（様式 2）

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

平成 27 年度～令和元年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要

１ 学校法人名 学校法人立命館　　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，立命館大学びわこ・くさつキャンパス

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・社会

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解明	トランスポーターの機能障害と腎の機能不全の解明
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解明	CDKL5 遺伝子の変異がもたらす神経細胞の機能変化の解明
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解明	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解明
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	核膜病の発症機構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　臨床研究部部長	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

ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄでの研究課題	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の解析

（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
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

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

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 研究の概要（※ 項目全体を10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．頻度としては女児の 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

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

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，どの遺伝子がその臨床症状に関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（核膜病の発症機構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撹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）；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（核膜病の発症機構の解明と治療薬の開発）；早野俊哉，菊地武司，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)：従来から使用してした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. Ilumina 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）研究成果の概要　※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たが，毎年稀少疾患セミナーを開催し，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，成果を日本語・英語で公開してきた．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も多少あったが，若手の助教も新メンバーに加え研究を活発化させ，研究データも徐々に蓄積され，数多くの学会発表や論文化にも寄与したので，概ね順調な達成度と考えられる.

研究班 1：稀少疾患である FS は腎近位尿細管での溶質の再吸収障害や喪失を特徴とする．アクチン結合タンパク質であるエズリンは．腎臓では糸球体および近位尿細管に高発現する．エズリンは．細胞膜に発現するトランスポーター．イオンチャネル．受容体タンパク質などとアクチン細胞骨格とをクロスリンクする働きをもつ．本研究ではエズリンを欠損させたノックダウンマウス（KD）を用いて．マウスの表現型の解析を実施した．KD では FS に特徴的な表現型である近位尿細管におけるリンの再吸収障害と．それにともなう骨石灰化の障害や発育不全などが認められた．また，近位尿細管におけるアミノ酸再吸収や低分子量タ

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

ンパク質の再吸収の阻害も認められた．リンの再吸収障害については．エズリンは Na^{+}–感受性のリン酸輸送体（Npt2: SLC34A1）と会合するが．エズリンを欠損させると Npt2 の細胞膜での発現が低下して．マウスの血漿中のリン酸濃度が低下することを明らかにした．また．低分子量タンパク質の再吸収障害については，エズリンはクロライドチャネルである CLIC ファミリーを介して低分子タンパク質受容体と会合するが．エズリンを欠損させると CLIC1 の細胞膜での発現が低下して，低分子量タンパク質の再吸収が低下することを明らかにした．

稀少疾患である BS は腎ヘンレループの上行脚から遠位尿細管におけるイオンの再吸収障害と．それにともなう重度の電解質喪失を特徴とする．アクチン結合タンパク質であるモエシンは．腎臓ではヘンレループの上行脚に発現する．モエシンは前述のエズリンと同様に．細胞膜に発現するトランスポーター．イオンチャネル．受容体タンパク質などとアクチン細胞骨格とをクロスリンクする働きをもつ．本研究ではモエシンを欠損させたノックアウトマウス（KO）を用いて．マウスの表現型の解析を実施した．その結果．モエシンは $Na^{+}/K^{+}/2Cl^{-}$ 共輸送体（NKCC2）と会合すること．モエシンを欠損させると NKCC2 の細胞内トラフィッキング．とりわけエンドサイトーシスが障害を受けること．それに伴って NKCC2 の電解質再吸収機能が亢進して．血漿中のクロライドイオン（Cl^{-}）濃度が上昇することや．野生型と比較して血圧上昇という表現型が現れることを見出した（＊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便に完全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細胞やヒト多能性幹細胞（iPS細胞）作製（ノックイン細胞）を試行したが，現時点では成功していない．そこでアジアで初めて開催されたCDKL5 Forumの国際会議に出席し，交流した米国の研究者からヒト疾患CDKL5 iPS細胞を供与いただけることになった．今後この細胞を通じて治療法の開発を試みる。またCDKL5 KO細胞を通じて,下流のタンパク質（基質等）の同定を試みており(また6)の研究とも共同して)，今現在解析中である．3) またCDKL5の疾患では遺伝子変異は報告されるが，その酵素の生化学的活性はなされていない．そのため酵素活性を簡易に測定できる評価法を開発し、論文化した(*5)．4) その他，CDKL5 患者において有効な治療法（薬）は未だ無い、そのために神経のモデル細胞のP19を使用し，生薬の抑肝散は神経細胞マーカーの発現を高めることを見出した(*6)． さらに抑肝散は，CDKL5のないCDKL5 KO細胞においても，その発現マーカーを亢進させた（未発表データ）．そのため抑肝散は，CDKL５患者において治療薬の候補となる可能性を見出した．

5) 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

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

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．さらに RTT 原因タンパク質と相互作用するタンパク質に対して系統進化，分子機能，組織局在などの観点から網羅的な解析を行い，脳発達に寄与することで RTT 発症に関与しうるタンパク質を同定した．ヒト組織において脳特異的に発現するタンパク質を，9 種（APOE，CDKL5，SATB2，SALL1，ZNF483，FOXG1，SOX2，HIPK2，HIST2H3A)発見した．後生動物から獲得した FOXG1 と SATB2 は，相互作用し共に大脳皮質において特異的に発現する.このことから，FOXG1と SATB2は脳における層構造の形態形成に機能すると考えられる．さらに，SATB2の変異を持つ患者は知的障害や運動障害などの RTT 様な症状を引き起こすと報告されていることからも，FOXG1と SATB2には何らかの機能的関連があると考えられる．また，CDKL5 と HIPK2 は共に MeCP2 をリン酸化することで，それぞれアポトーシスの抑制と促進に働くことが報告されている．また，これらは大脳皮質において特異的に発現するため，CDKL5と HIPK2は MeCP2 の脳発達におけるアポトーシス細胞死を制御していると考えられる．以上より，後生動物及び脊索動物への進化は，脳など組織の形態形成や複雑な脳の発達に関与することが示唆された(*7)..

6） CDKL5 の基質タンパク質を質量分析法と *in silico* ドッキングシミュレーションにより探索した．質量分析によるリン酸化酵素タンパク質の網羅的探索手法である Kinase-interacting substrate screening (KISS) 法により，CDKL5 の基質タンパク質の探索を共同研究により行った．その結果，複数の基質タンパク質の候補が得られ，in vitro において，候補タンパク質が CDKL5 によりリン酸化されることが確認できた．同定した基質タンパク質が CDKL5 の下流でどのような細胞機能を制御するか解析を進めている．また，研究班 4 の菊地との共同研究で，タンパク質の立体構造から，基質候補タンパク質とCDKL5 が結合しうるか，ドッキングシミュレーションにより予測した．候補タンパク質のうち細胞周期制御タンパク質が CDKL5 と結合する可能性が予測された．*In vitro* で細胞周期制御タンパク質が CDKL5 によりリン酸化されるか解析を進めている．

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．中間報告時点では)達成度は高いとは言えなかったが，その後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 マウスの摂食行動を調べたが，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．原因について精査を進めている．プラダーウィリー症候群／アンジェルマン症候群責任領域（PWS/AS 領域)を含むヒト染色体 15q11-13 領域の重複が数多く見つかっており，自閉症で最も多く見られる細胞遺伝学的異常のひとつとされる．遺伝子組換えによりマウスにおける同領域の重複モデル Dp マウスを作製し，Dp マウスが自閉症様の表現型を示すことを報告している．さらに，系統的な表現系解析を行い，出生時の肺呼吸開始に困難を伴う呼吸・循環器系の異常，出生後に見られる成長の異常と肥満など PW 症候群に類似した表現型を示した．そして非常に特徴的な電気生理学的異常を見いだした (*8).

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: 原因遺伝子の 1 つと考えられている Necdin の神経細胞分化と生存維持に対する作用についてラット PC12 細胞を用いて解析した. Necdin が糖代謝やインスリン感受性に影響を与える脳由来神経栄養因子(BDNF)の特異的な受容体 TrkB とリン酸化依存的に相互作用することを明らかにした(*9). TrkB cDNA で形質転換した PC12 細胞における神経細胞突起伸展を評価すると，Necdin は BDNF が誘導する細胞分化を抑制することがわかった．Necdin はグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β のリン酸化を介して PTEN を活性化し，BDNF-TrkB 経路を抑制的に制御する可能性が示唆された．また，さまざまな神経変性疾患においてその関与が指摘されている酸化ストレスによる細胞障害に対する Necdin の保護効果を調べた．Necdin は 6-ヒドロキシドーパミンや過酸化水素による生細胞数抑制に対して効果を示さなかったが，3-ニトロプロピオン酸（3-NP）による細胞障害に対しては保護作用を示した．また Necdin は 3-NP による細胞内活性酸素種の生成に対して影響を与えなかったが，

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

それに引き続くアポトーシスを抑制した(*10). これらの詳細な分子メカニズムについては、ミトコンドリアの生合成に対する作用を含めて解析を続けている.
3) PW症候群患者由来 iPS 細胞の解析: 15番染色体の責任領域遺伝子欠損PWS患者由来のiPS細胞, さらに, 15番染色体メチル化異常PWS患者（遺伝子欠損なし）由来のiPS細胞を用いて解析を進めている. 遺伝子欠損型のPWS-iPS細胞は分化誘導に伴う神経幹細胞マーカーであるNESTIN, PAX6, SOX1の発現が上昇しないことがわかった. ニューロンへの分化誘導においてもニューロンマーカー（MAP2,・βIII Tubulin）の発現が上昇しなかったことから神経幹細胞の段階で分化能力が, 健常者iPS細胞に比べ著しく欠損していることがわかった(*11). メチル化異常iPS細胞でも神経幹細胞, ニューロンになるPWS-iPS細胞の割合は, 健常者iPS細胞よりも低いという結果になった. 胚葉体形成では, 内胚葉マーカーのSOX17, 中胚葉マーカーのBRACHYURY, MSX1, 外胚葉マーカーのSOX1はすべて欠損, メチル化異常の両方でコントロール胚葉体と同等もしくはそれ以上に発現していた. それにもかかわらず, PAX6のみは著しく発現上昇しないことが確かめられた. よって, PWS-iPS細胞は胚葉体分化においても外胚葉に分化しにくいことが遺伝子欠損, メチル化異常の両方で確かめられた.
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 (ホスホジエスタラーゼ) 遺伝子発現に 関与していることがわかった. Sirtuin は NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素で, カロリー制限下でのエネルギー代謝に 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 が転写因子 MybB と結合し, 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(*12). このことから種を超えた Sirtuin の作用メカニズムの類似性が示唆された. さらに, Sir2B と Sir2E も初期分化発達に関与する知見を得ており, 解析を進めている.

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（nucleotide excision repair, base excision repair, および non-homologous end joining）上のタンパク質と相互作用すること (*14, 17, 20, 27), 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 のサブタイプであるα, βおよびγとの相互作用が増加すること(*16, 20, 21, 26) を見出した. 興味深いことに, NGPS と同様に幼少期から急速に老化が進行する Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome（HGPS：核膜の裏打ち構造である核ラミナの主要構成タンパク質である Lamin A の遺伝子の変異に伴い発症する）の原因タンパク質である異常 Lamin A（progerin）の発現に伴い, BAF と HP1 サブタイプとの相互作用が低下することも見出された(*14, 16, 21, 26). HP1 は, α, β, γという3つのサブタイプをもち, これらの複合体は, ヌクレオソームを構成するコアヒストンのひとつである Histone H3 のトリメチル化部位（H3K9me3）に結合することでヘテロクロマチン形成を促進, 転写の抑制に関わることが知られているが, これまでに, HP1 の機能と老化との関連についての報告は少ない. 本研究で得られた結果から, BAF の変異に伴い DNA 損傷修復効率が低下し, また, HP1 の機能を介する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強く示唆された.
BAF は, 核内膜でホモ二量体を形成し, 配列非特異的に二本鎖 DNA とそれらを架橋する形で結合して機能を発現している. NGPS 発症原因変異（12 番目の Ala の Thr への置換：A12T）に伴って, BAF の核への局在が強まること, BAF の DNA 結合能が低下すること, および BAF の二量体形成能は有意に低下しないことが報告されている. 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, A12T 変異に伴ってもたらされる細胞内での BAF の動態, 構造, あるいは DNA やタンパク質との相互作用の変化のうちのいずれかが, その多様な核機能の異常を誘起することで NGPS が発症すると考えられた. そこで, 野生型 BAF（WT）および NGPS 発症原因変異型 BAF（A12T）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α1 helix において大きくなっていることが予測された(*19, 23). さらに, α1 helix の揺らぎと BAF の機能との関係を明らかにするため, 同手法を用いてα1 helix が揺らぐ変異体（F10S, A12S）およびあまり揺らがない変異体（L58V）を予測した. その結果, α1 helix 中に変異が導入された F10S では, A12T に比べてより顕著な揺らぎが観測されたのに対して, A12T と同じ NGPS 発症原因変異部位である A12 に変異が導入された A12S においては, 予測に反して, 揺らぎが小さ

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

いことが分かった. また, α1 helix から遠位に位置する変異をもつ L58V では, 予測通りα1 helix の揺らぎはほとんど見られなかった(*19, 23). 以上の結果をもとに, A12T 変異に伴うα1 helix の構造安定性の低下によって NGPS が発症すると考え, WT および各 BAF 変異体（F10S, A12T, A12S および L58V）安定発現細胞株を構築し, これらを用いて NGPS の表現型である核の異形化および BAF の細胞内局在変化（核への強い局在）, 細胞内での安定性, 二量体形成能, および相互作用用タンパク質（BAF の核内膜局在に必須である Emerin および Lap2β）に対する変異の影響を調べた. その結果、核異形化および細胞内における BAF の安定性の両者が、BAF のα1 helix の構造安定性と相関があることを見出した (*25, 28). 以上の結果から, 本研究で構築した各種 BAF 変異体安定発現細胞株をプラットフォームにして, *in silico* の手法をもとにして選択された BAF のα1 helix を安定化する候補化合物の有効性を, 核異形化および細胞内での BAF の安定性の改善を指標にして評価することで, NGPS 治療薬のリード化合物のスクリーニングが可能となることが期待される. 本研究の期間内に, 当初の目標である複数のリード化合物の選定には至らなかったが, 現在, *in silico* の手法である Fragment-Based Drug Design (FBDD)に基づいて NGPS に有効な治療薬候補化合物の予測を行っており, 候補を見出し次第, 本研究で得られた成果を活用して NGPS の治療薬のリード化合物の選定を進めていきたいと考えている. これまでのところ, いくつかの予備的な結果が得られており, 今後は分子動力学など *in silico* 的手法を用いて候補化合物の洗練を進めていきたいと考えている.

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（Condensin I および Condensin II）のサブユニットタンパク質である SMC2, SMC4 および NCAPG2 が見出された(*15, 18, 22, 24). また, 先行研究において, 筋分化に異常をきたす Emerin-null マウスの筋原性前駆細胞における RNA-seq 解析の結果、SMC2 や SMC4 の発現が低下することが報告された. これらのことから, Emerin が Condensin 複合体の構成成分の転写レベルでの発現制御とともにタンパク質レベルでの機能制御に関与し, 変異に伴って Emerin のこれらの機能に異常をきたすことで筋分化の過程における正常な細胞分裂が阻害されることで EDMD が発症する可能性が示唆された(*15, 18, 22, 24). そこで, 6 種の EDMD 発症原因変異型（S54F, Δ95-99, Q133T, P183H, P183T およびΔ615C）Emerin 安定発現株を作製し, これらを用いて変異に伴う Emerin と Condensin 複合体サブユニットタンパク質との相互作用の変動を調べた. その結果, いずれの変異においても相互作用の低下傾向が見出された. 特に, その傾向は P183H と P183T において顕著であった (*29). Emerin は, これらの変異を含む領域で Wnt シグナル伝達経路の下流分子であるβ-catenin と相互作用することが知られている. そこで, β-catenin と Condensin 複合体サブユニットタンパク質とのアミノ酸配列を比較した結果, β-catenin と NCAPG2 に相同性が高い領域が存在することが見出された. 以上の結果から, Emerin が NCAPG2 を介して Condensin 複合体と相互作用することで, 細胞分裂期（M 期）における染色体の凝集と分配に関わり, EDMD 発症型変異（特に P183H および P183T）に伴ってその機能に異常をきたすことで正常な M 期の進行が阻害される結果, 筋分化に支障をもたらして EDMD が発症することが示唆された. 本研究で得られた知見をもとに, 今後は, *in silico* の手法を用いて Emerin と NCAPG2 の相互作用の様式をシミュレーションするとともに, 変異に伴う相互作用の低下を改善可能な候補化合物を見出し, EDMD 治療薬のリード化合物の選定を進めていきたいと考えている.

＜優れた成果が上がった点＞

研究班 1：FS や BS 様のフェノタイプを示す動物モデルの構築を目指し, エズリンノックダウンマウスが, FS モデルマウスとなることを明らかにした. 腎尿細管においてエズリン. モエシンと会合するタンパク質の網羅的解析を行い. FS や BS に関わると想定される膜輸送タンパク質や足場タンパク質を同定した.

BS の標的分子である 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.

波多野が科学研究費 若手研究(B)（2017～2019）：「Dent 病の発症機序解明を目指した細胞内小胞輸送におけるエズリンの役割の解析」に採択された. 浅野が科学研究費 基盤研究(C)（2018～2020）：「アクチン結合タンパク質モエシンの腎尿細管生理機能における検討」に採択された.

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」, CDKL5 の患者さんより新規の遺伝子異常と同時にその酵素活性を測定しえた症例を原著論文（*Clin Chim Acta*）として発表した(＊4). 患者由来の CDKL5 変異の酵素活性を測定することは, 疾患に真に罹患しているかが判定でき, 重要な測定項目であるが, そのことを確立し, 「CDKL5 の迅速な酵素活性測定法」を原著論文(*Anal. Biochem*) （＊5)に発表した。生薬の１つである抑肝散が神経のモデル細胞の神経マーカーを増やすことを見出し原著論文として, *Heliyon* に発表した(＊6). 予備的実験では, 抑肝散が CDKL5 KO 細胞でも効果を示したので、将来の治療薬になりうる可能性があることが示唆された. さらに CDKL5 とレット症候群関連タンパク質の *in silico* 解析

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

を原著論文として *Int. J. Mol. Sci.*（＊7)に発表した。
片山が 2017 年度日本私立学校振興・共済事業団 若手研究者奨励金 「Rett 症候群の病態解明を目的とする CDKL5 の機能解析」に採用された．片山（共同研究者：稲津）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．稲津が基盤研究(C)（2019～2021）：「漢方薬によるレット症候群(CDKL5 欠失症)治療薬の創製」に、また武田科学振興財団：2019 年度特定研究助成「稀少・難治疾患の統合的研究－基礎研究から治療法の開発まで」に採択された.

研究班 3：PWS 患者由来（父親由来欠損型）iPS 細胞の神経細胞への分化能を調べた結果，神経幹細胞の段階で外胚葉マーカーである Pax6 の発現上昇が認められず，さらにその後神経細胞のマーカーである βIII チューブリンや MAPII 発現上昇も認められなかった. PWS は神経発達障害疾患と考えられているが分化異常があることが明らかとなり，原著論文（*Neurosci. Lett.*）として発表した（*11）.

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 (*13).

＜課題となった点＞
研究班 1: FS のモデル細胞として適切な近位尿細管細胞株を探索したが，十分な機能を保持した細胞を得ることができなかった．また，機能を保持した近位尿細管由来の不死化細胞株の確立を目指したが，これまでのところ成功するに至っていない．また，尿細管のモデル細胞を用いて Ussing chamber による短絡電流測定系の確立を目指したが，膜抵抗が小さく測定系を樹立することができなかった.

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．この細胞を利用して，表現系の一部の回復が期待できる生薬を見出した。今回 CDKL5 KO マウスを副次的に作製できたので，この KO 動物にて生薬の効果をさらに検証したいと考えている．また新規遺伝子変異（Y177C）に遺伝子を置換した P19 細胞やヒト多能性幹細胞（iPS 細胞）作製（ノックイン細胞）を試行したが，現時点では成功していない．そこで CDKL5 Forum に参加し，交流した米国の研究者からヒト疾患 CDKL5 iPS 細胞を共同研究にて使用できることになった．これらも利用し，治療薬候補の薬物をさらにスクリーンニングする. *in silico* 解析においては, CDK5 とレット症候群関連タンパク質の遺伝子制御システムをネットワークとして網羅的に表現できるまでには至らなかった.

研究班3：PW 症候群に直結した病態モデル細胞として，患者由来 iPS 細胞を用いて分化形質の異常について報告している．同班の他のグループでの Necdin の作用や Necdin と相互作用する Sirtuin の解析を行なっているが，両者が融合するには Necdin あるいは Necdin 類似の MAGEL2 遺伝子を欠損させた iPS 細胞を解析することが必要と考えられる. Necdin と MAGEL2 はともに PWS 責任領域に存在し，ゲノム編集技術によってそれぞれの遺伝子欠損 iPS 細胞や PW 症候群患者由来 iPS 細胞に Necdin あるいは MAGEL2 を Tet-ON システムで発現誘導を行い，その表現型を解析したいと考えている.

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（例えば，本研究で新規の Emerin 相互作用タンパク質として見出された Condensin 複合体の構成タンパク質である NCAPG2）との複合体の構造解析のための共発現系の構築を行うことで, 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.

＜自己評価の実施結果と対応状況＞
稀少疾患セミナーを毎年９月に開催（2016, 17, 18, 19 年実施）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た．最終年度には稀少疾患国際シンポジウムを開催し，国内外の研究者と交流した．このような全体

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

会議を通じて，研究の進捗状況の確認をグループあるいは全体で議論し研究を進めていった．このようなことから，各班とも数多くの学会での発表や論文化にも寄与できたと考えられた．また，HP を通じて，国内外への情報発信もできたものと思われる．ただ，研究期間内にプロジェクトメンバーの定年退職や異動が続いたため，研究期間の後半で継続的に十分な成果を上げることができなかった班もあった．あるいは，各グループ内で問題となった点もあり，その＜課題となった点＞の箇所に記載したような点は，今後の研究活動でクリアしたいと考えている．以上より多少は課題もあったものの，自己評価はおおよそ満足のいく結果と考えている．

＜外部（第三者）評価の実施結果と対応状況＞

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，本報告書の中間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った．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った．さらに最終 2019 年に稀少疾患国際シンポジウムを開催し,国内外の研究者と交流を深めた．またHPの改定，案内等情報の追加を行い，また英語版を作成して世界に向け発信することで対応した．他に，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頂いた．これに対しては，同じ班の他のグループでの Necdin の作用や Necdin と相互作用する Sirtuin の解析を行なっているが，両者が融合するには Necdin あるいは Necdin 類似の MAGEL2 遺伝子を欠損させた iPS 細胞を解析することが必要と考えられる．実際にその MAGEL2 遺伝子を欠損させた iPS 細胞をようやく作製できたので，共同研究の基盤が出来上がった．今後の共同研究の継続により，結果が待たれるところである．

最後に，最終評価を外部評価委員 2 名（製薬企業，国立大学医学部）の方に実施していただいた．その結果として，研究組織における若手の参加とその育成への貢献，論文公表，国際シンポジウムの開催，外部研究費獲得等を通じて，概ね順調に進展していると評価された．ただ，治療薬候補あるいは治療法の提案にはまだ至らず，また県内企業との産学連携についても，具体的な共同研究・共同開発にまで至っていない点を指摘された．今後はご指摘頂いた点を，今後の研究活動を通じて，改善し精進していく所存である．

＜研究期間終了後の展望＞

研究班 1: 研究期間内に腎尿細管組織においてエズリン，モエシンと会合するタンパク質の網羅的解析を行った．今後，この情報を基に FS, BS 発症の分子メカニズムを明らかにする．エズリン，モエシンの SNP 解析を実施し，疾病との関りを明らかにする．エズリン，モエシンの機能を調節する低分子化合物のスクリーニングを実施する．

研究班 2: 病態のモデル細胞として P19CDKL5 KO 細胞，CDKL5 iPS 細胞，さらに Cdkl5KO マウス等を利用して、細胞や動物を利用し,治療薬候補の薬物をさらにスクリーンニングするとともに，病態の解析をさらに進める予定である．*in silico* 解析において，CDKL5 とレット症候群関連タンパク質の遺伝子制御システムのいくつかはの相互関係は推定できたので，現在 *in vitro* にてその推定の証明を進めている．本研究は，*in silco* から *in vitro* ならびに *in vivo* へのアプローチであり、膨大なデータで埋もれている生命科学の分野において，今後主流となると思われた．

研究班 3: PWS 患者由来 iPS 細胞を用いた解析から，同症候群に神経系細胞への分化異常がある可能性が出てきた。今後はこのメカニズムについて研究を進展させる予定である．とくに，同症候群責任領域上に存在する遺伝子の中で，Necdin, MAGEL2, Snord115 については遺伝子ノックアウトマウスに類似表現型が認められていることから、これらの遺伝子の働きとの関連について調べていく．Necdin との関連では，Sirtuin との相互作用とエネルギー代謝や脂肪細胞分化への関与が指摘されていることから，*in vivo* も含めて解析を進めていく必要があると考えている．

研究班4：本研究で構築した各種 BAF 変異体安定発現細胞株をプラットフォームにして，*in silico* の手法を

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

もとにして選択された BAF のα1 helix を安定化する候補化合物の有効性を，核異形化および細胞内での BAF の安定性の改善を指標にして評価することで，NGPS 治療薬のリード化合物のスクリーニングが可能となることが期待される．本研究の期間内に，当初の目標である複数のリード化合物の選定には至らなかったが，現在，*in silico* の手法である Fragment-Based Drug Design (FBDD)に基づいて NGPS に有効な治療薬候補化合物の予測を行っており，候補を見出し次第，本研究で得られた成果を活用して NGPS の治療薬のリード化合物の選定に結び付けたいと考えている．これまでのところ，いくつかの予備的な結果が得られており，今後は分子動力学など *in silico* 的手法を用いて候補化合物の洗練を進めていきたいと考えている．また，Emerin に関して本研究で得られた知見をもとに，今後は，*in silico* の手法を用いて Emerin と NCAPG2 の相互作用の様式をシミュレーションするとともに，変異に伴う相互作用の低下を改善可能な候補化合物を見出し，EDMD 治療薬のリード化合物の選定を進めていきたいと考えている．

＜研究成果の副次的効果＞
特になし

１２ キーワード（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）バーター症候群　（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.* 8(1):4512. doi: 10.1038/s41598-018-22846-0, 2018.
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. *Pfluger Archiv. Eur. J. Physiol.* 470(7):1055-1068, 2018.
9. 川口高徳, 波多野亮, 浅野真司: 膜輸送タンパク質 NKCC2 のエンドサイトーシスにおける Moesin の制

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

御機構: 膜 (日本膜学会), **43**(5), 199-205, 2018.

＜研究班 2＞

1. 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.
2. Kojima H, Suzuki Y, Ito M, Kabayama, K Structural characterization of neutral glycosphingolipids from 3T3-L1 adipocytes. *Lipids* **50**: 913-917, 2015
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Senga Y, Akizuki K, Katayama S, Shigeri, Y, Kameshita, I, Ishida, A, Sueyoshi, N High-performance CaMKI: A highly active and stable form of CaMKIδ produced by high-level soluble expression in Escherichia coli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **475**: 277–282. 2016.
7. Sugiyama Y, Yamashita S, Uezato Y, Senga Y, Katayama S, Goshima N, Shigeri Y, Sueyoshi N, Kameshita I Phosphorylated TandeMBP: A unique protein substrate for protein phosphatase assay *Anal. Biochem.* **513**: 47–53. 2016.
8. (*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.
9. 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 speci fi city tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **482**: 239–245. 2017.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Wong HL, Akamatsu A, Wang Q, Higuchi M, Matsuda T, Okuda J, Kosami KI, Inada N, Kawasaki T, Kaneko-Kawano T, Nagawa S, Tan L, Kawano Y, Shimamoto K In vivo monitoring of plant small GTPase activation using a Förster resonance energy transfer biosensor. *Plant Methods.* **14** (56), 2018/07
15. (*5) Katayama S, Inazu T Straightforward and rapid method for detection of cyclin-dependent kinase-like 5 activity. Analytical Biochemistry **566**: 58-61, 2019/02

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

16. Fahmi M, Ito M. Evolutionary approach of intrinsically disordered CIP/KIP proteins. Scientific Reports **9:**1575, 2019/02.
17. Kubota Y, Nishiwaki K, Ito M, Sugimoto A. The role of Tissue inhibitors of metalloproteinases in organ development and regulation of ADAMTS family metalloproteinases in *Caenorhabditis elegans*. Genetics **212**: 523-535, 2019/04.
18. Nomoto Y, Kubota Y, Ohnishi Y, Kasahara K, Tomita A, Oshime T, Yamashita H, Fahmi M, Ito M. Gene Cascade Finder: A tool for identification of gene cascades and its application in *Caenorhabditis elegans*. PLOS ONE 14: e0215187, 2019/09
19. Wang P, Yao S, Kosami K, Guo T, Li J., Zhang Y, Fukao Y, Kaneko-Kawano T, Zhang H, She YM, Wang P, Xing W, Hanada K, Liu R, Kawano Y. Identification of endogenous small peptides involved in rice immunity through transcriptomics- and proteomics-based screening. *Plant Biotechnol J.* 2019/08
20. (*6) Fukui M, Katayama S, Ikeya Y, Inazu T Yokukansan, a Kampo medicine, enhances the level of neuronal lineage markers in differentiated P19 embryonic carcinoma cells　Heliyon, **5(10)**:e02662, 2019/10
21. (*7)　Fahmi M, Yasui G, Seki K, Katayama S, Kaneko-Kawano T, Inazu T, Kubota Y, Ito M
In silico study of Rett syndrome treatment-related genes, MECP2, CDKL5, and FOXG1 by evolutionary classification and disordered region assessment　Int. J. Mol. Sci. **20/ 22**, 5593, 2019/11
22. Nakamura M, Fahmi M, Tanaka J, Seki K, Kubota Y, Ito M. Genome-wide analysis of whole human glycoside hydrolases by data-driven analysis in silico. Int. J. Mol. Sci.　**20**: 6290, 2019/12
23. 片山　将一　Phos-tag SDS-PAGE を利用した cyclin-dependent kinase-like 5 変異が疾患惹起性であるかを簡便に評価する手法　「電気泳動」*in press*
24. Fahmi M, Kubota Y, Ito M. The nonstructural proteins NS7b and NS8 were likely to be phylogenetically associated with the 2019-nCoV evolution. Inf Gen Evo *in press*

＜研究班 3＞

1. Liu X, Tamada K, Kishimoto R, Okubo H, Ise S, Ohta H, Ruf S, Nakatani J, Kohno N, Spitz F, Takumi T. Transcriptome profiling of white adipose tissue in a mouse model for 15q duplication syndrome. *Genom Data.* **5**:394-6, 2015.
2. Ohata S, Herranz-Pérez V, Nakatani J, Boletta A, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A.Mechanosensory Genes Pkd1 and Pkd2 Contribute to the Planar Polarization of Brain Ventricular Epithelium. *J Neurosci.* **35**:11153-68, 2015.
3. Kishimoto R, Tamada K, Liu X, Okubo H, Ise S, Ohta H, Ruf S, Nakatani J, Kohno N, Spitz F, Takumi T. Model mice for 15q11-13 duplication syndrome exhibit late-onset obesity and altered lipid metabolism. *Hum Mol Genet.* **24**:4559-72, 2015.
4. Ellegood J, Nakai N, Nakatani J, Henkelman M, Takumi T, Lerch J. Neuroanatomical Phenotypes Are Consistent With Autism-Like Behavioral Phenotypes in the 15q11-13 Duplication Mouse Model. *Autism Res***.** **8**:545-55, 2015.
5. 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. Biphys. Res. Commun.* **447**(4): 547-553, 2015.
6. 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.
7. Taniura H, Tanabe N, Bando Y, Arai N Nse1 and Nse4, subunits of the Smc5–Smc6 complex, are involved

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

in Dictyostelium development upon starvation. *Develop. Growth Differ.* **57**(6): 430–443, 2015.
8. 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.
9. 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.
10. Kasahara R, Yamamoto N, Suzuki K, Sobue K. The σ1 receptor regulates accumulation of GM1 ganglioside-enriched autophagosomes in astrocytes. *Neuroscience* **340**: 176-187, 2017.
11. 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.
12. (*8) 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.
13. Kasahara R, Yamamoto N, Suzuki K, Sobue K The σ1 receptor regulates accumulation of GM1 ganglioside-enriched autophagosomes in astrocytes. *Neuroscience* **340**: 176-187, 2017.
14. 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.
15. Yamamoto N, Ishikuro R, Tanida M, Suzuki K, Ikeda-Matsuo Y, Sobue K. : Insulin-signaling Pathway Regulates the Degradation of Amyloid β-protein via Astrocytes. *Neuroscience* **385**: 227–236, 2018.
16. Soeda S, Taniura H Sirtuin activator and inhibitor affect early Dictyostelium development upon starvation. Cell Biol. 6(1): 13-19, 2018.
17. Sawano T, Tsuchihashi R, Watanabe F, Niimi K, Yamaguchi W, Yamaguchi N, Furuyama T, Tanaka H, Matsuyama T, Inagaki S. Changes in L-arginine metabolism by Sema4D deficiency induce promotion of microglial proliferation in ischemic cortex. *Neuroscience.* **406**:420-431, 2019.
18. Masaki S, Ikeda S, Hata A, Shiozawa Y, Kon A, Ogawa S, Suzuki K, Hakuno F, Takahashi S, Kataoka N Myelodysplastic Syndrome-Associated SRSF2 Mutations Cause Splicing Changes by Altering Binding Motif Sequences. *Front. Genet.* **10**: 2019. (10.3389/fgene.2019.00338)
19. (*12) Taniura H, Soeda S, Ohta T, Oki M, Tsuboi R Sir2D, a Sirtuin family protein, regulates adenylate cyclase A expression through interaction with the MybB transcription factor early in Dictyostelium development upon starvation. *Heliyon* **5(3)**: e01301, 2019.
20. (*11) Soeda S, Saito R, Fujita N, Fukuta K, Taniura H Neuronal differentiation defects in induced pluripotent stem cells derived from a Prader-Willi syndrome patient. *Neurosci. Lett.* **703(6)**: 162-167, 2019.
21. Tsuchihashi R, Sawano T, Watanabe F, Yamaguchi N, Yamaguchi W, Niimi K, Shibata S, Furuyama T, Tanaka H, Inagaki S. Upregulation of IFN-β induced by Sema4D-dependent partial Erk1/2 inhibition promotes NO production in microglia. *Biochem Biophys Res Commun.* **521**:827-832, 2020.
22. Ozawa K, Mori D, Hatanaka A, Sawano T, Nakatani J, Ikeya Y, Nishizawa M, Tanaka H. Comparison of the Anti-Colitis Activities of Qing Dai/Indigo Naturalis Constituents in Mice. *J Pharmacol Sci.* pii: S1347-8613(20)30004-9, 2020.
23. Tanaka H, Sawano T, Konishi N, Harada R, Takeuchi C, Shin Y, Sugiura H, Nakatani J, Fujimoto T, Yamagata K. Serotonin induces Arcadlin in hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* **721**:134783, 2020.
24. Masaki S, Kabuto T, Suzuki K, Kataoka N Multiple nuclear localization sequences in SRSF4 protein. *Genes Cells* 2020. *in press*

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

＜研究班 4＞

1. 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

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Raharjo SJ, Kikuch T Molecular Dynamic Screening Sesquiterpenoid Pogostemon Herba as Suggested Cyclooxygenase Inhibitor *Acta Inform Med.* **24**: 332-337, 2016.

6. (*13) 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.

7. 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.

8. 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.

9. Matsuoka M, Kabata M, Ohnishi K, Kikuchi T Arredondo-Peter R. Prediction of folding pathway and 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Mannen T, Hirose T RNase Sensitivity Screening for Nuclear Bodies with RNA Scaffolds in Mammalian Cells. *Bio-protocol* **7**: e2232, 2017.

14. Sakajiri Y, Sugano E, Watanabe Y, Sakajiri T, Tabata K, Kikuchi T Tomita H *Natronomonas pharaonis* halorhodopsin Ser81 plays a role in maintaining chloride ions near the Schiff base. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **503**: 2326-2332, 2018.

15. Hayashino Y, Sigita M, Arima H, Irie T, Kikuchi T, Hirata F Predicting the Binding Mode of 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin to Cholesterol by Means of the MD Simulation and the 3D-RISM-KH Theory. *J Phys Chem B* **122:** 5716–5725, 2018.

16. Kikuchi T Recent Topics in Protein Folding.　*J Proteomics & Bioinf* **121**, 75-78, 2018.

17. Izumikawa K, Ishikawa H, Yoshikawa H, Fujiyama S, Watanabe A, Aburatani H, Tachikawa H, Hayano T, Miura Y, Isobe T, Simpson RJ, Li L, Min J, Takahashi N. LYAR potentiates rRNA synthesis by recruiting

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

BRD2/4 and the MYST-type acetyltransferase KAT7 to rDNA. *Nucleic Acids Res* **47**, 10357-10372, 2019.
18. Shimomura T, Nishijima K, Kikuchi T A new technique for predicting intrinsically disordered regions based on average distance map constructed with inter-residue average distance statistics. *BMC Str Biol* **19**, 3, 2019.
19. Panyavut A, Kikuchi T Prediction of folding mechanisms for Ig-like beta sandwich proteins based on inter-residue average distance statistics methods. *Proteins* **87**, 120-135. 2019..
20. Panyavut A, Hamaue S., Kikuchi T Initial folding sites and the entire folding processes prediction of Ig-like beta sandwich proteins based on amino acid sequence analyses and Cα Go model simulations. *Proteins, in press*

＜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、山﨑裕康、山﨑正博、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、川口高徳、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. 川口高徳、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、川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳、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.
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. 川口高徳、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、

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

2015.11.
12. 波多野亮、川口高徳、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、北海度、2016.3.
13. 川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳、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、川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳、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、川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳：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：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. 川口高徳、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. 川口高徳、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. 川口高徳、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.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

32. 川口高徳、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. 川口高徳、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.
34. 波多野亮, 高山実樹子, 川口高徳, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 浅野真司: 足場タンパク質エズリンによる腎近位尿細管膜輸送機能の制御：第 95 回日本生理学会大会、香川、2018.3
35. 波多野亮,武田愛,阿部有希子,浅野真司: 腎糸球体足細胞の足突起形成におけるエズリンの 役割：日本薬学会第 138 年会、石川、2018.3.
36. 川口高徳、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 65 回 日本生化学会近畿支部例会、兵庫、2018.5
37. 川口高徳：NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における Moesin の役割の解明：第 17 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2018（pbf2018）、熊本、2018.9.
38. Kawaguchi K, Hatano R, Asano A: Endocytosis of NKCC2 is impaired in renal tubule in moesin knockout mice: Europhysiology 2018, Lodon (UK), 2018.9.
39. 川口高徳、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 91 回日本生化学会大会、京都、2018.9.
40. 波多野亮, 高山実樹子, 川口高徳, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木隆司, 浅野真司:足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管膜輸送機能の制御における役割：第 91 回日本生化学会大会、京都、2018.9.
41. 川口高徳, 波多野亮, 浅野真司 : NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における Moesin の生理的役割の解明：第 40 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、宮城、2018.10.
42. 川口高徳, 波多野亮, 浅野真司 : NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における Moesin の役割の解明：第 111 回 近畿生理学談話会、和歌山、2018.11.
43. Kawaguchi K, Hatano R, Asano A: Endocytosis of NKCC2 is impaired in renal tubule in moesin knockout mice: FAOPS2019, Hyogo, 2019.3.
44. Hatano R, Takayama M, Kawaguchi K, Kimura T, Fukutomi T, Sakurai H, Miki T, Asano S: Loss of ezrin causes impaired proximal tubular solute reabsorption in the kidney: 9th FAOPS Congress、兵庫、2019.3.
45. 波多野亮, 高山実樹子, 川口高徳, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木隆司, 浅野真司:足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管再吸収機能制御について：日本薬学会第 139 年会、千葉 2019.3.
46. 川口高徳、波多野亮、浅野真司 : NKCC2 の電解質再吸収における Moesin の生理的役割の解明：第 66 回 日本生化学会近畿支部例会、京都、2019.5
47. 川口高徳、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：生理研研究会「上皮膜・間質の機能連関と病態発現機構解明のためのストラテジー」、愛知、2019.9.
48. 川口高徳、波多野亮、浅野真司：NKCC2 の電解質再吸収における Moesin の生理的役割の解明：第 92 回日本生化学会大会、神奈川、2019.9.
49. 川口高徳、波多野亮、浅野真司 : NKCC2 のエンドサイトーシスと電解質再吸収における Moesin の役割の解明：第 68 回日本薬学会関西支部大会、兵庫、2019.10.
50. 川口高徳, 波多野亮, 浅野真司 : NKCC2 の電解質再吸収における Moesin の生理的役割の解明：第 40 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、千葉、2019.10.
51. Hatano R, Kawaguchi K, Miki T, Asano S: Ezrin Regulates Multiple Solutes Reabsorption via the Regulation of Membrane Protein Localization in the Proximal Tubules: ASN Kidney Week 2019, Washington DC, 2019.10.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

52. 波多野亮, 高山実樹子, 川口高徳, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木隆司, 浅野真司: 腎近位尿細管溶質再吸収制御におけるエズリンの新たな役割について：生理学会東京談話会、千葉、2019. 11.
53. 川口高徳, 波多野亮, 浅野真司：NKCC2 の電解質再吸収における Moesin の生理的役割の解明：第 111 回 近畿生理学談話会、滋賀、2019.11.
54. Kawaguchi K., Hatano R., Asano S.: The Physiological Roles of Moesin, a Cytoskeletal Protein, in thick ascending limb of loop of Henle *via* NKCC2：第 97 回日本生理学会大会、大分、2020.3.
55. 波多野亮, 高山実樹子, 川口高徳, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木隆司, 浅野真司: エズリンの腎近位尿細管における膜タンパク質の局在制御と溶質再吸収調節機構：第 97 回日本生理学会大会、大分 2020.3.
56. 波多野亮, 高山実樹子, 川口高徳, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木隆司, 浅野真司: 足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管再吸収機能制御について：日本薬学会第 140 年会、京都 2020.3.
57. 川口高徳、波多野亮、浅野真司：NKCC2 の細胞内小胞輸送と電解質再吸収における Moesin の役割の解明：日本薬学会第 140 年会、京都、2020.3.

＜研究班 2＞
1. 河野貴子、 太田茜、 槙峰希和子、 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.
2. 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.
3. 藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘：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.
4. 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.
5. 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.
6. 山下紘季、冨田想美、押目武紘、白波瀬拓馬、小島寿夫、早野俊哉、伊藤將弘：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.
7. 植田竜太、藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘：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.
8. 田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.
9. 小島寿夫、伊丹哲史、山下紘季、早野俊哉、伊藤將弘：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.
10. 藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘：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.
11. 牛田吉泰、六嶋千春、山地美佳、小島寿夫、早野俊哉、伊藤將弘：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.
12. 六嶋千春、牛田吉泰、山下紘季、山地美佳、早野俊哉、小島寿夫、伊藤將弘：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.
13. Yamashita H, Shirahase T, Tomita A, Oshime T, Hayano T, Kojima H, Ito M：Transomic identification of

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

candidate genes translationally regulated by MEX-1 in Caenorhabditis elegans. Metabolism：Transcription and Disease (2016 Keystone Symposia Conference). 2016.1.

14. Ushida Y, Yamaji H, Kojima H, Ito M：Ceramide kinase orthologous protein T10B11.2 mainly functions in oogenesis and early embryogenesis in Caenorhabditis elegan Metabolism：Transcription and Disease (2016 Keystone Symposia Conference). 2016.1.

15. 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.

16. 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.

17. 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 CaMKIδ(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.

18. 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.

19. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘．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.

20. 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.

21. 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.

22. 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 CaMKIδ(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.

23. 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.

24. (*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.

25. 牛田吉泰、山地美佳、小島寿夫、早野俊哉、伊藤將弘：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.

26. 田中豊香、小島寿夫、早野俊哉、伊藤將弘：線虫 Caenohabditis elegans におけるスフィンゴシン 1-リン酸代謝関連遺伝子 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.

27. 中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.

28. 藤井正興、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.

29. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘：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.

30. 大西優斗、永野智大、小島寿夫、早野俊哉、伊藤將弘：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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.
35. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘：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.
36. 小島寿夫、糸乗前、伊藤將弘：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.
37. Tanaka J, Fujii M, Kojima H, Ito M : Inter-Species Analysis of O-GlcNAcylated Proteins. : 24th International Symposium on Glycoconjugates (Glyco24), Korea, 2017.8.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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、伊藤將弘：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ワ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.
42. 中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.
43. 岩波千春、中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.
44. 田中純、藤井正興、小島寿夫、伊藤將弘：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.
45. 那須敦也、田中純、中村孝大、伊藤將弘、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.
46. 下崎五津子、中村孝大、田中純、小島寿夫、伊藤將弘：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.
47. 野元優介、大西優斗、小島寿夫、伊藤將弘：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.
48. 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

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

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.
49 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.
50. 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.
51. 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.
52. FahmiM, Ito M : Evolutionary approach of intrinsically disordered CIP/KIP protein family : 26th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Chicago,USA, 2018.7.
53. 大西優斗、野元優介、伊藤將弘 : Comparative RNA-Seq analysis of HDAC complex scaffold protein during early embryogenesis in C. elegans : 26th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Chicago,USA, 2018.7.
54. 野元優介、大西優斗、伊藤將弘 : Integrated multi-omics and database analysis of the mex-1 gene cascade in Caenorhabditis elegans embryonic development : 26th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) , Chicago,USA, 2018.7.
55. 中村孝大、田中純、伊藤將弘 : Evolutionary classification of human glycoside hydrolase by phylogenetic profiling : 26th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Chicago,USA, 2018.7.
56. 関海斗、伊藤將弘 : Distribution analysis of missense mutations and adjacent amino acids in intractable diseases : 26th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Chicago,USA, 2018.7.
57. 福井　真琴、片山　将一、池谷　幸信、田中　謙、稲津 哲也: *Cdk15* ノックアウト P19 細胞に対する漢方薬「抑肝散」の神経分化促進作用 第４回　稀少疾患セミナー　立命館大学（草津市） 2018/9/3
58. 辻朋子、金田麻友香、高田珠里、山内祐実、石原香乃、笠木優、鈴木健二、河野貴子：ミオシン脱リン酸化酵素による血管透過性制御機構の解析：第 4 回稀少疾患セミナー、草津、2018.9
59. 片山　将一、森井　篤、ジュリエット 0. マカンガ、鈴木 孝禎、宮田 直樹、稲津 哲也: P19 細胞の神経分化時における Histone deacetylase 8 の機能解析　第９１回　日本生化学会大会（京都）2018/9/25
60. Kawahara T, Suzuki G, Inazu T, Mizuno S, Kasagi F, Okada Y, Tanaka Y.
Eldecalcitol, a vitamin D analogue, for diabetes prevention in impaired glucose tolerance: DPVD study The 54th EASD Annual Meeting, Berlin, Germany 2018/10/05
61. 福井　真琴、片山　将一、池谷　幸信、田中　謙、稲津 哲也: *Cdk15* ノックアウト P19 細胞に対する漢方薬「抑肝散」の神経分化促進作用 第４１回　日本分子生物学会年会　2018/11/28　横浜
62. Inazu T, Katayama S: A novel CDKL5 mutation in an atypical Rett syndrome patient and development an efficient method for detecting CDKL5 activity The European Human Genetics Conference 2019, Gothenburg, Sweden, 2019/06/16
63. Tanaka R, Tsuji T, Kanada M, Amano M, Kaibuchi K, Suzuki K, Kaneko-Kawano T : Auto-dephosphorylation of myosin phosphatase regulates endothelial permeability：第 19 回日本蛋白質科学年会・第 71 回日本細胞生物学会大会　合同年次大会 2019.6
64. 片山将一 (招待講演)
Phos-tag SDS-PAGE を利用した簡便な cyclin-dependent kinase-like 5 の 活性検出法の開発とその利用 第７０回日本電気泳動学会総会・日本プロテオーム学会 2019 年大会（宮崎市） 2019/7/25

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

65. 森井篤、片山将一、斎藤磨子、土井秀介、稲津哲也：Hdac8 KO P19 細胞における Rett 症候群関連因子の発現変動とその解析 稀少疾患カンファランス 立命館大学（草津市） 2019/8/30
66. 土井秀介、森井篤、南光貴裕、片山将一、稲津哲也：*Phf8* ノックアウト P19 細胞株の樹立と解析 稀少疾患カンファランス 立命館大学（草津市） 2019/8/30
67. 南光貴裕、坂口逸紀、土井秀介、森井篤、片山将一、稲津哲也：PDGF と CDKL5 は Neuro2a 細胞の神経突起伸長を制御する 稀少疾患カンファランス 立命館大学（草津市） 2019/8/30
68. 岩田彩生乃、阿部果菜子、内田瑛里佳、稲津哲也：Gitelman 症候群様を呈した患者における原因遺伝子の探索 稀少疾患カンファランス 立命館大学（草津市） 2019/8/30
69. Tanaka R, Amano M, Kaibuchi K, Suzuki K, Kaneko-Kawano T：Auto-dephosphorylation of myosin phosphatase regulates endothelial permeability: International Symposium for Rare Disease 2019, Kusatsu, 2019.8
70. Fahmi M, Ito M : Evolutionary Dynamics of Intrinsically Disordered Cip/Kip proteins : 第 1 回線虫の未来を創る会、静岡、2018.9.
71. 大西優斗、野元優介、久保田幸彦、伊藤將弘 ： 初期胚における HDAC 複合体の転写共役因子依存的な転写調節 ： 第 1 回線虫の未来を創る会、静岡、2018.9.
72.中村孝大、田中純、伊藤將弘 ： 進化解析による糖加水分解酵素の線虫とヒトとの共通点 ： 第 1 回線虫の未来を創る会、静岡、2018.9.
74. 関海斗、伊藤將弘 ： 線虫 C. elegans は、ヒト稀少・難病の原因となる点突然変異は類似しているのか？ ： 第 1 回線虫の未来を創る会、静岡、2018.9.
75. 野元優介、大西優斗、伊藤將弘 : Gene cascade analysis with the polarity mediator mex-3 as the top in the Caenorhabditis elegans early embryonic stage : 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11
76. 中村孝大、田中純、伊藤將弘 ： 全ヒト糖加水分解酵素の系統プロファイル解析による進化的分類 ： 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11.
77. Fahmi M, Ito M : Evolutionary Dynamics of Intrinsically Disordered CIP/KIP Family Proteins : 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11.
78. 関海斗、久保田幸彦、伊藤將弘 ： 指定難病原因タンパク質におけるミスセンス変異の解析 ： 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11.
79. 安井彦、中村孝大、久保田幸彦、伊藤將弘 ： 系統プロファイル解析による Rett 症候群原因タンパク質 CDKL5 の機能解明 ： 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11.
80. 大西優斗、野元優介、久保田幸彦、伊藤將弘 ：C.elegans の初期胚における HDAC 複合体の転写共役因子依存的な転写調節 ： 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11.
81. 大田菜摘、久保田幸彦、伊藤將弘 ：Caenorhabditis.elegans 卵形成過程における PAF-1 複合体の機能解析 ： 第 41 回日本分子生物学会年会、神奈川、2018.11.
82. 大西優斗、野元優介、久保田幸彦、伊藤將弘 ： C. elegans 初期胚における HDAC 複合体の転写共役因子依存的な転写調節 ： 第 6 回リン化合物討論会（第 33 回 C-P 化合物研究会）、滋賀、2018.12.
83. 中村孝大、田中純、伊藤將弘 ： リン酸化以外の翻訳後修飾である糖鎖修飾の進化解析 ： 第 6 回リン化合物討論会（第 33 回 C-P 化合物研究会）、滋賀、2018.12.
84. Ota N, Ito M, Kubota Y : Analysis of the PAF1 complex during Caenorhabditis elegans oogenesis : 22nd International C. elegans Conference, Los Angeles, USA, 2019.6.
85. Fahmi M, Ito M ： The evolutionary dynamics of intrinsically disordered CIP/KIP family proteins in vertebrates : 第 13 回国際ゲノム会議、東京、2019.6.
86. Yasui G, Makamura T, FahmiM, Kubota Y, Ito M : Evolutionary analysis of CDKL5 related protein by phylogenetic profiling : 第 13 回国際ゲノム会議、東京、2019.6.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

87. Fahmi M, Yasui G, Kubota Y, Ito M : Assessment of the evolution of RETT syndrome-related proteins disordered regions and the implications of their point mutations : 27th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB/ECCB), Basel, Switzerland,2019.7.
88. Yasui G, Makamura T, Fahmi M, Kubota Y, Ito M : Phylogenetic profile analysis of Rett syndrome-related proteins : 27th Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB/ECCB), Basel, Switzerland,2019.7.
89. 関海斗、久保田幸彦、伊藤將弘 ： 稀少疾患原因遺伝子における変異解析 ： 線虫の未来を創る会、愛知、2019.8.
90. 安井彦、中村孝大、Muhamad Fahmi、久保田幸彦、伊藤將弘 : Evolutionary and functional assessment of Rett syndrome-related proteins : 線虫の未来を創る会、愛知、2019.8.
91. 大田菜摘、伊藤將弘、久保田幸彦 ： Functional analysis of PAF1 complex using Caenorhabditis elegans : 線虫の未来を創る会、愛知、2019.8.
92. 関海斗、久保田幸彦、伊藤將弘 : 稀少疾患原因タンパク質に対するミスセンス変異解析 / Missense mutation analysis for rare disease-causing proteins : 稀少疾患カンファランス、滋賀、2019.8.
93. 安井彦、中村孝大、Muhamad Fahmi、久保田幸彦、伊藤將弘 ： データサイエンスによる Rett 症候群関連タンパク質の体系的解析 ： 稀少疾患カンファランス、滋賀、2019.8.
94. 大田菜摘、伊藤將弘、久保田幸彦 ： 線虫 Caenorhabditis elegans を用いた PAF1 複合体の機能解析 ： 稀少疾患カンファランス、滋賀、2019.8.
95. Katayama S, Inazu T (Invited speaker): A novel CDKL5 mutation in an atypical Rett syndrome patient and development a convenient method for detecting CDKL5 activity CDK5 Workshop in Asia, 2019/9/18 (at The University of Tokyo)
96. Katayama S, Fukui M, Suzuki S, Ikeya Y, Inazu T: Yokukansan, a Kampo medicine, enhances the level of neuronal lineage markers in differentiated P19 embryonic carcinoma cells CDK5 Workshop in Asia, 2019/9/18 (at The University of Tokyo)
97. Morii A, Saito M, Katayama S, Inazu T: Expression analysis of Rett syndrome-related genetic factors, e.g. CDKL5, in HDAC8 knockout P19 cells CDK5 Workshop in Asia, 2019/9/18 (at The University of Tokyo)
98. 森井篤、片山将一、斎藤磨子、土井秀介、稲津哲也：Hdac8 KO P19 細胞における Rett 症候群関連因子の発現変動とその解析 第 69 回 日本薬学会関西支部総会、2019/10/12
99. 土井秀介、森井篤、南光貴裕、片山将一、稲津哲也：Phf8 ノックアウト P19 細胞株の樹立と解析 第 69 回 日本薬学会関西支部総会、2019/10/12
100. 南光貴裕、坂口逸紀、土井秀介、森井篤、片山将一、稲津哲也：PDGF と CDKL5 は Neuro2a 細胞の神経突起伸長を制御する 第 69 回 日本薬学会関西支部総会、2019/10/12
101. 内田瑛里佳、岩田彩生乃、阿部果菜子、河原哲也、稲津哲也：Gitelman 症候群様を呈した患者における原因遺伝子の探索 第 69 回 日本薬学会関西支部総会、2019/10/12
102. Tanaka R, Suzuki K, Kaneko-Kawano T: Auto-dephosphorylation of myosin phosphatase regulates endothelial permeability: 第 69 回日本薬学会関西支部会総会・大会、神戸、2019.10
Kaneko-Kawano T, Amano M, Kaibuchi K, Suzuki K：Auto-dephosphorylation of myosin phosphatase regulates vascular endothelial barrier function：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12
103. Kaneko-Kawano T, Amano M, Kaibuchi K, Suzuki K：Auto-dephosphorylation of myosin phosphatase regulates vascular endothelial barrier function：ASCB/EMBO 2019 meeting, Washington, DC 2019.12
104. 大田菜摘、伊藤將弘、久保田幸彦 ： Caenorhabditis elegans 卵形成過程における PAF1 複合体の機能解析 ： 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

105. 関海斗、久保田幸彦、伊藤將弘 ：稀少疾患原因タンパク質の天然変性領域におけるミスセンス変異 ：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
106. 北川啓、安井彦、久保田幸彦、伊藤將弘 ：系統プロファイル解析による稀少疾患に関わる原因遺伝子の進化解析 ：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
107. 関恵理華、岩波千春、安井彦、久保田幸彦、伊藤將弘 ：ヒト代謝における複合脂質関連タンパク質の進化と天然変性領域解析 ：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
108. Fahmi M、Yasui G、Seki K、Katayama S、Kaneko-Kawano T、Inazu T、Kubota Y、Ito M: Rett Syndrome-causing proteins and their pathogenic missense point mutations: structural order disorder,post-translational modifications,and evolutionary rates : 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
109. 安井 彦、中村 孝大、Muhamad Fahmi、久保田 幸彦、伊藤 將弘 ：データサイエンスによる Rett 症候群関連タンパク質の体系的解析 ：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
110. 濱崎 匡、大西 優斗、伊藤 將弘、久保田 幸彦 ：線虫 Caenorhabditis elegans HDAC 複合体に含まれる転写共役因子の 胚発生時における転写制御解析 ：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
111. 森井篤、片山将一、稲津哲也：P19 細胞における神経分化過程での HDAC8 の機能解析 日本薬学会　第 140 年会（京都）、2020/3/26
112. 土井秀介、森井篤、片山将一、稲津哲也：*Phf8* ノックアウト P19 胚性腫瘍細胞株の樹立とその解析 日本薬学会　第 140 年会（京都）、2020/3/26
113. 斉藤萌、白木文菜、田中涼介、鈴木健二、河野貴子：ミオシン脱リン酸化酵素の自己脱リン酸化による血管内皮細胞のバリア機能の制御：日本薬学会第 140 年会、京都、2020.3

＜研究班 3＞
1. 井上 恭、渡邉貴之、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：日本生化学会近畿支部会、滋賀、2015.5.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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、横浜、2016.3. 12.
6. 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.
7. 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.
8. 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. 9. 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.
10. 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、

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

2017.8.
11. 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、仙台、2017.9.
12. (*9)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 の制御：フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、仙台、2017.9.
13. 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.
14. 竹内千堯、秦侑希、石川美帆、水田菜々乃、長谷川沙紀、山本かえで、澤野俊憲、中谷仁、田中秀和：抗うつ薬によって誘導されるプロトカドヘリン Arcadlin が海馬神経細胞スパイン密度に及ぼす影響：第 19 回 ORIGIN 神経科学研究会、兵庫、2018.8.
15. Takeuchi C, Shin Y, Ishikawa M, Mizuta N, Hasegawa S, Yamamoto K, Sawano T, Nakatani J, Tominaga K, Yamagata K, Tanaka H: An antidepressant-induced protocadherin Arcadlin/protocadherin-8 regulates dendritic spine density in hippocampal neurons. The 40 th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry / The 61th Annual Meeting of Japanese Society for Neurochemistry. Hyogo, 2018.9.
16. 澤野俊憲、土橋遼、渡邉文也、山口菜摘、中谷仁、稲垣忍、田中秀和：脳梗塞後ミクログリアの L-arginine 代謝と増殖能に Sema4D が与える影響の解析:第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019.3.
17. 井上耀介、山口菜摘、西川善貴、澤野俊憲、中谷仁、田中秀和：脳虚血後の Arcadlin 発現の解析：第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019.3.
18. 清水考朗、小澤佳、森大地、栄嶋優人、高木知沙、澤野俊憲、中谷仁、田中 秀和：潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける青黛の効果の検討：第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019.3.
28.山口菜摘、澤野俊憲、西川善貴、井上耀介、中谷仁、田中秀和：脳虚血後の運動が機能回復と樹状突起スパイン形態に与える影響：第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019.3.
19. 山口菜摘、澤野俊憲、西川善貴、井上耀介、中谷仁、田中秀和：脳梗塞後の機能回復に運動が与える影響と樹状突起スパイン形態の変化：第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2019.3.
20.谷浦秀夫、添田修平、上村姫加、木下里紗、竹下充哉、福田勝一朗、有田早希：転写因子 MybB との相互作用による Sir2D のアデニル酸シクラーゼの発現調節：第 92 回日本薬理学会年会, 大阪、2019.3.
21.添田修平、斎藤僚、藤田典久、谷浦秀夫：Prader-Willi 症候群由来 iPS 細胞の神経幹細胞、ニューロン分化能の欠損：日本薬学会第 139 年会、千葉、2019.3.
22. (*8) Nakatani Jin, Toyoda Futoshi, Go Yasuhiro, Horike Shin-ichi, Koyama Natsu, Hitoshi Seiji, Takumi Toru, Tooyama Ikuo, Morikawa Shigehiro, Inubushi Toshiro, Sawano Toshinori, Tanaka Hidekazu：Model mice with chromosome 15q11-13 duplication show severe electrophysiological abnormalities：第 42 回日本神経科学会年会、新潟、2019.7.
23. 黄瀬美妃、下津早加、鈴木健二、正木 聡：ケミカルバイオロジーによる STAT3 スプライシング制御機構の解明：フォーラム 2019 衛生薬学･環境トキシコロジー、京都、2019.8.
24. 蓮井覇樹、上嶋公二、富田温子、正木 聡、高橋典子、鈴木健二：ケトン体によるがん細胞増殖抑制機構の解明：フォーラム 2019 衛生薬学･環境トキシコロジー、京都、2019.8.
25. 澤野俊憲, 土橋遼, 山口菜摘, 中谷仁, 稲垣忍, 田中秀和：Sema4D 欠損による arginine 代謝の変化は脳梗塞時のミクログリア増殖を促進する：第 92 回日本生化学会大会、神奈川、2019.9.
26. 徳村有香、藤井 愛、添田修平、谷浦秀夫：Prader-Willi 症候群 iPS 細胞は神経幹細胞への分化能欠陥がある：第 69 回日本薬学会関西支部大会、神戸、2019.10.
27. 藤井 愛、徳村有香、添田修平、谷浦秀夫：Prader-Willi 症候群 iPS 細胞は外胚葉へ分化しにくい：第 69 回日本薬学会関西支部大会、神戸、2019.10.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

38.野村穣、出口舞、竹内千尭、寶上実香、高坂和芳、澤野俊憲、中谷仁、杉浦弘子、山形要人、田中秀和：Arcadlin/Protocadherin-8 欠損型マウスにおける社会挫折ストレス後の行動とスパイン密度解析：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
28. 清水考朗、森大地、栄嶋優人、高木知沙、澤野俊憲、中谷仁、田中秀和：潰瘍性大腸炎モデルマウスに対する青黛の作用メカニズム：Aryl hydrocarbon Receptor 転写活性の経時的変化：第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
29. 石川美帆、竹内千尭、澤野俊憲、中谷仁、杉浦弘子、山形要人、田中秀和：抗うつ治療における海馬スパイン密度の変化と Arcadlin/Protocadhelin-8 の関与 : 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
30. Nakatani Jin ：Chromosome-engineered ASD model mice show severe electrophysiological abnormalities：Clare college conference centre, Cambridge, UK、2020.2.
31. 山口菜摘、澤野俊憲、福本佳永、西川善貴、井上耀介、中谷仁、田中秀和：脳梗塞後の自発運動による機能回復と樹状突起スパイン密度の変化：第 93 回日本薬理学会年会、神奈川、2020.3.
32. 小西直子、澤野俊憲、中谷仁、田中秀和：高 K+溶液中での樹状突起上スパインの縮小は Co2+、Cd2+によって抑制される：第 93 回日本薬理学会年会、神奈川、2020.3.
33. 宝上実香、出口舞、野村穣、竹内千尭、石川美帆、澤野俊憲、中谷仁、田中秀和：背側、腹側海馬における樹状突起の枝分かれとスパイン密度の特異性：第 93 回日本薬理学会年会、神奈川、2020.3.
34. 澤野俊憲、山口菜摘、井上耀介、西良太郎、中谷仁、稲垣忍、中込隆之、松山知弘、田中秀和：脳梗塞巣内に出現する新規ミクログリアの解析：第 93 回日本薬理学会年会、神奈川、2020.3.
35. 澤野俊憲、山口菜摘、井上耀介、西良太郎、中谷仁、稲垣忍、中込隆之、松山知弘、田中秀和：脳梗塞巣内に出現した非浸潤性 Iba1 陽性細胞の解析：第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会、山口、2020.3.
36.山口菜摘、澤野俊憲、福本佳永、西川善貴、井上耀介、中谷仁、田中秀和：脳梗塞後の自発運動は機能回復を促進し樹状突起スパイン密度を増加させる：第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会、山口、2020.3.
37. 黄瀬美妃、下津早加、鈴木健二、正木 聡：STAT3 スプライシングアイソフォームの発現割合を制御する化合物の同定：日本薬学会第 140 年会、京都、2020.3.
38. (*10)乗上奈々、盛 心、平戸祐充、正木 聡、鈴木健二：酸化ストレスに対する Necdin の神経細胞保護作用：日本薬学会第 140 年会、京都、2020.3.
39. 谷浦秀夫、添田修平、井毛田彩、川本莉緒、清水風太、中川原佳晃、福岡大輔、東條秀星、徳村有香、藤井愛、佐野由衣、中村美乃里：Sir2B による細胞間接着の調節：第 93 回日本薬理学会年会、横浜、2020.3.

＜研究班 4＞
1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 長谷川毅、杉田昌岳、菊地武司、平田文男：Pimーキナーゼーリガンド系の 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.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. (*14) 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.
10. (*15) 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 長谷川毅、杉田昌岳、菊地武司、平田文男：Pim－キナーゼ－リガンド系の 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.
17. Kilumbutu M, Kikuchi T "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.
18. Kikuchi T：Sequence analysis on the information of folding nuclei in proteins with interesting 3D properties：Frontier of Structural Biology 2016 (New Orleans, USA) 2016.8.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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に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.
24. 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.
25. 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.
26. (*16) 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

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

の関与：第 39 回日本分子生物学会年会、神奈川、2016.12.
27. (*17) 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.
28. (*18) 阿部貴佳子、楢崎綾子、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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Kikuchi T “Decoding Protein Sequencesto Extract Information of Folding Nuclei” Protein & Peptide Conference-2017 March 2017(Hakata)
35. 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.
36. 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.
37. 近藤一馬、杉田昌岳、菊地武司：MM/3D ー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.）
38. 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.
39. 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.
40. 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.）
41. 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.
42. Aumpuchin P, Kikuchi T：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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

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.
48. (*19) 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.
49. 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
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. (*20) 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.
55. (*21) 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.
56. (*22) 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.
57. 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.
58. 浜上翔也、菊地武司：Go モデルを用いた GA/GB ドメイン関連タンパク質のフォールディングシミュレーション：第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6
59. 土田敦也、菊地武司: 残基間平均距離に基づくコンタクトマップによるフラボヘモグロビンのフォールディング経路解析: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6.
60. 近藤大地、芦田剛、菊地武司: Check point kinase 1 阻害剤系における構造遷移と自由エネルギー変分原理を用いた相対的結合自由エネルギー予測: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6.
61. 浜野将孝、山口千晶、杉田昌岳、平田文男、菊地武司: NGPS 原因タンパク質 BAF の分子動力学シミュレーションおとびソリューションマップ解析: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6.
62. 河野隆之、芦田剛、菊地武司: 自由エネルギー変分原理を用いた CDK2 タンパク―リガンド系の相対的結合自由エネルギー予測結合様式: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6.
63. Aumpuchin P、菊地武司: The amino acid sequences analysis of titin domains by the inter-residue average distance statistics based method: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6.
64. 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コアの予測: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6
65. 近藤一馬、杉田昌岳、菊地武司、平田文男: MM-3DRISM 法を用いた水-エタノール混合溶液中での HP-βシクロデキストリンとフルアステロンとの結合自由エネルギー予測とエタノール効果の評価: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6
66. (*23) 山口千晶、リスヤオ、杉田昌岳、萬年太郎、早野俊哉、菊地武司: BAF タンパク質による構造変化の解析: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

67. 芦田剛、菊地武司: あらわに自由エネルギー変分原理を考慮した Pim-1 キナーゼーリガンド複合体の相対的な結合自由エネルギーの予測: 第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018.6
68. 萬年 太郎、和田 彩花、寧 韻詩、西浦 未来、早田 美穂、山下 暁朗、廣瀬 哲郎、早野 俊哉: 特定のがん細胞で形成される核内 RNA 顆粒のタンパク質相互作用解析: 第 20 回日本 RNA 学会、大阪、2018.7.
69. 浜上翔也、菊地武司: Go モデルを用いた GA/GB ドメイン関連タンパク質のフォールディングシミュレーション: 第 56 回日本生物物理学会年会、岡山、2018.9.
70. Hamano M, Sugita M, Kikuchi T, Fumio Hirata: Application of solution techniaue to identify a binding site and mode of a ligand in a protein: 第 56 回日本生物物理学会年会、岡山、2018.9.
71. 近藤一馬、杉田昌岳、菊地武司、平田文男: 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における結合エネルギー予測: 第 56 回日本生物物理学会年会、岡山、2018.9.
72. Mannen T, Wada A, Ning Y, Nishiura M, Hayata M, Yamashita A, Hirose T, Hayano T: Analysis of protein-protein interactions within the nuclear bodies built around RNAs in cancer cell line: The 2nd JAJ(Joint Australia-Japan/Japan-Australia Joint)RNA Meeting、2018.11
73. 渡邊 優雅子、五十嵐 遼、矢野 文子、鄭 雄一、早野 俊哉、下畑 宣行: 軟骨分化を促進する TD-198946 の分化制御機構の解析: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
74. (*24) 白井 友香理、西村 勇治、阿部 貴佳子、早野 俊哉: Emerin の新規機能の解析: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
75. 小野田 優、井上 紗英、近松 歩美、野間 菜実子、早野 俊哉: DNA 損傷応答における BAF の役割: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
76. 中村 良典、森田 貴大、近松 歩美、野間 菜実子、早野 俊哉: BAF の機能制御におけるリン酸化の役割: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
77. 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: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
78. (*25) Siyao Li、山口 千晶、鎗 伸弥、森田 貴大、杉田 昌岳、菊地 武司、早野 俊哉: BAF の機能発現における二量体形成および DNA 結合能の重要性: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
79. 西浦 未来、早田 美帆、萬年 太郎、山下 暁朗、廣瀬 哲郎、早野 俊哉: 核内 RNA 顆粒である Sam68 構造体と DBC1 構造体の機能解析: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
80. 萬年 太郎、西浦 未来、早田 美帆、山下 暁朗、廣瀬 哲郎、早野 俊哉: 特定のがん細胞で形成される新規核内 RNA 顆粒の構成因子の探索: 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018.11.
81. 大杉 真穂、菊地 武司: アミノ酸配列情報からのフラボヘモグロビンのフォールディング機構予測 Folding mechanism predictions of flavohemoglobins from amino acid sequence information: 第 19 回日本蛋白質科学会年会、神戸、2019.6
82. 浜野 将孝、杉田 昌岳、菊地 武司、平田 文男: 3D-RISM 理論に基づくタンパク内のリガンド結合様式の予測 Prediction of binding poses of a ligand in a protein based on 3D-RISM theory: 第 19 回日本蛋白質科学会年会、神戸、2019.6
83. 浜上 翔矢、菊地 武司: 粗視化 Go モデルを用いた GA・GB ドメイン関連タンパク質のフォールディング機構の共通性の予測 Folding commonality predictions of GA,GB domain related proteins based on coarse-grained go-model: 第 19 回日本蛋白質科学会年会、神戸、2019.6
84. アウンプチン パンヤブット (Panyavut Aumpuchin)、菊地 武司:The entire folding processes study of Ig-like beta sandwich proteins: 第 19 回日本蛋白質科学会年会、神戸、2019.6
85. カビル カム アフサヌル (K M Ahsanul Kabir)、菊地 武司: Folding Properties Analysis of

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

Chymotrypsin and Ribonuclease Based on Their Amino Acid Sequences: 第 19 回日本蛋白質科学会年会、神戸、2019.6

86. 近藤大地、芦田剛、菊地武司: Chk1 阻害剤系の分類と自由エネルギー変分原理に基づく相対的結合自由エネルギー予測: 第 56 回日本生物物理学会年会、岡山、2018.9.
87. Kimura R, Kikuchi T: Prediction of folding sites of -trefoil proteins with irregular Structures, International Conference on structural Biology and Proteomics、Bangkok, Thailand, 2018.9.
88. Aumpuchin P, Kikuchi T: The folding mechanisms prediction of ig-like beta sandwich proteins Based on inter-residue average Distance statistics methods: International Conference on structural Biology and Proteomics、Bangkok, Thailand, 2018.9.
89. Kawano T, Kikuchi T: Estimation of relative binding free energy for the CDK2 protein-ligand system: International Conference on structural Biology and Proteomics、Bangkok, Thailand, 2018.9.
90. Mannen T, Wada A, YNing Y, Nishiura M, HayataM, Yamashita A, Hirose T, Hayano T: The 20th Takeda Science Foundation Symposium、2019.2.
91. 萬年　太郎、山下　暁朗、廣瀬　哲郎、早野　俊哉: がん細胞で形成される DBC1 核内 RNA 顆粒のタンパク質相互作用解析: 第 21 回日本 RNA 学会、2019.7
92. Hamano M, Sugita M, Kikuchi T, Fumio Hirata: Prediction of ligand distribution around a protein by 3D-RISM theory: 第 56 回日本生物物理学会年会、宮崎、2019.9.
93. Osugi M, Kikuchi T: アミノ酸配列情報からのフラボヘモグロビンのフォールディング機構予測 Prediction of the folding mechanism of flavohemoglobin based on average distance statitistical Method: 第 56 回日本生物物理学会年会、宮崎、2019.9.
94. K M Ahsanul Kabir, Kikuchi T: Folding properties prediction of ribonuclease and chymotrypsin based on inter-residue average distance statistics: 第 56 回日本生物物理学会年会、宮崎、2019.9.
95. Hamaue S, Kikuchi T: 粗視化 Go モデルを用いた GA・GB ドメイン関連タンパク質のフォールディング機構の相違・共通性の予測: 第 56 回日本生物物理学会年会、宮崎、2019.9.
96. Mannen T, Yamashita A, Hirose T, Hayano T: Analysis of protein-protein interactions within the Sam68 and DBC1nuclear bodies built around RNAs in cancer cell line: EMBO workshop-RNP network dynamics in development and disease、2019.10.
97. 田中　巴実、森田　貴大、鎗　伸弥、早野　俊哉: BAF の機能発現における DNA 結合能の重要性: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
98. (*26) 竹村　あゆみ、木下　侑里香、辻川　翔一、早野　俊哉: BAF の機能発現への HP1 の関与: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
99. (*27) 小野田　優、近松　歩美、野間　菜実子、森川　真帆、井上　紗英、西　良太郎、早野　俊哉: DNA 損傷応答における BAF の役割: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
100. 後藤　雅人、岸田　真実、西浦　未来、早田　美帆、萬年　太郎、山下　暁朗、廣瀬　哲郎、早野　俊哉: がん細胞で形成される Sam68 核内構造体と DBC1 核内構造体の期の解析: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
101. 萬年　太郎、山下　暁朗、廣瀬　哲郎、早野　俊哉: がんで形成される DBC1 核内構造体のタンパク質相互作用解析: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
102. 濱西　麻世、中村　良典、野間　菜実子、早野　俊哉: リン酸化による BAF の機能制御: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
103. (*28) Siyao Li、山口　千晶、小野田　優、杉田　昌岳、菊地　武司、早野　俊哉: Néstor-Guillermo progeria syndrome(NGPS)治療薬スクリーニングのプラットフォームの構築: 第 42 回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.

法人番号	261013
プロジェクト番号	S1511028

104. 松村　莉歩、野田　さとみ、渡邊　優雅子、矢野　文子、鄭　雄一、早野　俊哉、下畑　宣行: 軟骨分化促進作用を有するTD-198946の分化制御機構の解析: 第42回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.
105. (*29) 藤田　孝介、白井　友香里、西村　勇治、阿部　貴佳子、早野　俊哉: Emerinの新規機能の解析: 第42回日本分子生物学会年会、福岡、2019.12.

＜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

＜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．最終年度の 2019 年 8 月 30 日に、稀少カンファランス(学外の研究者も含む)と国際稀少疾患シンポジウム 2019 の同時開催を実施し、米国等から稀少疾患の研究者を招聘・議論し，交流を深めた.

(2) 2017 年 4 月，研究拠点の専用 web site を公開し，疾患についての情報や研究成果等を対外的に発信した．また 2019 年春には，英語版でも情報発信を開始した.(https://ritsumei-rarediseases.net)

＜これから実施する予定のもの＞

2020 年夏にも、過去5年間の総決算の意味も含め，稀少疾患セミナーを開催し交流する予定である。

１４　その他の研究成果等

特になし

１５　「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

＜「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

＜「中間評価時」に付された留意事項＞

該当なし

＜「中間評価時」に付された留意事項への対応＞

該当なし