

生命情報医科学講座／分子生体情報学分野

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	山田 雅巳	平成28年4月～
准教授	水谷 哲也	平成12年2月～
助教	盛山 哲嗣	平成28年10月～

2. 研究概要

研究概要

精神・神経障害は、発達障害と疾患発症に共通する基盤をもつことから、近年、胎児期リスクへの対応が臨床的にも注目されている。これまでに私たちは、胎児期の神経細胞移動障害に起因した脳形成不全による重篤な発達障害の一つである滑脳症の発症メカニズムの分子レベルでの解明と治療薬の開発の両側面から治療戦略に取り組んできた。最近私たちは、精神・神経疾患と importin α/β 、低分子量GTPase Ranおよびその活性制御因子などの核-細胞質間物質輸送を制御する因子（以下、核移行関連因子）との関係が指摘されていることに着目している。核移行関連因子は、個体発生、臓器機能、細胞分化、細胞老化、代謝などの様々な生命現象あるいは機能との密接な関係が指摘されている。近年、統合失調症やうつ病などの精神神経疾患の患者の脳で、核移行関連因子の発現量の低下、遺伝子の僅かな変異である一塩基多型（SNPs）が見つかったが、それらの機能的役割は明らかではない。また一方で、統合失調症などの精神・神経疾患に於いて、神経細胞移動や軸索伸長の異常との関連が指摘されているが、その疾患発症に至る分子機構は明らかではない。私たちは、細胞内ロジスティクス（細胞内物質輸送）と神経細胞遊走をキーワードに核移行関連因子の機能不全により精神・神経疾患の発症に至る分子メカニズムを明らかにすることを目指す。また、私たちは、これまでに疾患発症に至る分子メカニズム解明の為に、直接分子を観察・解析する必要性から、蛍光分子イメージングをはじめ様々な先端技術を精力的に導入してきた。今後も、研究目的達成の為に、分子・細胞から組織・個体に至るまで、先端技術を積極的に導入あるいは開発し、強力に研究を推進させたい。

現在私たちは、「細胞内ロジスティクス（細胞内物質輸送）」と「神経細胞移動」をキーワードに、以下のような研究テーマに取り組んでいます。

- ① 核移行因子KPNA1/ importin $\alpha 5$ の神経細胞内における新規機能の解明。
- ② 微小管モーター蛋白質・細胞質ダイニンによる輸送機能制御メカニズムの解明。
- ③ KPNA1/ importin $\alpha 5$ の細胞内ロジスティクスと精神・発達障害発症メカニズムの解明。
- ④ 膠芽腫浸潤におけるKPNAの機能的役割の解明。
- ⑤ エストロゲン受容体の核-細胞質間シャトリングによる機能制御メカニズムの解明。

キーワード

精神・神経疾患、神経細胞移動障害症、細胞内ロジスティクス、蛍光分子イメージング、滑脳症、微小管モータータンパク質、カルパイン阻害薬、低分子量

特色等

近年、統合失調症、自閉スペクトラム障害（ASD）、うつ病、注意欠如・多動性障害（ADHD）、失読症などの発達障害や精神・神経疾患に於いて、神経細胞移動や軸索伸長の異常との関連が指摘されている。神経細胞移動障害症の原因は、遺伝性、非遺伝性を問わず様々な要因を挙げることができ、疾患発症のキーとなる神経細胞内での共通の分子制御メカニズムが示唆される。当研究分野の特色は、これらの精神・神経疾患に対して、細胞内ロジスティクスあるいは細胞内マシナリーの観点から創薬ターゲットを同定し、より汎用性の高い治療薬あるいは診断薬の開発を目指すことにある。また、当研究分野では、神経細胞移動や細胞内物質輸送などを可視化して評価する為、超解像蛍光顕微鏡システムによる高度な蛍光分子イメージング技術を立ち上げており、今後さらなる先端技術の導入および開発にもチャレンジしていききたい。

本学の理念との関係

当研究分野の研究内容は、本学医学部の理念「愛と医術で人と社会を健やかに」の精神に立脚した基礎医学研究を行っている。また、当研究分野の研究内容は、本学の中期目標・中期計画に於いて、医学部・同附属病院が掲げる「地域の直面する少子高齢化や過疎化に対応するため、がん、発達障害や認知症、アレルギー・免疫疾患等の様々な疾患の克服を目指した先進的研究」にも合致するものである。さらに、当研究分野が研究対象とする精神・神経疾患や発達障害は、社会的に適切にケアし患者と家族にとって苦悩や負担が継続的で極めて大きく、現代医学が解決すべき喫緊の課題のひとつであることから当研究分野の果たす役割は大きい。

3. 研究実績

区分	編数		インパクトファクター（うち原著のみ）
	2018年分	2018年分	
和文原著論文	0	—	
英文論文	ファーストオーサー	0	0 (0)
	コレスポンディングオーサー	0	0 (0)
	その他	1	4.235 (4.235)
	合計	1	4.235 (4.235)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書（分担執筆）

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

1819001

Ishikane S, Hosoda H, Nojiri T, Tokudome T, Mizutani T, Miura K, Akitake Y, Kimura T, Imamichi Y, Kawabe S, Toyohira Y, Yanagihara N, Takahashi-Yanaga F, Miyazato M, Miyamoto K, Kangawa K: Angiotensin II promotes pulmonary metastasis of melanoma through the activation of adhesion molecules in vascular endothelial cells., *Biochem Pharmacol*, 154, 136-147, 20180417, #4.235

b. 原著論文（審査無）

c. 原著論文（総説）

d. その他研究等実績（報告書を含む）

e. 国際会議論文

(3) 和文：著書等

a. 著書

b. 著書（分担執筆）

c. 編集・編集・監修

(4) 和文：論文等

a. 原著論文（審査有）

b. 原著論文（審査無）

c. 総説

d. その他研究等実績（報告書を含む）

e. 国際会議論文

業績一覧

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

d. 一般講演 (ポスター)

1819002

山田雅己: alpha-Synuclein facilitates the formation of transportable microtubules (tMT) ., 欧州分子生物学研究所/EMBOシンポジウム 微小管_原子から複合体システムまで, 20180527

1819003

山田雅己: Formation mechanism and role of transportable microtubules (tMT) in nerve cells., アメリカ細胞生物学会/EMBO 2018合同大会, 20181211

e. 一般講演

f. その他

(2) 国内学会 (全国レベル)

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

1819004

水谷 哲也、河邊 真也、折坂 誠、森近 梨里子、山田 雅己、吉田 好雄、宮本 薫: Hippo pathwayによる卵巣顆粒膜細胞におけるステロイド代謝酵素の発現調節., 第23回日本生殖内分泌学会学術集会, 20181214

1819005

Yoichi Miyamoto, Taichi Itou, Makiko Morita, Masahiro Nagai, Tetsuji Moriyama, Kate L. Loveland, Yoshihiro Yoneda, Takatoshi Hikida, Masahiro Oka: 核輸送分子 importin α 4ノックアウトマウスが示す統合失調症関連症状の解析, 第41回日本分子生物学会年会, 20181128

d. 一般講演 (ポスター)

1819006

盛山哲嗣、米田悦啓、岡正啓、山田雅己: Analysis of molecular determinants of estrogen receptor α mobility., 第70回日本細胞生物学会 (日本発生活物学会合同大会), 20180607

1819007

山田雅己: シグナル伝達, 第91回日本生化学会大会, 京都, 20180924

1819008

Tetsuji Moriyama, Yoshihiro Yoneda, Masahiro Oka, Masami Yamada: エストロゲン受容体 α 移動訳の分子決定因子の分析, 第70回日本細胞生物学会第51回日本発生活物学会合同大会, 20180605

e. 一般講演

f. その他

(3) 国内学会 (地方レベル)

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

d. 一般講演 (ポスター)

e. 一般講演

f. その他

(4) その他の研究会・集会

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

d. 一般講演 (ポスター)

e. 一般講演

f. その他

(C) 特許等

区分	内容 (発明の名称)	発明者又は考案者
特許権	子宮肉腫転移モデル動物	水谷 哲也, 河邊 真也, 吉田 好雄, 宮本 薫, 石兼 真, 清野 泰,

(D) その他業績

4. グラント取得

(A) 科 研 費 ・ 研 究 助 成 金 等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
文部科学省科学研究費補助金	若手研究	核-細胞質間の輸送因子による脳機能制御と精神疾患の発症機序の解明	盛山 哲嗣		2018	2340000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究 (C)	新たなシグナル伝達系 Hippo 経路による卵巣機能調節メカニズムの解明	水谷 哲也		2018	1560000

(B) 奨学寄附金

受入件数	0
受入金額	0

5. その他の研究関連活動

(A) 学 会 関 連 等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

(B) 学 会 の 実 績

学会の名称	役職	氏名
大阪市医師会	評議員	山田 雅己
日本薬理学会	一般会員	山田 雅己
日本神経科学会	一般会員	山田 雅己
日本生化学会	北陸支部幹事 (その他)	山田 雅己
日本生化学会	評議員	山田 雅己
日本生化学会	一般会員	山田 雅己
日本分子生物学会	一般会員	山田 雅己
日本細胞生物学会	一般会員	山田 雅己
欧州分子生物学研究所 (EMBL)	Alumini (その他)	山田 雅己
アメリカ細胞生物学会	Ambassador (その他)	山田 雅己
アメリカ細胞生物学会 (ASCB)	一般会員	山田 雅己
米国内分泌学会	一般会員	水谷 哲也
日本生殖内分泌学会	一般会員	水谷 哲也
日本内分泌学会	評議員	水谷 哲也
日本内分泌学会	一般会員	水谷 哲也
日本生殖内分泌学会	評議員	水谷 哲也
日本生化学会	一般会員	水谷 哲也
日本生化学会	一般会員	盛山 哲嗣
日本細胞生物学会	一般会員	盛山 哲嗣
日本分子生物学会	一般会員	盛山 哲嗣

(C) 座 長

国内学会 (全国レベル)	学会名	氏名
一般講演 (ポスター)	第91回日本生化学会大会	山田 雅己

(D) 学 術 雑 誌 等 の 編 集

学術雑誌等の名称	委員長 (主査) ・ 委員の別	氏名
Frontiers in Cell and Developmental Biology	委員	山田 雅己