

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	水野 克俊	令和2年5月～
助教	久富 理	令和4年4月～
客員教授	藤井 豊	令和3年4月～令和6年3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、LISI

業績年の進捗状況

おおむね順調に進行している。以下、業績を示す。

【原著論文】

①A cysteine proteinase inhibitor ALLN alleviates bleomycin-induced skin and lung fibrosis
Hiroshi Kasamatsu, Takenao Chino, Takumi Hasegawa, Natsuko Utsunomiya, Akira Utsunomiya, Masami Yamada, Noritaka Oyama, Minoru Hasegawa
Arthritis Res Ther 2023 Aug 25;25(1):156. doi: 10.1186/s13075-023-03130-7.
Received:1 May 2023
Accepted:29 July 2023
Published online:25 Augst 2023

②A Kpna1-deficient psychotropic drug-induced schizophrenia model mouse for studying gene-environment interactions
Hirotsuka Nomiya, Koki Sakurai, Yoichi Miyamoto, Masahiro Oka, Yoshihiro Yoneda, Takatoshi Hikida, Masami Yamada
Sci Rep 2024 Feb 9;14(1):3376. doi: 10.1038/s41598-024-53237-3.
Received:13 October 2023
Accepted:30 January 2024
Published online:09 February 2024

【学会発表】

- ① 日本生化学会 第41回北陸支部大会

演題：神経細胞遊走活性を指標としたKPNAl/Imortin・1の新規機能の解明

発表者：○加藤 諒大、水野 克俊、菅原 将樹、野宮 廣貴、藤田 聡、山田 雅己

会場：富山大学（杉谷キャンパス）

開催日：令和5年6月3日

- ②第75回日本細胞生物学会大会

演題：A novel neuronal function of mouse KPNAl/importin alpha 5 in axonal transport.

発表者：○水野 克俊、菅原 将樹、加藤 諒大、野宮 廣貴、伊藤 貴文、藤田 聡、山田 雅己

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が、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）	
		2017～2022年分	2023年分	2017～2022年分	2023年分
和文原著論文	ファーストオーサー	0	0	—	—
	コファーストオーサー	1	0	3.998(3.998)	0(0)
	その他	1	1	3.998(3.998)	4.6(4.6)
	合計	6	2	100.582(100.582)	10.7(10.7)
英文論文	ファーストオーサー	7	3	104.58(104.58)	15.3(15.3)
	コファーストオーサー	1	0	3.998(3.998)	0(0)
	その他	1	1	3.998(3.998)	4.6(4.6)
	合計	9	4	112.576(112.576)	19.9(19.9)

(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

業績一覧

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

2319001

Koki Sakurai, Makiko Morita, Yoshiatsu Aomine, Mitsunobu Matsumoto, Tetsuji Moriyama, Emiko Kasahara, Atsuo Sekiyama, Mayumi Otani, Rieko Oshima, Kate L. Loveland, Masami Yamada, Yoshihiro Yoneda, Masahiro Oka, Takatoshi Hikita, Yoichi Miyamoto: Importin $\alpha 4$ deficiency induces psychiatric disorder-related behavioral deficits and neuroinflammation in mice, Translational Psychiatry, 14(1), 426, 20241008, DOI: 10.1038/s41398-024-03138-w, #5.8

2319002

Hirotsuka Nomiya, Koki Sakurai, Yoichi Miyamoto, Masahiro Oka, Yoshihiro Yoneda, Takatoshi Hikita, Masami Yamada: A Kpnal-deficient psychotropic drug-induced schizophrenia model mouse for studying gene-environment interactions, Scientific Reports, 14(1), 3376-3393, 20240209, DOI: 10.1038/s41598-024-53237-3, #4.6

2319003

Kasamatsu H, Chino T, Hasegawa T, Utsunomiya N, Utsunomiya A, Yamada M, Oyama N, Hasegawa M.: A cysteine proteinase inhibitor ALLN alleviates bleomycin-induced skin and lung fibrosis., Arthritis Res Ther., 25(1), 156, 20230825, DOI: 10.1186/s13075-023-03130-7, #4.9

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

2319004

Kasamatsu H, Chino T, Hasegawa T, Utsunomiya N, Utsunomiya A, Yamada M, Oyama N, Hasegawa M.: A calpain inhibitor ALLN alleviates bleomycin-induced skin and lung fibrosis, 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus 2023 (ICCLE 2023), 202305

(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）

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）

d. 一般講演（ポスター）

2319005

Osamu Kutomi, Katsutoshi Mizuno, Masami Yamada: Analysis of Mechanisms Governing KPNA1 Localization to the Nucleus, RIKEN International Symposium on Nuclear Structure and Function the Nucleolus, 和光市, 202403, RIKEN International Symposium on Nuclear Structure and Function 2024, 2023, 20240312

2319006

水野 克俊, 菅原 将樹, 加藤 諒大, 野宮 廣貴, 伊藤 貴文, 藤田 聡, 山田 雅己: 神経軸索輸送における核移行因子KPNA1の新規機能, 第46回日本分子生物学会年会, 神戸市, 202312, 第46回日本分子生物学会年会, 2023, 20231206

2319007

藤井 豊, 川内 一憲, 古鍛治 優, 山田 雅己: 細胞膜アクアポリンの機能を活かした浸透圧学習教材の開発, 日本理科教育学会第73回全国大会, 高知市, 20230923, 日本理科教育学会第73回全国大会, 2023, 20230923

2319008

山内 貴寛, 野宮 廣貴, 菊田 健一郎, 山田 雅己: 膠芽腫細胞浸潤におけるインポーティン $\alpha 1$ と細胞接着因子の関係, 第75回日本細胞生物学会大会, 奈良市, 20230629, 第75回日本細胞生物学会大会, 2023, 20230628

2319009

久富 理, 水野 克俊, 宮本 洋一, 岡 正啓, 山田 雅己: 核移行因子 importin $\alpha 5$ /KPNA1は神経細胞において核小体の形態の制御に関与する, 第75回日本細胞生物学会大会, 奈良市, 20230629, 第75回日本細胞生物学会大会, 2023, 20230629

2319010

水野 克俊, 菅原 将樹, 加藤 諒大, 野宮 廣貴, 伊藤 貴文, 藤田 聡, 山田 雅己: A novel function of mouse KPNA1/importin alpha 5 in axonal transport., 第75回日本細胞生物学会大会, 奈良市, 20230628, 第75回日本細胞生物学会大会, 2023, 20230628

2319011

野宮 廣貴, 櫻井 航輝, 足田 貴俊, 宮本 洋一, 岡 正啓, 山田 雅己: 向精神薬誘発KPNA1遺伝子欠損による遺伝要因と環境要因の相互作用 (GxE) 統合失調症モデルマウス, 第75回日本細胞生物学会大会, 奈良市, 20230628, 第75回日本細胞生物学会大会, 2023, 20230628

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

業績一覧

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

2319012

加藤 諒大、水野 克俊、菅原 将樹、野宮 廣貴、藤田 聡、山田 雅己：神経細胞遊走活性を指標としたKPNA1/Importin α 1の新規機能の解明，日本生化学会北陸支部第41回大会，病態生化学研究の新たな潮流，富山市，20230603，日本生化学会北陸支部第40回大会生化学会北陸支部第41回大会，2023，53，20230603

(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
----	-----------	----------

(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	基盤研究(C)	神経細胞の恒常性維持における核移行因子KPNA1-核小体の相互作用の役割	久富 理		20230401-20260331	¥1,560,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	神経軸索性インボーチンによる細胞質ダイニン制御機構の解明	水野 克俊		20220401-20250331	¥1,300,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	大根等スライスディスクを用いた新しい浸透圧実験法の確立と教材化	藤井 豊		20180401-20240331	¥0
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	神経軸索性インボーチンによる細胞質ダイニン制御機構の解明	水野 克俊		20220401-20250331	¥1,300,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	神経細胞の恒常性維持における核移行因子KPNA1-核小体の相互作用の役割	久富 理		20230401-20260331	¥1,560,000

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
共同研究	公立大学法人福井県立大学	精神・神経疾患の発症機序を制御するKPNA1複合体の同定	山田 雅己、水野 克俊、久富 理、野宮 廣貴、加藤 諒大、植村 怜央、小山 渥生	20230823-20240831	¥0
共同研究	公立大学法人福井県立大学	精神・神経疾患の発症機序を制御するKPNA1複合体の同定	山田 雅己、水野 克俊、久富 理、野宮 廣貴、加藤 諒大、植村 怜央、小山 渥生	20230823-20240831	¥0
共同研究	公立大学法人福井県立大学	精神・神経疾患の発症機序を制御するKPNA1複合体の同定	山田 雅己、水野 克俊、久富 理、野宮 廣貴、加藤 諒大、植村 怜央、小山 渥生	20230823-20240831	¥0
共同研究	公立大学法人福井県立大学	精神・神経疾患の発症機序を制御するKPNA1複合体の同定	山田 雅己、水野 克俊、久富 理、野宮 廣貴、加藤 諒大、植村 怜央、小山 渥生	20230823-20240831	¥0
共同研究	国立大学法人九州大学、国際医療福祉大学	ダイレクトリプログラミングを応用した多系統萎縮症(MSA)への新たな治療戦略	山田 雅己、野宮 廣貴	20221223-20250331	¥0
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、水野 克俊、久富 理	20171001-20250331	¥0
共同研究	国立大学法人九州大学、国際医療福祉大学	ダイレクトリプログラミングを応用した多系統萎縮症(MSA)への新たな治療戦略	山田 雅己、野宮 廣貴	20221223-20250331	¥0
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、水野 克俊、久富 理	20171001-20250331	¥0
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、水野 克俊、久富 理	20171001-20250331	¥0
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、水野 克俊、久富 理	20171001-20250331	¥0

業績一覧

共同研究	国立大学法人九州大学、国際医療福祉大学	ダイレクトリプログラミングを応用した多系統萎縮症(MSA)への新たな治療戦略	山田 雅己、野宮 廣 貴	2021223-20250331	¥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	2
受入金額	¥500,000

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
日本生化学会	評議員	山田 雅己
日本神経科学会	一般会員	山田 雅己
大阪市医師会	評議員	山田 雅己
アメリカ細胞生物学会 (ASCB)	Ambasador	山田 雅己
日本薬理学会	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
アメリカ細胞生物学会 (ASCB)	一般会員	山田 雅己
日本生化学会	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	水野 克俊
生体運動研究合同班会議	一般会員	水野 克俊
日本分子生物学会	一般会員	水野 克俊
日本生化学会	一般会員	水野 克俊
日本細胞生物学会	一般会員	水野 克俊
日本生物物理学会	一般会員	水野 克俊
日本動物学会	一般会員	水野 克俊
アメリカ細胞生物学会	Ambasador	山田 雅己
日本原生生物学会	一般会員	久富 理
日本動物学会	一般会員	久富 理
日本細胞生物学会	一般会員	久富 理
日本生化学会	評議員	山田 雅己

(C) 座長

国内学会 (全国レベル)	学会名	氏名
一般講演 (口演)	日本生化学会北陸支部	山田 雅己
一般講演 (口演)	日本生化学会北陸支部	山田 雅己

(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
Cell Structure & Function	査読		山田 雅己	
Cell Structure & Function	査読		山田 雅己	

(E) その他

6. 産業・社会への貢献

(A) 国・地域等への貢献

(1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関の名称等	委員会の名称等・役割	氏名	期間
----	--------	------------	----	----

(2) 社会人等への貢献及び学校等との連携・協力による活動

区分	活動名・活動内容	主催者・対象者等	氏名
----	----------	----------	----

(B) 国際貢献

国際協力事業	活動名・活動内容	氏名	相手方機関名	役割	期間	活動国名
--------	----------	----	--------	----	----	------

(C) その他業績

(D) 特記事項