酵素の進化解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 77. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤将弘 : O-GlcNAc 修飾タンパク質の種間解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 78. 那須敦也、田中純、中村孝大、伊藤将弘、小島寿夫 : 系統プロファイル法による小胞体ならびにゴルジ体におけるヒトタンパク質の進化解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 79. 下崎五津子、中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤将弘 : 系統プロファイルを用いた全ヒトヒストン修飾酵素の進化解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
 80. 野元優介、大西優斗、小島寿夫、伊藤将弘 : マルチオミクス解析とデータベース解析の融合による SPN-4 の胚発生過程の遺伝子カスケード解析 : 2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

81. 大西優斗、野元優介、小島寿夫、伊藤將弘：HDAC 複合体が線虫 *C. elegans* の初期胚発生に及ぼす影響の解析：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
82. 内田晴基、中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：ヒト核内 long non-coding RNA の進化解析：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017.12.
83. Inazu T, Onodera M, Tsujimoto S, Katayama S, Ueda T, Makifuchi T : Identification of *CLN6* and *CLN3* genes mutations in three unrelated Japanese neuronal ceroid lipofuscinosis patients : The european human genetics conference 2018, Milan, Italy 2018.6.
84. Katayama S, Takeuchi N, Hozumi Y, Morii A, Shimomura T, Makifuchi T, Inazu T : Possible involvement of *FREM2* homozygous mutation determined by whole-exome sequencing in a Japanese family with unilateral small kidney : The european human genetics conference 2018, Milan, Italy 2018.6.

<研究班 3>

85. 井上恭、渡邊貴之、前田奈美、宮里文野、河野貴子、鈴木健二：GPR120 の脂肪細胞分化に対する影響の解析：第 62 回日本生化学会近畿支部会、滋賀、2015.5.
86. 齋藤僚、川田浩一、山口大貴、大熊康修、藤田典久：神経分化過程における小胞体関連分解構成因子 SEL1L の役割：第 62 回日本生化学会近畿支部例会、滋賀、2015.5.
87. 山本直樹、谷田守、大野陽子、笠原梨加、鈴木健二、祖父江和哉：Leptin inhibits expression of neprilysin in cultures astrocytes. : 第 58 回日本神経化学会大会、埼玉、2015.9.
88. 山本直樹、谷田守、有馬一、鈴木健二、祖父江和哉：スタチンとアストロサイトのネプリライシン発現調節の検討：第 34 回日本認知症学会学術集会、青森、2015.10.
89. 谷浦秀夫、野口隆、太田智子、大町由紀子、山本創太、河西順星、増田純：神経発達障害疾患に関連する Nse1、Nse3、Nse4 複合体結合蛋白質の解析：第 89 回日本薬理学会年会、神奈川 2016.3.
90. 山本直樹、谷田守、有馬一、鈴木健二、祖父江和哉：脂溶性スタチンはアストロサイト細胞表面膜のネプリライシン発現を低下させる。：日本薬学会第 136 年会、神奈川、2016.3
91. 嶋路大輝、齋藤僚、豊田航平、田中秀和、藤田典久：神経突起伸長および神経細胞移動に対する小胞体ストレスの影響：日本薬学会第 136 年会、神奈川、2016.3
92. 齋藤僚、嶋路大輝、菊地俊、豊田航平、田中秀和、藤田典久：Tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress inhibits neuronal cell motility. : 第 90 回日本薬理学会年会、長崎、2017.3.
93. 谷浦秀夫、谷口航、芹田真衣、杉山裕一、草薙光：Sir2D によるアデニル酸シクラーゼの発現制御：第 90 回日本薬理学会年会、長崎、2017.3.
94. Nakatani J, Koyama N, Takumi T, Kato T, Toyama I, Shiino A, Motikawa S, Inobushi T. : Model mice with 15q11-13 duplication show severe developmental abnormalities. : 第 39 回日本神経科学会、横浜、2017.7.
95. 中谷仁：15q11-13 重複マウスの発生学：形態学的異常 第 5 回生物学的自閉症研究会、2017.7.
96. (*6) 中谷仁、小山なつ、等誠司、堀家慎一、内匠透、田中秀和：染色体 15q11-13 重複自閉症モデルマウスは若年期の低体重、高年期の肥満を示す：第 6 回日本 DOHaD 学会、東京、2017.8.
97. 菊地俊、嶋路大輝、齋藤僚、藤田典久：小胞体ストレスによる ectodermal-neural cortex 1 の発現抑制を介した神経突起伸長の阻害。：次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017、京都、2017.8.
98. 大出寧香、倉はるか、鈴木健二、正木聡：スプライシングレポーターを用いた PKM スプライシングスイッチの生理的意義の解明。：フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、宮城、2017.9.
99. (*7) 宮下恵里花、中村鴻介、正木聡、鈴木健二：BDNF 受容体下流の情報伝達系に対する Necdin

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

の制御. : フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、宮城、2017.9.

100. (*9) 添田修平、福田勝一郎、竹下充哉、木下里紗、谷浦秀夫 : Sirtuin の細胞分化における役割の解析 : 日本薬学会第 138 年会、石川、2018.3.

<研究班 4>

101. 中島拓飛、菊地武司 : 残基間平均距離統計に基づく lysozyme スーパーファミリーのフォールディングユニットの頑健性についての解析 : 第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015.6.
102. 大西晃平、菊地武司 : TM1457 におけるアミノ酸配列と立体構造との関連 : 第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015.6.
103. 桐岡拓也、菊地武司 : β -Trefoil タンパクのフォールディングコアの残基間平均距離統計に基づく予測 : 第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015.6.
104. 長谷川毅、杉田昌岳、菊地武司、平田文男 : Pim-キナーゼリーガンド系の 3D-RISM 理論に基づく結合自由エネルギーの予測 : 第 15 回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015.6.
105. 大西晃平、松岡雅成、杉田昌岳、菊地武司 : 高い配列相同性を持ちながら異なる立体構造を持つタンパク質のアミノ酸配列と立体構造に基づく予測 : 第 53 回日本生物物理学会年会、石川、2015.9.
106. 桐岡拓也、金丸憲大、菊地武司 : β -Trefoil タンパクのフォールディングコアの残基間平均距離統計に基づく予測 : 第 53 回日本生物物理学会年会、石川、2015.9.
107. 下畑宣行、五十嵐遼、阿部俊之、矢野文子、鄭雄一、早野俊哉 : TD-198946 の有する軟骨分化促進作用のプロテオミクスを用いた網羅的解析 : 第 67 回日本生物工学会、鹿児島、2015.9.
108. 竹林輝、野田陽平、吉崎尚良、向井秀幸、早野俊哉 : Protein Kinase N(PKN)の細胞周期進行への関与 : 第 38 回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
109. (*10) 森田貴大、近松歩美、野間菜実子、辻川翔一、早野俊哉 : DNA 損傷応答経路への Barrier-to-autointegration factor の関与 : 第 38 回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
110. (*12) 阿部貴佳子、早野俊哉 : Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー発症機構の解明 : 第 38 回日本分子生物学会年会、兵庫、2015.12.
111. 林野裕至、杉田昌岳、菊地武司、平田文男 : MM/3D-RISM 法を用いたシクロデキストリン誘導体・小分子間の結合自由エネルギーの予測 : 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
112. 下村拓海、菊地武司 : 残基間平均距離統計に基づくコンタクトマップによる天然変性領域の解析と予測法の開発 : 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
113. 大西晃平、菊地武司 : TM1457 においてフォールディングに重要と思われる残基の推定 : 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
114. 桐岡拓也、菊地武司 : β -Trefoil タンパクのフォールディングに重要な残基に関する残基間平均距離統計に基づく解析 : 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
115. 中島拓飛、加畑通朗、菊地武司 : Lysozyme superfamily におけるフォールディング機構保存性の、残基間距離の統計情報を用いた予測 : 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
116. 長谷川毅、杉田昌岳、菊地武司、平田文男 : Pim-キナーゼリーガンド系の 3D-RISM 理論に基づく結合自由エネルギーの予測 : 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
117. Muimi Kilumbu, Takeshi Kikuchi "Analysis of the folding units in ACBP proteins from their sequences using contact maps with inter-residue distance statistics 第 16 回日本蛋白質科学会年会、福岡、2016.6.
118. Takeshi Kikuchi : Sequence analysis on the information of folding nuclei in proteins with interesting 3D properties : Frontier of Structural Biology 2016 (New Orleans, USA) 2016.8.

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

119. 原田裕大、阿部美季、下畑宣行、早野俊哉：翻訳停止を引き起こす新生ポリペプチド鎖の網羅的解析：リボソームミーティング、大阪、2016.9.
120. 大西晃平、菊地武司：タンパク質の立体構造とアミノ酸配列間の疎水性の関係：第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
121. 下村拓海、菊地武司：残基間平均距離統計に基づくコンタクトマップによる天然変性領域の予測：第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
122. 林野裕至、杉田昌岳、菊地武司、平田文男：MM/3D-RISM 法を用いたシクロデキストリン誘導体・小分子間の結合自由エネルギーの予測：第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
123. 長谷川毅、杉田昌岳、菊地武司、平田文男：MM/3D-RISM 法を用いた Pim-キナーゼ-リガンド系における結合自由エネルギーの予測：第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
124. 西村直人、菊地武司：自由エネルギー変分原理を用いたタンパク-リガンド間相対的結合自由エネルギー 精密計算の DHFR-TMP 系への応用：第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
125. 平位杏奈、菊地武司：自由エネルギー変分原理に基づく Pim-1 キナーゼ-阻害剤系の相対的結合自由エネルギーの予測：第 54 回日本生物物理学会年会、茨城、2016.11.
126. (*11) 木下侑里香、辻川翔一、森田貴大、近松歩美、野間菜実子、早野俊哉：早老症への BAF の関与：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
127. (*10) 近松歩美、森田貴大、野間菜実子、早野俊哉：DNA 損傷応答における BAF の役割：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
128. (*12) 阿部貴佳子、榑崎綾子、藤下紋愛、早野俊哉：細胞分裂期における Emerin の役割：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
129. (*16) 中村良典、山林拓、森田貴大、近松歩美、野間菜実子、早野俊哉：BAF の核および細胞質における機能：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
130. (*13) 森田貴大、山口江梨、近松歩美、野間菜実子、早野俊哉：BAF の機能発現における二本鎖 DNA 結合能の役割：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
131. 五十嵐遼、鈴木優衣、下畑宣行、矢野文子、鄭雄一、早野俊哉：TD-198946 の軟骨分化促進効果に関連した網羅的タンパク質相互作用解析：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
132. 竹林輝、野田洋平、吉崎尚良、向井秀幸、早野俊哉：プロテインキナーゼ N (PKN)による細胞分裂期進行の制御：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
133. 原田裕大、阿部美季、下畑宣行、早野俊哉：翻訳停止を引き起こす新生ポリペプチド鎖の網羅的解析：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
134. Takeshi Kikuchi “Decoding Protein Sequencesto Extract Information of Folding Nuclei” Protein & Peptide Conference-2017 March 2017(Hakata)
135. 西村直人、菊地武司：自由エネルギー変分原理に基づくジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)-TMP 間相対的結合自由エネルギー計算における非摂動系選択による影響：第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城、2017.6.
136. 河野隆之、菊地武司：自由エネルギー変分原理に基づく CDK2 タンパク-リガンド系の相対的結合自由エネルギーの予測：第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城、2017.6.
137. 近藤一馬、杉田昌岳、菊地武司：MM/3D-RISM 法を用いた水・エタノール混合溶液中における小分子間の結合自由エネルギーの予測：第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城、2017.6.)
138. 下村拓海、菊地武司：残基間平均距離統計に基づくコンタクトマップによる天然変性領域予測の p53 四量体化ドメインへの適用：第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城、2017.6.
139. 木村理紗子、桐岡拓也、菊地武司：不規則構造をもつ β -Trefoil タンパクのフォールディング

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

- コアに関する配列の特徴：第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城、2017.6.
140. 平位杏奈、菊地武司：自由エネルギー変分原理に基づく Pim-1 キナーゼ阻害剤系の相対的結合自由エネルギーの予測 リガンド構造の分類：第 17 回日本蛋白質科学会年会、宮城、2017.6.)
141. 平位杏奈、菊地武司：自由エネルギー変分原理に基づく Pim-1 キナーゼ阻害剤系の相対的結合自由エネルギーの予測.リガンド構造の分類：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
142. Panyavut Aumpuchin, Takeshi Kikuchi：The amino acid sequences analysis of Titin by methods based on the inter-residue average distance statistics：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
143. 近藤大地、芦田剛士、菊地武司：自由エネルギー変分原理に基づく check point kinase1 阻害剤系における相対的結合自由エネルギー予測：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
144. 木村理紗子、菊地武司：Property of sequences analysis of beta-Trefoil protins with irregular structures on their folding：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
145. 河野隆之、芦田剛士、菊地武司：Estimation of relative binding free energy for the CDK2 protein-ligand system：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
146. 下村拓海、菊地武司：p53 タンパク質四量体化ドメインへの残基間平均距離統計に基づくコンタクトマップによる天然変性領域の予測法の応用：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
147. 近藤一馬、杉田昌岳、菊地武司、平田文雄：MM/3D-RISM 法を用いた水・エタノール混合溶液中での P- β -シクロデキストリンによるフルアステロン包摂反応の結合自由エネルギーの予測：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
148. (*14) 山口千晶、杉田昌岳、早野俊哉、菊地武司：Barrie to autointegration factor の変異による構造変化解析：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
149. 西村直人、菊地武司：自由エネルギー変分原理を用いたタンパク-リガンド間相対的結合自由エネルギー計算の DHFR-TMP 系への応用：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9
150. 林野裕至、杉田昌岳、入江徹美、平田文男、菊地武司：MM/3D-RISM 法を用いた HP-b-CD と HP-g-CD によるコレステロールの結合様式と結合自由エネルギーの予測：第 55 回日本生物物理学会年会、熊本、2017.9.
151. 下畑宣行、原田裕大、早野俊哉：ほ乳類細胞における翻訳停止を引き起こす新生ポリペプチド鎖のプロテオミクス解析：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.
152. (*16) 中村良典、安田花苗、山林拓、森田貴大、近松歩美、野間菜実子、早野俊哉：BAF の核および細胞質における機能：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.
153. (*13) 森田貴大、橋本礼雄、近松歩美、野間菜実子、早野俊哉：BAF の機能発現における二本鎖 DNA 結合能の役割：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.
154. (*10) 近松歩美、森田貴大、野間菜実子、早野俊哉：DNA 損傷応答における BAF の役割：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.
155. (*11) 木下侑里香、辻川翔一、近松歩美、森田貴大、早野俊哉：早老症への BAF の関与：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.
156. (*1) 阿部貴佳子、吉澤亮輔、早野俊哉：Emerin の新規機能の解析：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.
157. 渡邊優雅子、五十嵐遼、矢野文子、鄭雄一、早野俊哉、下畑宣行：軟骨細胞の分化過程におけるミトコンドリアタンパク質の機能解析：2017 年度生命科学系学会合同年次大会、兵庫、2017. 12.

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

＜研究成果の公開状況＞（上記以外）

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

＜既に実施しているもの＞

(1) 稀少疾患セミナーを毎年9月に開催(2016, 17, 18 年)し, 稀少疾患研究者をはじめ基礎科学研究者を招聘し, 情報交換や議論を深めた. また同時に研究拠点各グループメンバーらによるポスター発表を実施し, 議論を深めた.

(2) 2017 年 4 月, 研究拠点の専用 web site を公開し, 研究成果等を対外的に発信した.

<http://ritsumei-rarediseases.net> を参照のこと.

＜これから実施する予定のもの＞

過年度に引き続き, 第 4 回稀少疾患セミナーを 2018 年 9 月に開催する.

14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには * を付してください。

特になし

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

特になし

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

なし

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

| 年度・区分 | 支出額 | 内 訳 | | | | | | 備 考 |
|----------------|---------|------------|------------|------------------|-----------|-----|--------|-----|
| | | 法 人 負 担 | 私 学 助 成 | 共同研 究機関 負担 | 受託 研究等 | 寄付金 | その他() | |
| 平成 27 年度 | 施 設 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 装 置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 設 備 | 12,000 | 4,000 | 8,000 | 0 | 0 | 0 | |
| | 研究費 | 36,020 | 18,020 | 18,000 | 0 | 0 | 0 | |
| 平成 28 年度 | 施 設 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 装 置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 設 備 | 12,000 | 4,000 | 8,000 | 0 | 0 | 0 | |
| | 研究費 | 37,000 | 19,000 | 18,000 | 0 | 0 | 0 | |
| 平成 29 年度 | 施 設 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 装 置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 設 備 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 研究費 | 40,020 | 20,020 | 20,000 | 0 | 0 | 0 | |
| 総 額 | 施 設 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 装 置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 設 備 | 24,000 | 8,000 | 16,000 | 0 | 0 | 0 | |
| | 研究費 | 113,040 | 57,040 | 56,000 | 0 | 0 | 0 | |
| 総 計 | 137,040 | 65,040 | 72,000 | 0 | 0 | 0 | | |

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施 設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)

(千円)

| 施 設 の 名 称 | 整備年度 | 研究施設面積 | 研究室等数 | 使用者数 | 事業経費 | 補助金額 | 補助主体 |
|-----------|------|---------------------|-------|------|------|------|------|
| バイオリンク | H27 | 9,955m ² | 5 | - | - | - | - |
| サイエンスコア | H20 | 8,761m ² | 7 | - | - | - | - |

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

m²

(様式1)

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)

(千円)

| 装置・設備の名称 | 整備年度 | 型番 | 台数 | 稼働時間数 | 事業経費 | 補助金額 | 補助主体 |
|---------------------------------|------|-------------|----|-------|--------|-------|-------|
| (研究装置) | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| (研究設備) | | | | h | | | |
| DiNa-MD(DiNa多次元オートインジェクションシステム) | H27 | DiNa-2MUG | 1 | 1650 | 6,000 | 4,000 | 私学事業団 |
| 蛍光顕微鏡 | H27 | BZ-X710 | 1 | 393 | 6,000 | 4,000 | 私学事業団 |
| 次世代シーケンサー Illumina MiSeq | H28 | SY-410-1003 | 1 | 192.6 | 12,000 | 8,000 | 私学事業団 |
| | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| (情報処理関係設備) | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |
| | | | | h | | | |

18 研究費の支出状況

(千円)

| 年度 | 平成 27 年度 【テーマ1】 | | |
|------------------------------|-----------------|-------|-------|
| 小科目 | 支出額 | 積算内訳 | |
| | | 主な用途 | 金額 |
| 教育研究経費支出 | | | |
| 消耗品費 | 5,912 | 実験材料 | 5,912 |
| 光熱水費 | 0 | | 0 |
| 通信運搬費 | 0 | | 0 |
| 印刷製本費 | 0 | | 0 |
| 旅費交通費 | 710 | 研究旅費 | 710 |
| 報酬・委託料 | 481 | 委託分析 | 481 |
| (その他) | 281 | 学会参加費 | 281 |
| 計 | 7,384 | | 7,384 |
| アルバイト関係支出 | | | |
| 人件費支出 (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 0 | | 0 |
| 図書 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 研究スタッフ関係支出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| 年 度 | 平成 27 年度 【テーマ2】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 6,845 | 実験材料 | 6,845 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 227 | 研究旅費 | 227 |
| 報 酬・委 託 料 | 495 | 委託分析 | 495 |
| (その他) | 144 | 学会参加費 | 144 |
| 計 | 7,711 | | 7,711 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 | 438 | 研究補助 | 438 |
| (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 438 | | 438 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 1,525 | 実験用機器 | 1,525 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 1,525 | | 1,525 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| 年 度 | 平成 27 年度 【テーマ3】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|--------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 11,470 | 実験材料 | 11,470 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 40 | 輸送費 | 40 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 0 | | 0 |
| 報 酬・委 託 料 | 377 | 委託分析 | 377 |
| (その他) | 163 | 学会参加費 | 163 |
| 計 | 12,050 | | 12,050 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 | 0 | | 0 |
| (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 3,354 | 実験用機器 | 3,354 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 3,354 | | 3,354 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| 年 度 | 平成 27 年度 【テーマ4】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 225 | PC関連機器 | 225 PC関連機器等 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 0 | | 0 |
| 報 酬・委 託 料 () | 399 | 委託分析 | 399 委託分析 |
| 計 | 624 | | 624 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 2,926 | 実験用機器 | 2,926 実験用機器 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 2,926 | | 2,926 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| 年 度 | 平成 28 年度 【テーマ1】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-----------------------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 6,842 | 実験材料 | 6,842 実験材料等 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 58 | 研究旅費 | 58 研究旅費 |
| 報 酬・委 託 料 (その他) | 302 | 委託分析 | 302 委託分析 |
| | 108 | 装置修繕 | 108 装置修繕 |
| 計 | 7,310 | | 7,310 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 0 | | 0 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 学内〇人、学外〇人、外国〇人、学振〇人 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| 年 度 | 平成 28 年度 【テーマ2】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 6,667 | 実験材料 | 6,667 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 22 | 資料発送 | 22 |
| 印 刷 製 本 費 | 6 | 研究会資料 | 6 |
| 旅 費 交 通 費 | 336 | 研究旅費 | 336 |
| 報 酬・委 託 料 (その他) | 1,681 | 委託分析 | 1,681 |
| | 111 | 学会参加費 | 111 |
| 計 | 8,823 | | 8,823 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 1,107 | 研究補助 | 1,107 |
| | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 1,107 | | 1,107 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 1,476 | 実験用機器 | 1,476 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 1,476 | | 1,476 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| 年 度 | 平成 28 年度 【テーマ3】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|--------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 12,492 | 実験材料 | 12,492 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 116 | 研究旅費 | 116 |
| 報 酬・委 託 料 (その他) | 325 | 委託分析 | 325 |
| | 17 | 学会参加費 | 17 |
| 計 | 12,950 | | 12,950 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 16 | 研究補助 | 16 |
| | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 16 | | 16 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 1,655 | 実験用機器 | 1,655 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 1,655 | | 1,655 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| 年 度 | 平成 28 年度 【テーマ4】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 334 | PC関連機器 | 334 PC関連機器等 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 7 | 資料発送 | 7 資料発送 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 910 | 研究旅費 | 910 研究旅費 |
| 報 酬・委 託 料 (その他) | 90 | 講師謝礼 | 90 講師謝礼 |
| | 333 | 学会参加費 | 333 学会参加費 |
| 計 | 1,674 | | 1,674 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 1,980 | 実験用機器 | 1,980 実験用機器 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 1,980 | | 1,980 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| 年 度 | 平成 29 年度 【テーマ1】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|---------------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 6,279 | 実験材料 | 6,279 実験材料等 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 47 | 研究旅費 | 47 研究旅費 |
| 報 酬・委 託 料 () | 606 | 講師謝礼 | 606 講師謝礼、委託分析 |
| | 0 | | 0 |
| 計 | 6,932 | | 6,932 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教育研究経費支出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教育研究用機器備品 | 658 | 実験用機器 | 658 実験用機器 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 658 | | 658 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| 年 度 | 平成 29 年度 【テーマ2】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|------------------------------------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 6,948 | 実験材料 | 6,948 実験材料等 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 498 | 研究旅費 | 498 研究旅費 |
| 報 酬・委 託 料 (その他) | 1,363 35 | 講師謝礼 学会参加費 | 1,363 35 講師謝礼、委託分析 学会参加費 |
| 計 | 8,844 | | 8,844 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 386 0 | 研究補助 | 386 時給840～950円、年間時間数395時間 実人数6人 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | 0 | | 0 |
| 計 | 386 | | 386 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教 育 研 究 用 機 器 備 品 | 4,216 | 実験用機器 | 4,216 実験用機器 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 4,216 | | 4,216 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| 年 度 | 平成 29 年度 【テーマ3】 | | |
|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 10,343 | 実験材料 | 10,343 実験材料等 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 138 | 研究旅費 | 138 研究旅費 |
| 報 酬・委 託 料 (その他) | 401 207 | 委託分析 装置修繕 | 401 207 委託分析等 装置修繕 |
| 計 | 11,089 | | 11,089 |
| ア ル バ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 0 0 | | 0 0 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教 育 研 究 用 機 器 備 品 | 4,092 | 実験用機器 | 4,092 実験用機器 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 4,092 | | 4,092 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |

| | |
|----------|----------|
| 法人番号 | 261013 |
| プロジェクト番号 | S1511028 |

| 年 度 | 平成 29 年度 【テーマ4】 | | |
|------------------------------------|-----------------|---------|-------|
| 小 科 目 | 支 出 額 | 積 算 内 訳 | |
| | | 主 な 使 途 | 金 額 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | | | |
| 消 耗 品 費 | 577 | PC関連機器 | 577 |
| 光 熱 水 費 | 0 | | 0 |
| 通 信 運 搬 費 | 0 | | 0 |
| 印 刷 製 本 費 | 0 | | 0 |
| 旅 費 交 通 費 | 508 | 研究旅費 | 508 |
| 報 酬 ・ 委 託 料 (その他) | 9 | 学会参加費 | 9 |
| 計 | 1,094 | | 1,094 |
| ア ル パ イ ト 関 係 支 出 | | | |
| 人 件 費 支 出 (兼務職員) | 0 | | 0 |
| 教 育 研 究 経 費 支 出 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |
| 設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの) | | | |
| 教 育 研 究 用 機 器 備 品 | 2,700 | 実験用機器 | 2,700 |
| 図 書 | 0 | | 0 |
| 計 | 2,700 | | 2,700 |
| 研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出 | | | |
| リサーチ・アシスタント | 0 | | 0 |
| ポスト・ドクター | 0 | | 0 |
| 研究支援推進経費 | 0 | | 0 |
| 計 | 0 | | 0 |