

生命情報医科学講座 分子生体情報学

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	山田 雅巳	平成28年4月～
助教	盛山 哲嗣	平成28年10月～
助教	水野 克俊	令和2年5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）が見つかっているが、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KPNAl/ importin α 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 KPNAl/ importin α 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KPNAsの機能的役割の解明。
- ⑤ エストロゲン受容体の核-細胞質間シャトル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GTPase、LIS1

業績年の進捗状況

特色等

近年、統合失調症、自閉症スペクトラム障害(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るとは、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特定し、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「愛と医療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、社会的に適応しにくい患者と家族にとって苦悩や負担が永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）	
	2014～2019年分	2020年分	2014～2019年分	2020年分
和文原著論文	0	0	—	—
英文論文	ファーストオーサー	4	12.716(5.621)	3.998(3.998)
	コレスポンデンス・オーサー	3	7.095(0)	3.998(3.998)
	その他	5	12.895(12.895)	27.948(27.948)
	合計	9	25.611(18.516)	31.946(31.946)

(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）

2019001

Osamu Kutomi, Ryosuke Yamamoto, Keiko Hirose, Katsutoshi Mizuno, Yuhei Nakagiri, Hiroshi Imai, Akira Noga, Jagan Mohan Obbineni, Noemi Zimmermann, Masako Nakajima, Daisuke Shibata, Misa Shibata, Kogiku Shiba, Masaki Kita, Hideo Kigoshi, Yui Tanaka, Yuya Yamasaki, Yuma Asahina, Chihong Song, Mami Nomura, Mamoru Nomura, Ayako Nakajima, Mia Nakachi, Lixi Yamada, Shiori Nakazawa, Hitoshi Sawada, Kazuyoshi Murata, Kaoru Mitsuoka, Takashi Ishikawa, Ken-ichi Wakabayashi, Takahide Kon, Kazuo Inaba: A dynein-associated photoreceptor protein prevents ciliary acclimation to blue light, Science Advances, 7(9), eabf3621, 20210226, DOI: 10.1126/sciadv.abf3621, #13.117

2019002

Gerard W. Dougherty, Katsutoshi Mizuno, Tabea Nöthe-Menchen, Yayoi Ikawa, Karsten Boldt, Asaf Ta-Shma, Isabella Aprea, Katsura Minegishi, Yuan-Ping Pang, Petra Pennekamp, Niki T. Loges, Johanna Raidt, Rim Hjeij, Julia Wallmeier, Huda Mussaffi, Zeev Perles, Orly Elpeleg, Franziska Rabert, Hidetaka Shiratori, Stef J. Letteboer, Nicola Horn, Samuel Young, Timo Strünker, Friederike Stumme, Claudius Werner, Heike Olbrich, Katsuyoshi Takaoka, Takahiro Ide, Wang Kyaw Iwan, Luisa Biebach, Jörg Groß-Ottnebrink, Judith A. Klinkenbusch, Kavita Praveen, Diana C. Bracht, Inga M. Höben, Katrin Junger, Jana Gützlaff, Sandra Cindrić, Micha Aviram, Thomas Kaiser, Yasin Memari, Petras P. Dzeja, Bernd Dworniczak, Marius Ueffing, Ronald Roepman, Kerstin Bartscherer, Nicholas Katsanis, Erica E. Davis, Israel Amirav, Hiroshi Hamada, Heymut Omran: CFAP45 deficiency causes situs abnormalities and asthenospermia by disrupting an axonemal adenine nucleotide homeostasis module, Nature Communications, 11(1), 5520, 20201120, DOI: 10.1038/s41467-020-19113-0, #12.121

2019003

Tetsuji Moriyama, Yoshihiro Yoneda, Masahiro Oka, Masami Yamada: Transportin-2 plays a critical role in nucleocytoplasmic shuttling of oestrogen receptor- α , scientific reports, 10(1), 18640-18640, 20201029, DOI: 10.1038/s41598-020-75631-3, #3.998

2019004

Sawa Satomi, Sekine Michikazu, Yamada Masaki, Fukazawa Yugo, Hiraku Yusuke: Social and family factors as determinants of exercise habits in Japanese elementary school children: a cross-sectional study from the Super Shokuiku School Project, Environmental Health and Preventive Medicine, 25(1), 54-54, 202009, DOI: 10.1186/s12199-020-00892-3, #2.71

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
2019005 K. Mizuno, M. Sugahara, H. Nomiya, Y. Miyamoto, M. Oka, T. Hikida, S. Fujita, M. Yamada, : Kpna1 coordinates cytoplasmic dynein complex in the anterograde migration, CELL BIO virtual 2020 An Online ASCB/EMBO Meeting, 31(26), 516-516, 202012, DOI: 10.1091/mbc.E20-10-0665
- 2019006** Masami Yamada: KPNA1/importin $\alpha 5$ coordinates cytoplasmic dynein complex in the anterograde migration., EMBO/EMBL Symposium:Microtubules:From Atoms to Complex Systems, 2020, 202006
- (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
- (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）
2019007 K. Mizuno, M. Sugahara, H. Nomiya, Y. Miyamoto, M. Oka, T. Hikida, S. Fujita, M. Yamada: Kpna1 coordinates cytoplasmic dynein complex in the anterograde migration, CELL BIO virtual 2020 AnOnline ASCB/EMBO Meeting, 20201215, CELL BIO virtual 2020 AnOnline ASCB/EMBO Meeting, 2020, 332, 20201202
2019008 Masami Yamada: KPNA1/importin $\alpha 5$ coordinates cytoplasmic dynein complex in the anterograde migration., EMBO/EMBL Symposium:Microtubules:From Atoms to Complex Systems, Heidelberg, Germany, 20200603, EMBO/EMBL Symposium:Microtubules:From Atoms to Complex Systems, 2020, 20200626
2019009 菅原 将樹, 山口 楓香, 野宮 廣貴, 宮本 洋一, 岡 正啓, 正田 貴俊, 藤田 聡, 山田 雅己: KPNA1の軸索輸送における機能的役割の解明, 第72回日本細胞生物学会, 20200609, 第72回日本細胞生物学会, 2020, 20200609
- 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）
2019010 Hiroshi Kasamatsu, Akira Utsunomiya, Natsuko Utsunomiya, Takumi Hasegawa, Takenao Chino, Noritaka Oyama, Masami Yamada, Minoru Hasegawa: A calpain inhibitor ALLN ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis via antagonizing TGF- β /Smad signaling pathway, 第45回日本研究皮膚科学会, 20201211, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020, 202012
- d. 一般講演（ポスター）
2019011 菅原 将樹, 水野 克俊, 山口 楓香, 野宮 廣貴, 宮本 洋一, 岡 正啓, 正田 貴俊, 藤田 聡, 山田 雅己: KPNA1の軸索輸送における機能的役割の解明, 第43回日本分子生物学会年会, 20201203, 第43回日本分子生物学会年会, 2020, 20201202
2019012 盛山 哲嗣, 米田 悦啓, 岡 正啓, 山田 雅己: Estrogen receptor- α の核-細胞質間シャットリングにおけるTransportin-2の重要な役割, 第43回日本分子生物学会年会, 20201203, 第43回日本分子生物学会年会, 2020, 20201202
- 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

業績一覧

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(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	研究期間	金額（配分額）
区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	研究期間	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		20180401-20210331	¥780,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	左右決定におけるノード繊維由来カルシウムの機能解明	水野 克俊		20190501-20220331	¥1,430,000

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
共同研究	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、国立大学法人大阪大学 蛋白質研究所	核移行関連因子KPNA（IMP α ）遺伝子改変マウスの機能解析	山田 雅己	20171001-20210331	¥0

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
----	-----	-----	------	------	------

(B) 奨学寄附金

受入件数	3
受入金額	¥3,000,000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

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
アメリカ細胞生物学会（ASCB）	Ambasador	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	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	山田 雅己
アメリカ細胞生物学会（ASCB）	一般会員	山田 雅己
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
生体運動研究合同班会議	一般会員	水野 克俊
アメリカ細胞生物学会（ASCB）	一般会員	水野 克俊
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
日本生化学会	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
-------------	-----	----

(D) 学術雑誌等の編集

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

(E) その他