

独立行政法人**科学技術振興機構**  
**国際共同研究事業**  
**追跡調査報告書**

**神経遺伝子プロジェクト(1996.01～2000.12)**

**NeuroGenes Project**

**代表研究者 池田穰衛**

## 「神経遺伝子プロジェクト」追跡調査報告書要旨

神経遺伝子プロジェクトは、難病指定されているものを含む各種遺伝性神経疾患の原因遺伝子を特定し、その作用機構を分子レベルで解明して病態との関係を明らかにし、将来の医療に役立てることを目的にしている。本プロジェクトは、1989-1994 に実施された ERATO 池田ゲノム動態プロジェクトでの優れた研究成果をさらに発展させるため、日本とカナダの国際共同研究プロジェクトとして実施された。

池田ゲノム動態プロジェクトにおける特筆すべき成果の1つは、脊髄性筋萎縮症 (SMA) の原因遺伝子である神経細胞死抑制因子 (NAIP) 遺伝子の特定であった。この知見は同プロジェクトの終了直前にもたらされたため、遺伝子の作用などについては推定の域にとどまり、その解明が喫緊の研究課題となって本プロジェクトに引継がれた。新たに取組んだ主な研究課題としては、遺伝子産物であるNAIP蛋白について、分子構造とその生物活性の解明、特異抗体の調整と各種臓器組織内での発現量の測定、病態との関連を実証できる動物モデルの作製などがあり、カナダと日本の研究グループが協力して取組んだ。その結果、神経細胞の細胞死(アポトーシス)を抑制する作用があるとの新知見を発表して大きな反響を呼んだ。NAIP の持つ新しい機能の発見は、この分野の研究者に大きなインパクトを与え、これが端緒となって神経細胞以外の各種細胞系でもアポトーシス抑制因子が発見され、これらはアポトーシス蛋白阻害因子群、即ち「IAP ファミリー」として研究の広がりを見せている。

本プロジェクトにおける原因遺伝子特定での、今ひとつの大きな成果は筋萎縮性側索硬化症 (ALS2) の原因遺伝子の特定であった。この遺伝子はグアニンヌクレオチド交換因子をコードし、GDP と GTP の交換反応を触媒している。その変異は蛋白構造の異常を起こさせ、蛋白質の有する活性が消失して、疾患の発症につながっていることを明らかにした。日本にはこの遺伝子変異による報告はないが、世界的には重要な疾患であり、発症機構の解明と治療法の開拓への手がかりを与えた。

これら遺伝子の特定と作用機構に関する新たな知見をベースとして、カナダ側はアポトーシスの研究をさらに発展させるため、2004年にアポトーシス研究センターを設立し、現在50名をこえる陣容にまで成長している。また、アポトーシスを促進させる物質を利用してがん細胞を死滅させる、新たな原理の治療薬の探索と開発を進め、一部は臨床試験に入っている。一方日本側でも、プロジェクトの研究成果を活用して、2005年4月に新たなベンチャーが設立された。通常、心筋梗塞や脳卒中の発作が起こると、心筋細胞や神経細胞は血流欠如による酸欠状態に陥り、細胞死が進んで致死を招く。同社はNAIPのアポトーシス抑制作用を利用して、これら重要な細胞の死滅を抑制し、患者の救命率を向上させることをめざしている。NAIP 遺伝子の活性化や NAIP の産生促進化合物が探索研究のターゲットとなる。その他 NAIP 遺伝子に関しては、細胞の発生と組織への分化研究或いは不妊症治療法の研究も行なわれている。また、ハンチントン舞踏病遺伝子やアルツハイマー病など種々の精神神経難病では、異常蛋白質の蓄積が起り、やがて自己細胞死を招いて機能喪失するが、IAP による発症の抑制或いは治療薬の開発の可能性が示唆されている。

このように本プロジェクトの成果と波及効果は大きく、新たな研究分野の拡大と研究者の参入、神経難病のみならず各種疾患の治療法の開発、或いはベンチャーなど産業活動の活発化をもたらした。国際共同研究がよく機能し、寄与した例として評価しうると考えられる。

以上

## 目次

1. はじめに .....	1
2. プロジェクトの研究成果とその後の展開 .....	2
2.1. NAIP 遺伝子とその遺伝子産物の機能解析 .....	2
2.2. その他の関連研究 .....	4
2.3. ALS2 原因遺伝子の特定 .....	6
2.4. 神経疾患モデル動物の作出 .....	8
2.5. 神経難病の治療におけるアポトーシス研究の意義と位置付けについて .....	8
3. 科学技術へのインパクト.....	11
3.1. プロジェクトからの新しい潮流.....	11
3.2. 統計的に見た科学技術への影響.....	11
4. 研究成果の実用化例 .....	12
4.1. NAIP による治療法を目指したベンチャー企業の立ち上げ.....	12
4.2. XIAP の応用による抗がん剤の開発:カナダのベンチャー企業.....	13
4.3. 出願特許の状況 .....	13
5. 研究交流による科学技術活動への波及効果 .....	14
5.1. アポトーシス研究センターの設立.....	14
5.2. 留学、研究試料、データの提供による交流 .....	14
6. 参加研究者の活動状況 .....	14
6.1. プロジェクトから育った人材の状況.....	14
6.2. 学位取得.....	15
7. プロジェクトに関する内外からの意見 .....	15
7.1. カナダ側共同研究者の見解.....	15
7.2. プロジェクトへの国内の意見.....	15
8. 創造科学技術推進事業に関する意見 .....	17
8.1. 事業の意義 .....	17
8.2. 仕組み、運営面に関する提言 .....	17
8.3. その他.....	17
9. アンケート調査結果.....	17
9.1. 当該分野の研究水準・技術水準への寄与 .....	18
9.2. 新たな科学・技術分野の開拓.....	18
9.3. ICORP プロジェクトを経ての、代表研究者に対する評価の変化 .....	19
10. 出典.....	20
10.1. 参考資料(論文リスト、公開特許リストなど) .....	20

## 1. はじめに

神経遺伝子プロジェクトは、難病指定を含む各種遺伝性神経疾患の原因遺伝子を特定し、その作用機構を分子レベルで解明して病態との関係を明らかにし、将来の医療に役立てることを目的にしている。本プロジェクトは、それに先立って実施された ERATO 池田ゲノム動態プロジェクト(1889-1994)での優れた研究成果をさらに発展させるため、日本とカナダの国際共同研究として実施された。同プロジェクトにおける特筆すべき成果は、脊髄性筋萎縮症(SMA)<sup>1</sup>の原因遺伝子であるNAIP<sup>2</sup>遺伝子の特定であった。この知見は同プロジェクトの終了直前にもたらされたため、遺伝子の作用などについては推定の域にとどまり、その解明が喫緊の研究課題となって本プロジェクトに引継がれた。

ヒトゲノム研究の長足の進歩によって、遺伝子疾患の分子病態解析の技術も進歩し、(1)疾患遺伝子の単離・同定と(2)遺伝子産物の分子動態解析、さらには(3)遺伝子改変により作り出されるモデル疾患動物を用いた遺伝子機能解析などが可能となっている。原因遺伝子を解明できれば、関連する研究が一挙に進展する。それゆえ、本プロジェクトにおいても前のプロジェクトで開発した精密なポジショナルクローニングなどの技術を駆使して、遺伝性神経疾患についての原因遺伝子の特定が継続された。その結果、SMA と並んで代表的運動ニューロン疾患<sup>3</sup>である、筋萎縮性側索硬化症<sup>4</sup>(ALS) 2型の原因遺伝子の同定に成功した。

カナダ(オタワ大学)との国際共同研究のメリットは、カナダ側が国内の遺伝病研究ネットワークを使って、患者レベルの臨床材料を提供できることであり、これに日本側の高い研究技術が組み合わせられることで、両者による共同研究のメリットは大きなものとなった。

これらの研究課題に取り組む体制として、プロジェクトは以下の3グループに構成された。

- (1) 機能解析グループ(日本) 原因遺伝子の特定と機能の解析
- (2) 分子医学グループ(日本) 遺伝子産物の機能解析とモデル動物の作製
- (3) 分子医学グループ(カナダ) 分子動態の解析と細胞死による発症機構の研究

双方は研究アイデアとデータを交換し、互いに研究員を派遣して支援する体制をとったこと、その一方では互いの競争意識を醸成しつつ研究の進捗につとめるなど、代表研究者による積極的な指導が、国際共同プロジェクトでの好結果をもたらす原動力となった。

---

<sup>1</sup> 脊髄性筋萎縮症 (SMA: Spinal Muscular Atrophy)

<sup>2</sup> NAIP: Neuronal apoptosis inhibitory protein, 神経細胞死抑制蛋白質

<sup>3</sup> 運動ニューロン疾患: 脳から筋を結ぶ、特に脊髄での運動神経伝達機能が障害をうけるもので、1次運動ニューロン型が ALS2、次運動ニューロン型が SMA である。脳基底核ニューロン疾患であるハンチントン舞踏病やパーキンソン病、或いは脳皮質型ニューロン疾患であるアルツハイマー病とは分類が異なる。

<sup>4</sup> 筋萎縮性側索硬化症 (ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)

## 2. プロジェクトの研究成果とその後の展開

### 2.1. NAIP 遺伝子とその遺伝子産物の機能解析

先の ERATO プロジェクトにおける、脊髄性筋萎縮症(SMA)の原因遺伝子 NAIP の発見と、NAIP 遺伝子が特異的に神経細胞の細胞死(アポトーシス)を抑制するとの推定に続き、本プロジェクトの主な研究課題は、遺伝子産物である NAIP の機能について解明することであった。即ち、NAIP について 1)分子構造とその生物活性の解明、2)遺伝子の調節機構、3)特異抗体の調製と、4)各種臓器組織内での発現量の測定、5)病態との関連を実証できる動物モデルの作製などであり、両国の研究グループが協力して取組んだ。

#### 2.1.1. NAIP の作用機序

カナダ側では NAIP のアポトーシス抑制作用のメカニズムについて、先のプロジェクトに続いて詳細な研究を行い、その結果を *Nature*<sup>5</sup>に発表した。それによると、NAIP は神経系細胞組織に特異的に作用するアポトーシス抑制因子であり、他の臓器組織にも各種のアポトーシス抑制因子が存在すること、それらは IAP<sup>6</sup>ファミリーを形成していることがわかった。Liston らによるこの報文は引用件数が 553 に達している。NAIP のアポトーシス抑制機構としては、多くの抑制因子、例えば Bcl-2 ファミリーや他の IAP ファミリーは、主にカスパーゼ<sup>7</sup>-3依存性の細胞死を抑制するのに対し、NAIP はカスパーゼ<sup>7</sup>-3非依存性の細胞死を抑制すること、特に活性酸素の刺激に起因する細胞死を抑制することを明らかにした。これは老化や炎症反応などのほか、脳梗塞などでの細胞の虚血、酸欠状態で発現が誘導される可能性を示している。

#### 2.1.2. NAIP のアポトーシス抑制作用、脳虚血性疾患への適用について

ラットの脳内海馬領域へ、発現ベクターを介して NAIP を注入し強制発現させたところ、ラットの脳虚血状態での海馬 CA1 神経細胞のアポトーシスが大幅に抑えられることを確認することができた。さらに、虚血による脳細胞破壊の NAIP による保護について研究した。細胞周期がG1 からS

---

<sup>5</sup> 文献 No.54

<sup>6</sup> IAP: Inhibitor of apoptosis protein、アポトーシス蛋白質阻害因子

<sup>7</sup> カスパーゼ:アポトーシスの実行過程に働くプロテアーゼで、現在 10 種類ほど番号がつけられている。

期へと移行する CyclinD陽性細胞においてアポトーシスが生じていることから、CDK(cyclin dependent kinase)を阻害することにより虚血性脳障害を低減出来るのではないかと考え、CDK阻害剤として知られる flavopyridol を投与したところ、有意にアポトーシスを抑制することと、脳梗塞の範囲も縮小することが確認できた。今後、虚血性脳神経細胞死の抑制、治療に CDK 阻害剤が重要になってくることが示唆された。

### 2.1.3. NAIP の組織内発現量

ラット脳内での NAIP の発現量の測定については、NAIP の C 末端或いは N 末端側を特異的に認識できる抗体を開発した。NAIP の測定方法は ELISA による免疫抗体法を用いている。NAIP は主として細胞質に存在している。In situ hybridization 法で、NAIP が多く発現しているマウス胎児での観察の結果、脳と脊髄での発現量が多く、この他腸上皮細胞、網膜などの末梢組織でも特徴的に観察された。脳と脊髄での多い発現は、若年性で起こる SMA の疾患が既に、胎児の段階で関係していることを示唆するものである。

一般にヒト成人の組織では NAIP-mRNA の発現量は非常に少なく、脳や脊髄でも通常の生理的条件では発現は低レベルに調節されている。これに対し、脾臓やリンパなど、免疫系や造血組織など細胞の発動が関与する組織では強い発現がみられる。

また、細胞の発生、分化の過程にアポトーシスが必須であることを明らかにした。腸の上皮細胞での観察では、基底部分幹細胞から派生した分化細胞で NAIP の発現量が多く、それら上皮細胞が絨毛の上部、先端部へと移動してゆくにつれ、NAIP の発現量が減少し、やがて消失した。活発な細胞分裂において、NAIP がアポトーシスから細胞を保護し、分化を促していることを推測させる。

一般に、ヒトでの NAIP の機能解析には難しい要素があり、その解明はなお今後の研究を待たねばならない。その理由としては、NAIP はヒトでの発現レベルが低く研究しにくいこと、抑制活性が無い  $\Psi$ -NAIP が存在して結果を曖昧にすること、トランスジェニックマウスが作製されているが、細胞での実験ほど動物個体では差が出てこないことなどによる。

### 2.1.4. NAIP 遺伝子転写調節領域の構造

NAIP 遺伝子の発現を制御している機構の解明は、アポトーシスの制御機構を知るうえで重要なテーマであり、その解明を試みた。NAIP の翻訳開始部位からつながる遺伝子領域を、ルシフェラーゼプロンプトを用いてサーチしたところ、約 350bp のプロモーターが存在することが確認できた。これらのプロモーターは転写開始機能部位と機能増強作用部位(エンハンサー)、及びこれに隣接する制御部位(サイレンサー)からなっていることを明らかにした。これらの塩基配列を決定するとともに、その塩基配列に特異的に結合する蛋白質の存在が確認できた。これらの知見は、NAIP が各種の組織や細胞において発現制御を受けている機構を表していると思われる。

#### 2.1.5. NAIP と個体発生、分化

NAIP は胎児組織において強く発現している。マウスの卵巣における卵胞形成の過程において、卵胞の顆粒組織で特異的に発現しており、卵胞の成熟或いは卵胞閉鎖(アポトーシス)の運命付けに関与していることをうかがわせる。また、初期胚の分化の制御過程では必須の役割を果たしていると推定された。このような性質から、不妊症などの治療薬への応用が考えられるが、ヒトでの発現が少ないことから応用は難しいと思われる。一方、発現量の多い網膜での知見を基に、眼のがんである retinoblastoma において、アポトーシスを起こしてがん細胞を縮小させる薬剤を開発中である。

#### 2.1.6. NAIP の畜産生殖への応用

NAIP の卵子の生存に対する影響を研究し、松本らは論文<sup>8</sup>を生殖関係の専門誌に投稿した。NAIP は卵子の生存を助ける栄養細胞の死滅を抑制して、それらの数の減少を防止することにより卵子の生存を助けることができた。男性ホルモンを投与すると、卵巣での NAIP の発現量が 2.4 倍に増加し、卵子の排卵数の増加をもたらした。NAIP のアンチセンスを投与してその発現を抑える(ノックダウン)と、卵子数の減少を招いた。実用的には、通常では 1-2 個しかない牛の排卵数を、1-10 個のレベルまで増加することができ、この状態は過排卵と呼ばれて、血統牛育種の経済性に大きく貢献している。この方法について特許を出願した<sup>9</sup>。

### 2.2. その他の関連研究

---

<sup>8</sup> 文献 No.23

<sup>9</sup> 特許リスト No.8



### 2.2.1. XIAP<sup>10</sup>の研究と抗がん剤の探索

オタワ大学の Dr. MacKenzie らは、X 染色体から見出された XIAP ががん細胞で高い発現を示していることを見出し、これががん細胞の死滅を阻害している可能性を考えた。そして、XAIP を材料としてがんの治療薬の開発を目指している。がん細胞はアポトーシスによる自己死をまぬがれ、無際限に分裂し増殖すると見られている。がん細胞が産生する物質 Survivin はアポトーシスの阻害物質であり、G2/M のシフトの際にスピンドルの保護をしてカスパーゼの攻撃をまぬがれると考えられている。そこでこの系をアッセイ系として組み、アポトーシスシグナルの増強によるがん細胞の自己死を増加させ、各種のがんに有効な治療薬を開発することを目指している。既に臨床試験に入っているものもある。

また最近、XIAP のアンチセンス siRNA を設計し、2004 年から英国で、2005 年からカナダで第一相臨床試験にかけている。その結果を今年 11 月の NCI と EORTC の合同シンポジウムで発表した。安全面では問題は無いが、今後治療効果がどのようにでるかに期待がかかっている。

### 2.2.2. 筋ジストロフィーでの研究

プロジェクトの一部として、若年性、筋緊張性ジストロフィー (DM: Myotonic dystrophy) の発症機構の研究が行なわれた。この病気はトリプレット病として、ヌクレオチド CUG のトリプレット配列が反復することによることがわかっている。今回の研究から、DMPK (DM 蛋白質リン酸化酵素) 遺伝子の過剰発現が起り、それによって筋肉の分化と成熟が阻害され、発症する機構が推定できた。

### 2.2.3. 神経疾患研究でのトピック

名古屋大学の祖父江らは、ハンチントン舞踏病<sup>11</sup>などポリグルタミン病への治療薬の探索を続けて、池田らとの間で治療試験用のモデルマウスを互いに提供して協力体制をとっている。最近の成果としては、17AAG というがんの薬が神経系の病気にも効果があることを見出したことがあげられる。17AAG は抗生物質から作った化合物であるが、神経疾患で多く見られる異常蛋白質の蓄積を、受容体のレベルで抑えることがわかった。新しい分子標的薬になるのではと考え、最近の Nature Medicine に発表した<sup>12</sup>。名古屋大学の COE では“神経疾患とがん”をテーマにしてその

---

<sup>10</sup> XIAP: X-染色体由来 IAP

<sup>11</sup> ハンチントン舞踏病 (HD: Huntington's Disease)

<sup>12</sup> Nat Med. 2005 Oct;11(10):1052-3.

類似点を研究している。抗がん剤には化学構造的に多様な種類が多いので、その中には神経病に効くものがあるかもしれない。或いは、発がん遺伝子である ras のような役割を果たしている遺伝子がある可能性も考えられる。今回の 17AAG での結果は両分野の共通性についての手がかりを与え、遺伝子や蛋白質のレベルで調べてゆけば、遅れている神経病の治療の突破口が開けるかもしれない。

## 2.3. ALS2 原因遺伝子の特定

### 2.3.1. ALS2 原因遺伝子の特定と遺伝子機能の解明

本プロジェクトでの、原因遺伝子の解明における大きな成果は、筋萎縮性側索硬化症2型(ALS 2:前掲参照)の原因遺伝子の特定である。NAIP の特定が主としてカナダ側の成果であったのに対し、ALS2は日本側の成果であった。プロジェクト終了直前のことで、本プロジェクトの主要な成果となった。ALS2 の研究はカナダ British Columbia 大学との研究協力の中で行なわれ、同大学へ留学していた秦野が中心となってクローニングに成功したものである。

この疾患は若年性で、常染色体劣性遺伝を示す脳及び脊髄の運動ニューロンの変性に起因する神経変性疾患である。その遺伝子はヒト第 2 染色体の 2q33 にマップされている。ALS1 が活性酸素分解蛋白である SOD1 をコードし、優性であるのに対し、ALS2 は劣性遺伝である。それゆえフェノタイプ(表現型)として表にでるものは少ないが、遺伝子としては潜在して伝わる。一方 ALS1 は優性遺伝子で、その異常は gain of function として現れるが、ALS の症状を呈するメカニズムはまだ良くわかっていない。この SOD1 は 1993 年ハーバード大学の Dr. Robert Brown らによって発見された。

一方、ALS2 遺伝子はグアニンヌクレオチド交換因子 (guanine nucleotide exchange factor)をコードしている。秦野らが、そのエクソン 3 の中に生じた 1 箇所の塩基欠損変異(frame shift mutation)が原因となって転写終止配列(ストップコドン)を発生させ、酵素蛋白の異常をひきおこし、発症につながっていることを明らかにした。蛋白質の同定は 2003 年に行なわれた。ALS2 蛋白質は G 蛋白質である、Rab5 と結合して、GDP と GTP の交換反応を触媒することにより Rab5 を活性化し、エンドソームでの膜輸送を促進する作用をもつ。ALS2 遺伝子内の変異は、運動ニューロンでの膜輸送系に異常をもたらし、その結果神経運動機能を喪失させることになる。このように難病のメカニズムが明快に示されたのは初めてのことで、脊髄性の運動神経疾患の研究にとって重要な発見であり、遺伝子の特定と機能の解明のモデルになる研究となった。

ALS2 の研究成果は、厚生労働省主導研究である「こころの健康科学研究班」に引継がれ、研究が継続された。また、CREST の研究プロジェクトの 1 テーマ<sup>13</sup>にもなっている。

### 2.3.2. 治療法開発のための研究協力

ALS は治療法のない難病であり、原因を解明して発症を遅らせる方向と、発症後の治療薬の開発へと研究が進められている。日本の患者数は ALS1 が 5,000 人、ALS2 は 50-60 症例である。米国では併せて約 15,000 人の患者がいて、米国 ALS 協会が組織されている。世界的には重要な疾患であり、今回の成果が発症と治療につながる手がかりを与えるとして高い評価を得た。

現在、東海大、東北大(青木)、ハーバード大(R. Brown)の研究協力で、ターゲティングベクターの作製や ALS2 のノックアウトマウスの作出を行なっているが、世界 6 箇所の施設で競争になっている。また、新しい治療法として最近試みられているのが、アンチセンス siRNA である。ALS1 の原因遺伝子 SOD1 の場合、1塩基変異の起こりうる箇所が 100 ほどであると推定されている。ハーバード大学の Brown らはそのモデルとして G93A に変異を持つマウスの髄液に、正常な遺伝子配列を持つ siRNA を注入したところ、通常 130 日しか生存しないマウスが 270 日生存した。同大学病院では臨床試験を計画しているが、まだ詰めなければならない問題が多くある。遺伝子治療は難しい状況にあるので、アンチセンス療法は代替の対症療法として、症状の改善或いは発症を遅らせることができると期待されている。

またハーバード大と協力関係にあるボストンのマサチューセッツ・ジェネラルホスピタル (MGH) 病院では、ALS の薬物治療を目的とした臨床試験も実施しており、Na phenyl butyrate, Ceftriazone, AR imuclonal, AeoLus 10150 など各種の化合物、免疫関係の薬剤、CoQ10 などが比較試験にかけられている。何れも対症療法のレベルにとどまっており、FDA が承認している Riluzole でも 10%ほどの延命効果しか得られていない。

---

<sup>13</sup> 研究領域「生物の発生・分化・再生」研究総括:堀田 凱樹(大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 機構長)  
テーマ: 幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究  
研究代表者:岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部 教授)

## 2.4. 神経疾患モデル動物の作出

### 2.4.1. ミニブタでの試み

神経疾患の発症状況を知り、治療法を案出するためには、作用機構の分子レベルでの解明と同時に、病態モデル動物を使つての実証試験が必要である。ヒトの知能的神経系を想定すると、高等動物でのモデルが望ましく、プロジェクトではミニブタの活用を目指した。SLA 研究所との共同研究で、ハンチントン舞踏病の遺伝子導入による実験モデルをミニブタで作ることに成功した。このトランスジェニック・ミニブタで実際の疾患の発症を目指したが、成功しなかった。また、脳内神経の細部の観察や臨床観察など、種々の研究をおこなった。SORST のプロジェクトでもテーマとして取組んだが、ミニブタは個体が大きくて飼育と繁殖に費用がかかることから、中止せざるを得なかった。ただ、神経疾患の治療モデルとしてマウスなどは不十分なので、高等動物での系を作る必要がある。今はマーマセツトが注目されている。カニクイザルは凶暴であり、扱いが難しい。神経・知能の研究ではできるだけ人に近いものが必要である。

### 2.4.2. マウスでの疾患モデル

マウスでのハンチントン病モデルの作製を行なったが、ポリグルタミンの異常伸長をさせる遺伝子を導入しても、何ら異常は生じなかった。さらに検討を加えている。

NAIP の遺伝子の解析から、少なくとも6つの遺伝子配座が存在することがわかった。その中で神経系に関連している Naip 1 をノックアウトしたモデルマウスの作出に成功した。

また、NAIP 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの作出に成功して、NAIP による神経細胞の延命の研究を行っている。この他、筋緊張性ジストロフィーや他のトリプレット病の遺伝子を導入した遺伝子改変マウスの作製など、基本的な技術が確立され、病態の機構解析や発症機構(ダイナミックミューテーション)の解明に用いられている。

## 2.5. 神経難病の治療におけるアポトーシス研究の意義と位置付けについて

本プロジェクトの最大の成果は、NAIP 遺伝子に関する神経細胞アポトーシス抑制作用の解明であり、これが IAP ファミリーとして発展したことであろう。この発見の当初、各種神経難病での神経細胞の老化と死滅も、NAIP の減衰によるアポトーシスによると考えられたが、実際の神経細胞の老化はそんな簡単なものではないことがわかってきた(国立精神・神経センター金澤談)。細胞の

死滅は所謂 death signal によって引き起こされ、外部シグナルによる破壊、ネクローシスと自己シグナルによるアポトーシスが知られている。実際観察すると、アポトーシスによる細胞の崩壊は 1-2 時間の間でおこり、組織全体としては 1—2 日のプロセスである。これに比べて、神経細胞の変性と死滅のプロセスは何ヶ月、何年もかかって進行する極めてゆるい経過を経る。病的に観察するとニューロンの周りにタンパクなどが固まって付着し、あたかも“苦しみもがいている”ような像が見られる。それらはすぐに死ぬわけでもなく、生き死にの間にいる状態であろう。このような遅い細胞死を金澤は necrobiosis と名付け、第3の死であると見ている。若年性の遺伝性のものを除くと、神経難病は老化と関連しているものが多い。このような神経細胞の状態は、必ずしも死への過程としてだけ見るのは誤っており、むしろ肯定的な意義があるという意見もある。例えば、トリプレット病でのポリグルタミンの蓄積は、不溶性の沈殿がたまる異常蛋白質の蓄積として、難病症状の進行と併行はしているが、別な見方もできる。即ち神経細胞がヒストンや他の不溶性蛋白質と塊を形成して、攻撃性のものから身を守ることににより延命を図っているともいえる。この見方に従えば、NAIP の発見はアポトーシスの研究を大いに発展させたが、神経難病においてはそのメカニズムの一部を説明したに過ぎないかもしれない。

これに対して、神経細胞の変性と死滅においても、アポトーシスのもつ意義は変わらないという意見もあった(大須賀)。運動神経の、例えば 50 万もの細胞を群としてみたとき何らかの因子の影響で個々の細胞が死滅してゆく。それが積み重なって何年後か、やがてある閾値を越えると発症する。運動神経が一度に死んで発症するわけではなく、個々の細胞に徐々に起こるアポトーシスによる死滅を、何らかの方法で制御できれば発症を遅らせることができる。脳卒中や心筋梗塞による細胞破壊は、虚血のシグナルによるアポトーシスが一齐に起こる場合なので、進行が異なるが、神経系でもミクロの集積として捉えれば、アポトーシスの意義はあると思われる。また、オタワ大学小児病院では若年性神経難病を専門に扱っており、高齢者を対象とする場合とはアポトーシスに対する見方が異なるのでないか、などの意見があった。

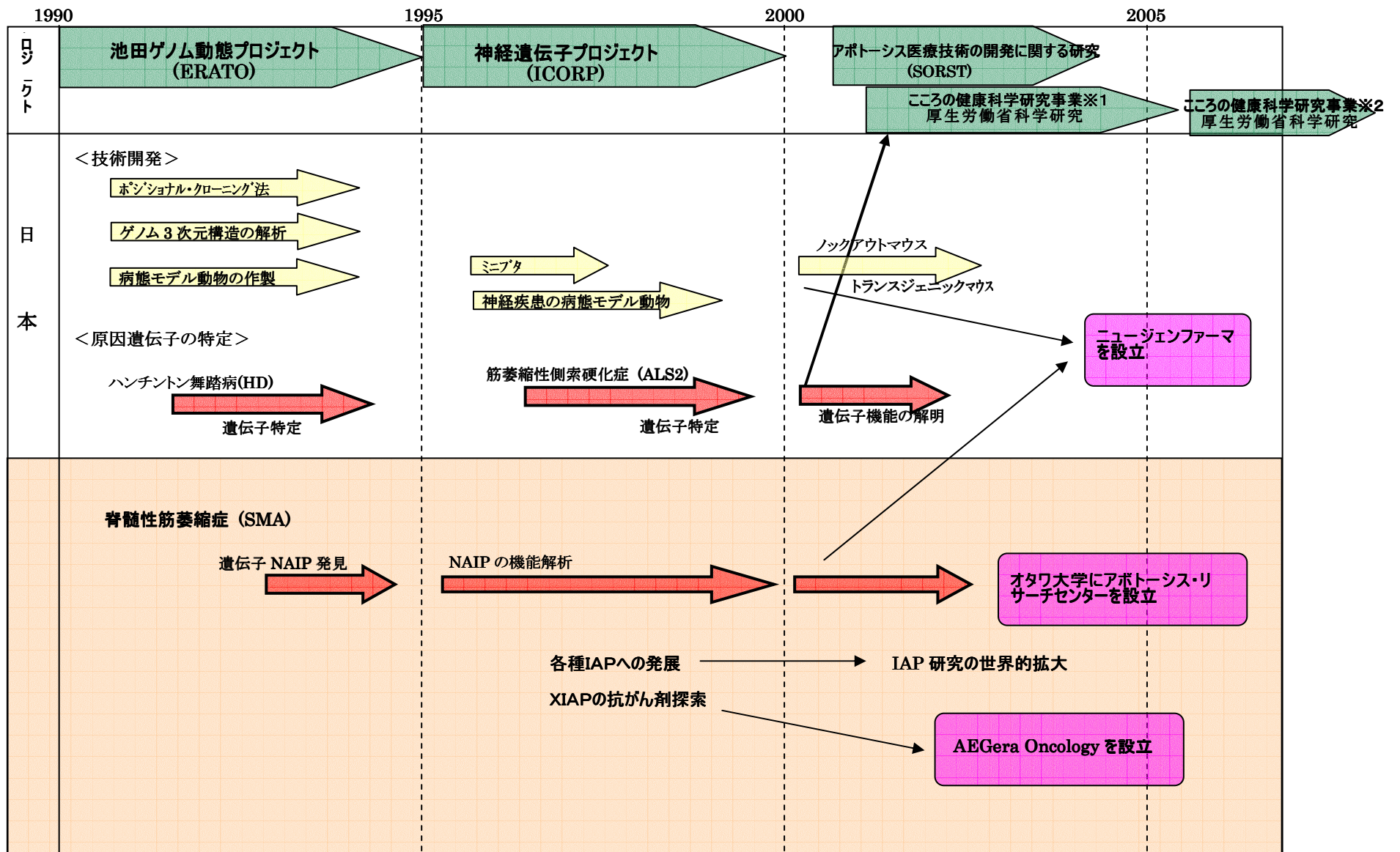


図1 神経遺伝子プロジェクト 展開状況 ※1 テーマ: 「ALS2 分子病態解明と ALS 治療技術の開発」

※2 テーマ: 「上位運動神経優位ALSの分子病態解明と治療薬の開発」

### 3. 科学技術へのインパクト

#### 3.1. プロジェクトからの新しい潮流

##### 3.1.1. アポトーシス研究の世界的発展: NAIP から IAP ファミリーへの展開

NAIP の発見と作用の解明は大きなインパクトと波及効果をもたらし、これが端緒となって神経細胞以外にも各種細胞系で夫々に特異的なアポトーシス抑制因子が発見されている。その数は現在 8 種類に達して“IAP ファミリー”として、研究が広がりを見せ、糖尿病、筋ジストロフィー、心筋梗塞などの疾患での役割の研究と治療薬の研究へと応用が拡大している。

また、IAP ファミリーとみなされる類似のアポトーシス抑制蛋白質は、酵母、ショウジョウバエ、ニワトリ、マウス、ラットなどからも多数同定されている。ヒト IAP としては NAIP 以外に、XIAP, cIAP, Survivin, BRUCE などが同定されている。

#### 3.2. 統計的に見た科学技術への影響

プロジェクトから報告された論文の被引用件数を、主要論文について示した。

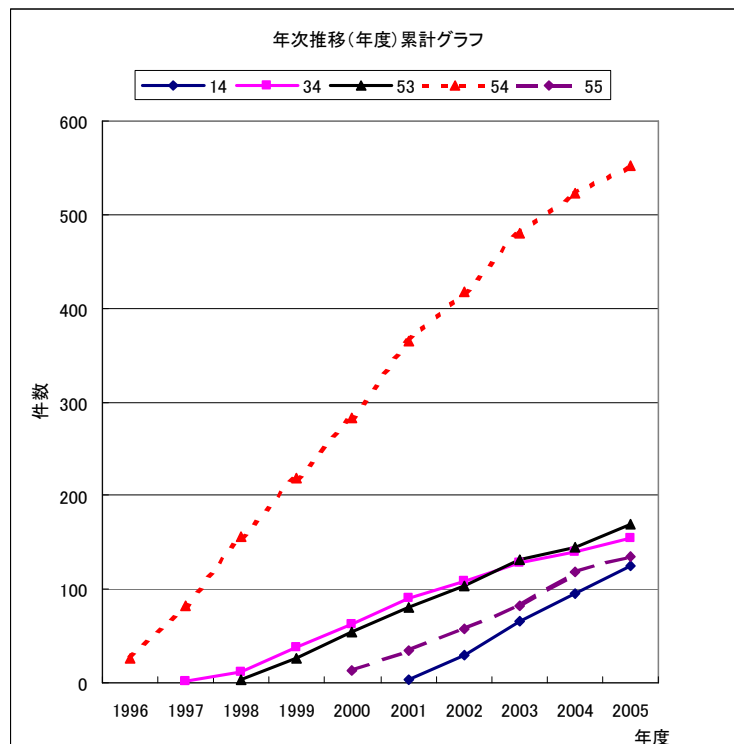


図2. 年次推移グラフ

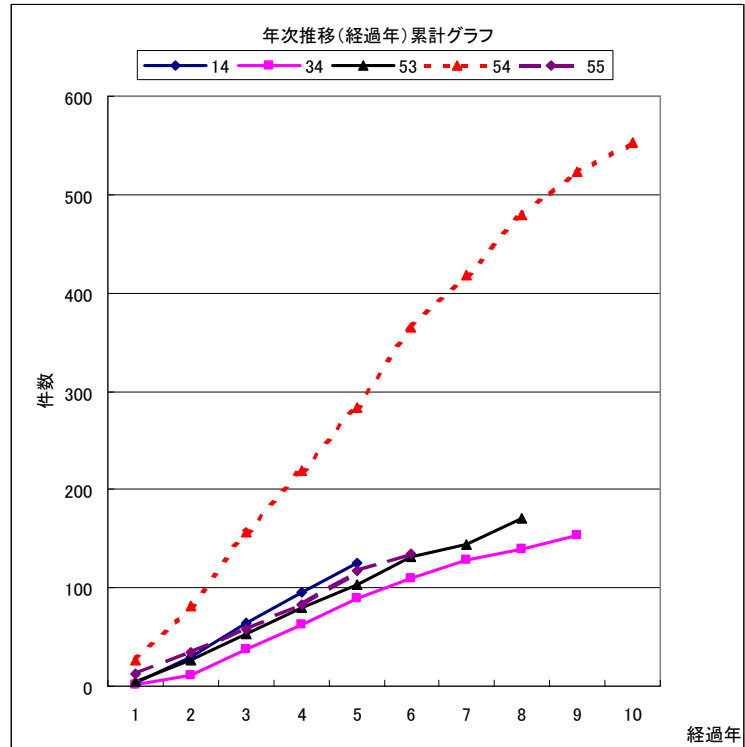


図3. 経過年推移グラフ

表1. グラフの論文の書誌事項

No	Author	書誌事項	年	被引用件数
14	Hadano S, et al.	Nature Genetics 29 (2): 166-173 OCT 2001	2001	121
34	Xu DG, et al.	Nature Medicine 3 (9): 997-1004 SEP 1997	1997	157
53	Rasper DM, et al	Cell Death Differ. 1998 Apr;5(4):271-88.	1998	170
54	P. Liston, et al.	Nature 379, 349-353	1996	553
55	H. Osuga, et al.	PNAS. 97 (18), 10254-10259	2000	134

#### 4. 研究成果の実用化例

##### 4.1. NAIP による治療法を目指したベンチャー企業の立ち上げ

アポトーシス抑制蛋白質 NAIP での知見を基に、細胞死の抑制化合物を探索し治療薬を開発するため、新しいベンチャー (株)ニュージェン・ファーマ (NeuGen Pharma) を 2005 年 2 月 8 日に立ち上げた。日本の一流ファンドの出資を得ている。ICORP のあと、プレベンチャー事業(199



9年度採択)のプロジェクトを立上げてベンチャーの基礎とし、また 2001 年に SORST にも採用され 4 年間研究が行なわれた。治療法の開発を目指しているのは心筋梗塞と脳卒中で、発作による虚血状態での細胞の延命による救命率の向上を目指している。NAIP そのものは 160KD の分子量をもち、dimer 構造をとる大型蛋白で、薬剤としては使えないので、低分子で同様な作用を有する薬物、或いは組織中で NAIP の産生を促進する物質をスクリーニングしている。NAIP はカスパーゼ 3 非依存性であり、発症による酸素欠乏状態で、ミトコンドリアの崩壊によるネクローシスを抑えることも期待される。

同社ではすでに多くの化合物について ELISA でアッセイし、抑制活性の強い化合物が見つかった。この化合物は、米国の大手製薬メーカーが既に他の用途で開発していた既知物質なので、用途特許を申請し、現在その会社と交渉に入っている。それがまとまればすぐにも臨床試験に入る計画をもっている。

#### 4.2. XIAP の応用による抗がん剤の開発:カナダのベンチャー企業

2.2.1. に述べたように、カナダ側は早々とベンチャーを立ち上げ、すでに、第2相臨床試験の段階に入っている薬剤もある。最初に Apoptogen 社を設立して XIAP や Survivin の阻害化合物の探索を開始した。やがてこれを Exogen 社に合併させたが、その後ベンチャーキャピタルなどの出資で AEGera Therapeutic 社を設立し、さらに AEGera Oncology 社で抗がん剤のスクリーニングを専門的に行なっている。ここで新しいものが見つかったときは、特許は同社の単独出願となるが、開発と商業的实施に関する第1選択権は日本側とカナダ側で分ける考えのようだ。

#### 4.3. 出願特許の状況

プロジェクト期間中に国内出願 6 件を出願している。このうちアポトーシス抑制蛋白質 NAIP に関するもの2件については JST とカナダの共同で国際出願(PCT 出願)を行った。NAIP のモノクローナル抗体を用い、ELISA で定量する測定方法である。ニュージェンファーマ社はこれらの出願の実施権を取得し、新規なアポトーシス抑制物質のスクリーニングを実施している。プロジェクト後に出願された関連特許を含めると 14 件の出願がある。これらの一覧を参考資料に掲載した。

## 5. 研究交流による科学技術活動への波及効果

### 5.1. アポトーシス研究センターの設立

NAIP、XIAP、IAP ファミリーなど、一連の研究が発展したのをうけて、カナダ政府が Medical Discovery Foundation 資金を提供し 2004 年 5 月アポトーシス研究のセンターとしてオタワ大学に Apoptosis Research Center が開設された。資本金は 13 億円。現在、総勢 50-60 名の体制で、主任研究員 6 名、ポスドク 15 名、大学院学生 15 名が基礎研究と治療薬開発などの応用研究に励んでいる。来年は Canadian Foundation of Innovation から、さらに 5 億円の出資を受け、設備と人員を増強する予定である。前プロジェクトと本プロジェクトが基礎となって、神経難病を主たるターゲットとし、広く各種の疾患について基礎と臨床一体となって取組むセンターがスタートしたことは、プロジェクトの発展形として、高く評価することができる。池田が客員教授として参加しており、国際交流の場となっている。

### 5.2. 留学、研究試料、データの提供による交流

プロジェクトにおいては、日本側から秦野と、大須賀の両グループリーダーが各 2 年間カナダ側へ留学し、また、カナダ側から 2 名が来日して研究参加するなど、人的な交流が図られた。研究での連携でも、日本側から測定用抗体の提供がなされ、データを両者が共有し検討するなど、国際共同研究の体制、実際の運営ともに極めて有用であった。

## 6. 参加研究者の活動状況

### 6.1. プロジェクトから育った人材の状況

#### 6.1.1. プロジェクトから育った人材の状況、国際交流

代表研究者(プロジェクトリーダー)であった池田穰衛は、現在東海大学医学部分子生命科学科教授兼大学院医学研究科副委員長で、脳・神経疾患研究センター長を勤める。また、オタワ大学医学部の客員教授として両大学で研究指導を行うと共に、2005 年本プロジェクトの成果を事業化すべく、(株)ニュージェン・ファーマを設立し、その代表取締役社長に就任した。この間厚生省(当時)の研究班「こころの健康科学」のグループ代表を務め、SORST の研究プロジェクトも実施している。池田教授はカナダや米国などと積極的な国際活動を展開しており、日本とカナダ共催の神経科学国際シンポジウムを主宰した。池田教授が築いたパイプに乗って、多くの研究者が留学・交流

し、それぞれの大学や研究所で活躍している。本プロジェクトにおいて、グループリーダーであった秦野伸二、大須賀等研究員が、夫々ブリティッシュ・コロンビア大学とオタワ大学に留学し、その後東海大学の助教授に昇進している。研究員で研究推進委員でもあった松本和也は近畿大学教授となり、研究員の新井直人も日本大学の助教授に就任しているほか、中国からの客員研究員であった徐明は帰国後、医科大学の副学長に就任しているなど、人材が各方面で活躍している。

カナダ側も本プロジェクトを通して発展した人材が多いが、特に、代表研究者であった **Robert G. Korneluk** オタワ大学医学部小児科教授と東オンタリオ小児病院 院長を兼務し、副代表研究者 **Alex G. MacKenzie** は東オンタリオ小児病院アポトーシス研究センター所長を勤め、共にカナダを代表する小児神経難病の専門家となって活躍している。

#### 6.1.2. 参加研究員の活動状況

### 6.2. 学位取得

既に学位を持ってプロジェクトに参加した研究員が多かったため、新規な取得者はないが、申請中が1名ある。

## 7. プロジェクトに関する内外からの意見

### 7.1. カナダ側共同研究者の見解

(1) ERATO と ICORP の成果が、ここまで発展するとは予想していなかった。各種の賞も受賞し、多くのグラントを得ることができた。JST には大変感謝している。池田代表研究者との関係がこれを生み出した。

### 7.2. プロジェクトへの国内の意見

(1) 代表研究者は、次々とアイデアを考え、目標に執着して積極的に行動する、米国、カナダでは当たり前だが日本では例外的なケース。その情熱が国際的プロジェクトを成功させた原動力であった。大いに評価している。理学系の出身で、医学の基礎研究テーマに取組んだ点でも貴重な存在であった。(外部)<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> ヒアリングに伺ったプロジェクト外の有識者

(2) 代表研究者はプロジェクトのために必要な人材を集め、環境作りがうまく、運営面でとても熱心であったので研究がやりやすかった。プロジェクトから人材を輩出している。(内部)<sup>15</sup>

(3) 代表研究者が理学系のせい、医学系の先生方の評価は冷たい。今回の医学的なテーマから考え日本側も MD の専門家を配置して、臨床と直結した研究をやれば、医学会からも評価されたはずだ。病態モデル動物作りにしても、理学部は実験動物の作製までで、医学部でなければ前臨床的な使い方はできないようだ。(外部)

(4) 代表研究者は研究マネージャーとしては良くやったと思う。日本側は得意とする基礎に集中し、臨床の足りない部分を患者の多いカナダ側でやるという相補的組合せは合理的だ。国際共同研究は相当な努力がないとうまく行かないが、向こう側から感謝されるほどの協力関係になったのは立派なことだといってよい。日本からの研究費が生きたということだろう。(外部)

(5) こちらで考える以上に、カナダ側のこのテーマにかける熱意は高かった。Leader (Dr. Korneluk) と Co-Leader (Dr. MacKenzie) が夫々基礎と臨床を分担して、互いに相補的な役割を果たしていた。直属の病院や国内組織を動員して、患者や小児の組織、血液など臨床サンプルを提供してくれた。(内部)

(6) ALS2 は、症例の多い ALS1 と違って実際には日本には症例が少ない。チュニジアにある特異な家系からサンプルを得て解析したものである。その意味では、日本の難病治療に直接貢献するものではなかった。また、NAIP も大きな成果であるが、ヒトでの発現レベルは低く、アポトーシスが神経疾患で果たしている役割についてはわからないことが多く、その評価はまだ固まっていない。(外部)

(7) 産業界から見ると、Drug-like な候補化合物があるのは魅力だ。ベンチャーへ出資をする VC 側は、高度な専門家を配置して将来性の厳密な評価をする。彼らの出資が得られていることは高い評価を意味する。特許を出しているスクリーニング系が有用であれば、大手製薬会社はハイスループットを用いて、数万の化合物はすぐにもかけられる。ALS や MS についても同様なことがいえる。(外部)

---

<sup>15</sup> プロジェクト内の研究者

## 8. 創造科学技術推進事業に関する意見

### 8.1. 事業の意義

(1) ERATOとICORP共通にいえることであるが、JSTは各テーマの研究目標や成果の社会への伝え方がイマイチである。自分は臨床の場では患者、即ち素人とつきあっているが、如何にわかりやすく伝えるかに心を砕いている。JSTも多額の費用をつかって研究するからには、もっと社会一般への啓蒙やその理解を得ることが必要であろう。(外部)

### 8.2. 仕組み、運営面に関する提言

(1) ICORPの仕組みは分かりやすく研究はやりやすかった。予算も潤沢であった。海外留学の機会も有意義であった。ただ、今回、ICORPにはERATOのように技術参事がいなくて、グループリーダーの役割もやや弱かった。重要な時期に2名のグループリーダーが留学で不在になったことも、研究員への指導が不足する結果となった。(内部)

(2) プロジェクトで中間評価があったが、評価委員の発言やコメントが的外れで、事前の勉強をしていない。評価委員の資格がないと言わざるを得ないような例もある。(代表研究者)

(3) 米国では秘密保持契約まで結んで、内容について事前に詳細に検討し、評価をしている。成果の盗用などの問題もあり、機密保持は日本でも必要ではないか。(代表研究者)

(4) 本プロジェクトのカナダ側には、予算管理運営や、知的財産の申請、情報整理などができる専門家がいて、殆どのことをこなしていた。日本側にはそのような人はおらず、これはプロジェクトを動かす場合は必要なことである。(内部)

### 8.3. その他

特になし。

## 9. アンケート調査結果

下記の3項目について、取材先を対象にアンケートを実施した。何れの設問についても概ね肯定的な見解が寄せられた。

## 9.1. 当該分野の研究水準・技術水準への寄与

設問1:本プロジェクトは当該分野の研究水準・技術水準の変化に大きく寄与したと思われませんか？

表2 設問1に対するアンケート結果

回答	外部(外部有識者)	内部(プロジェクト関係者)	合計
1. 大いに寄与した	0	1	1
2. 寄与した	3	4	7
3. あまり寄与していない	0	0	0
4. 寄与していない	0	0	0
評価(回答1を3として)	2.00	2.20	2.13

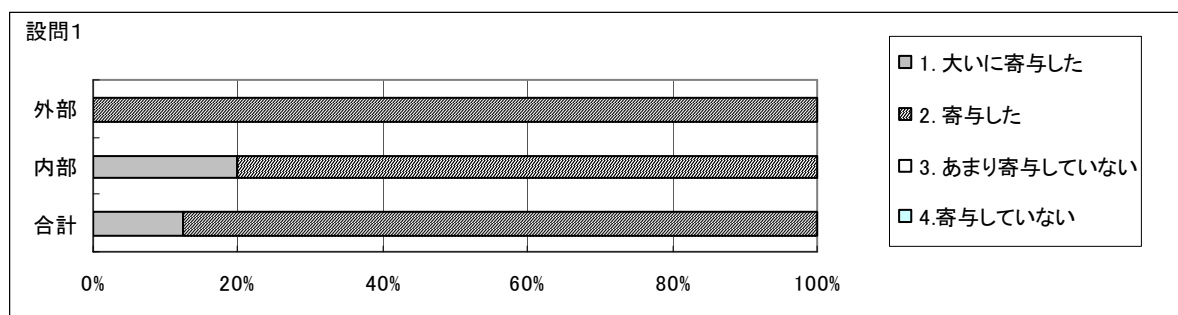


図4 設問1に対するアンケート結果

## 9.2. 新たな科学・技術分野の開拓

設問2:本プロジェクトによって新たな科学・技術分野を切り開いたと考えられますか？

表3 設問2に対するアンケート結果

回答	外部(外部有識者)	内部(プロジェクト関係者)	合計
1. 切り開いた	0	1	1
2. 切り開きつつある	3	4	7
3. きっかけにはなった	0	0	0
4. 切り開いていない	0	0	0
評価(回答1を3として)	2.00	2.20	2.13

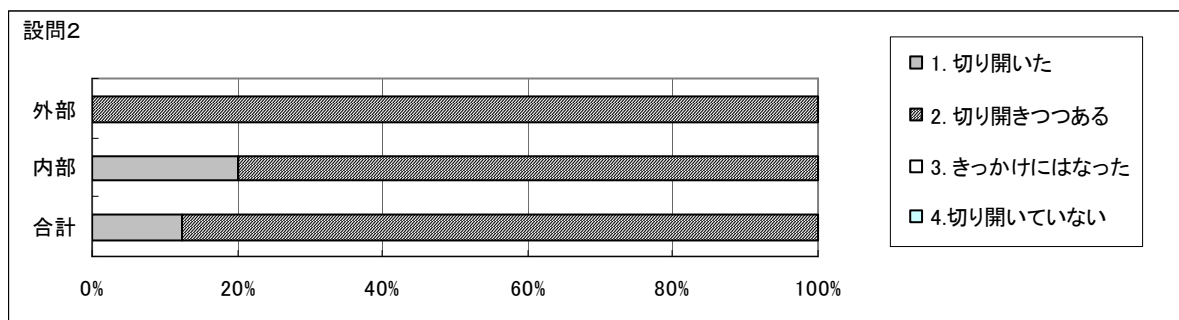


図5 設問2に対するアンケート結果

### 9.3. ICORP プロジェクトを経ての、代表研究者に対する評価の変化

設問3: プロジェクトを経て統括責任者に対する評価に変化はありましたか？

表4 設問3に対するアンケート結果

回答	外部(外部有識者)	内部(プロジェクト関係者)	合計
1. 評価は著しく高くなった	2	2	4
2. 評価はかなり高くなった	0	1	1
3. 大きな評価の向上は見られない	1	2	3
4. 評価が下がった	0	0	0
評価(回答1を3として)	2.33	2.00	2.13

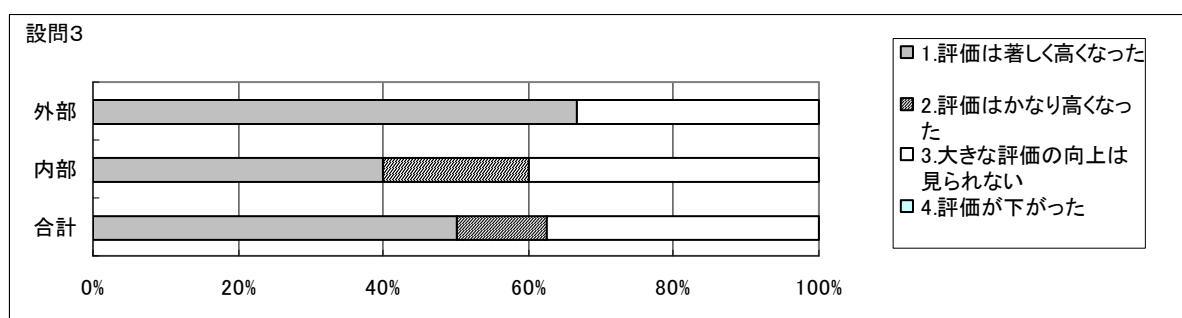


図6 設問3に対するアンケート結果

## 10. 出典

### 10.1. 参考資料(論文リスト、公開特許リストなど)

参考資料1. 論文リスト(プロジェクトから、及び終了後の関係論文)

No	書誌事項	被引用 件数
1	Okada Y, Sakai H, Kohiki E, Suga E, Yanagisawa Y, Tanaka K, Hadano S, Osuga H, Ikeda JE., "A dopamine D4 receptor antagonist attenuates ischemia-induced neuronal cell damage via upregulation of neuronal apoptosis inhibitory protein", JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM 25 (7): 794-806 JUL 2005	0
2	Hadano S, Otomo A, Suzuki-Utsunomiya K, Kunita R, Yanagisawa Y, Showguchi-Miyata J, Mizumura H, Ikeda JE., "ALS2CL, the novel protein highly homologous to the carboxy-terminal half of ALS2, binds to Rab5 and modulates endosome dynamics ", FEBS LETTERS 575 (1-3): 64-70 SEP 24 2004	1
3	Kunita R, Otomo A, Mizumura H, Suzuki K, Showguchi-Miyata J, Yanagisawa Y, Hadano S, Ikeda JE., "Homo-oligomerization of ALS2 through its unique carboxyl-terminal regions is essential for the ALS2-associated Rab5 guanine nucleotide exchange activity and its regulatory function on endosome trafficking", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 279 (37): 38626-38635 SEP 10 2004	5
4	Storbeck CJ, Drmanic S, Daniel K, Waring JD, Jirik FR, Parry DJ, Ahmed N, Sabourin LA, Ikeda JE, Korneluk RG., "Inhibition of myogenesis in transgenic mice expressing the human DMPK 3'-UTR ", HUMAN MOLECULAR GENETICS 13 (6): 589-600 MAR 15 2004	3
5	Tanaka K, Showguchi-Miyata J, Miyamoto N, Ikeda JE., "Novel nuclear shuttle proteins, HDBP1 and HDBP2, bind to neuronal cell-specific cis-regulatory element in the promoter for the human Huntington's disease gene ", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 279 (8): 7275-7286 FEB 20 2004	1
6	Nagano I, Murakami T, Shiote M, Manabe Y, Hadano S, Yanagisawa Y, Ikeda JE, Abe K., "Single-nucleotide polymorphisms in uncoding regions of ALS2 gene of Japanese patients with autosomal-recessive amyotrophic lateral sclerosis ", NEUROLOGICAL RESEARCH 25 (5): 505-509 JUL 2003	1
7	Otomo A, Hadano S, Okada T, Mizumura H, Kunita R, Nishijima H, Showguchi-Miyata J, Yanagisawa Y, Kohiki E, Suga E, Yasuda M, Osuga H, Nishimoto T, Narumiya S, Ikeda JE., "ALS2, a novel guanine nucleotide exchange factor for the small GTPase Rab5, is implicated in endosomal dynamics ", HUMAN MOLECULAR GENETICS 12 (14): 1671-1687 JUL 15 2003	20
8	Singaraja RR, Hadano S, Metzler M, Givan S, Wellington CL, Warby S, Yanai A, Gutekunst CA, Leavitt BR, Yi H, Fichter K, Gan L, McCutcheon K, Chopra V, Michel J, Hersch SM, Ikeda JE, Hayden MR., "HIP14, a novel ankyrin domain-containing protein, links huntingtin to intracellular trafficking and endocytosis ", HUMAN MOLECULAR GENETICS 11 (23): 2815-2828 NOV 1 2002	34
9	Kunita R, Otomo A, Ikeda JE, "Identification and characterization of novel members of the CREG family, putative secreted glycoproteins expressed specifically in brain ", GENOMICS 80 (5): 456-460 NOV 2002	3
10	Okada T, Gondo Y, Goto J, Kanazawa I, Hadano S, Ikeda JE., "Unstable transmission of the RS447 human megasatellite tandem repetitive sequence that contains the USP17 deubiquitinating enzyme gene ", HUMAN GENETICS 110 (4): 302-313 APR 2002	7
11	Xu M, Okada T, Sakai H, Miyamoto N, Yanagisawa Y, MacKenzie AE, Hadano S, Ikeda JE., "Functional human NAIP promoter transcription regulatory elements for the NAIP and Psi NAIP genes ", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-GENE STRUCTURE AND EXPRESSION 1574 (1): 35-50 FEB 20 2002	4
12	Wang FH, Corbett D, Osuga H, Osuga S, Ikeda JE, Slack RS, Hogan MJ, Hakim AM, Park DS., "Inhibition of cyclin-dependent kinases improves CA1 neuronal survival and behavioral performance after global ischemia in the rat", JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM 22 (2): 171-182 FEB 2002	22
13	Uchida M, Shimatsu Y, Onoe K, Matsuyama N, Niki R, Ikeda JE, Imai H., "Production of transgenic miniature pigs by pronuclear microinjection ", TRANSGENIC RESEARCH 10 (6): 577-582 DEC 2001	4
14	Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, Miyamoto N, Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz DA, Kwiatkowski T, Hosler BA, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown RH Jr, Scherer SW, Rouleau GA, Hayden MR, Ikeda JE., "A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2 ", NATURE GENETICS 29 (2): 166-173 OCT 2001	121



15	Hadano S, Yanagisawa Y, Skaug J, Fichter K, Nasir J, Martindale D, Koop BF, Scherer SW, Nicholson DW, Rouleau GA, Ikeda J, Hayden MR., "Cloning and characterization of three novel genes, ALS2CR1, ALS2CR2, and ALS2CR3, in the juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS2) critical region at chromosome 2q33-q34: Candidate genes for ALS2 ", GENOMICS 71 (2): 200-213 JAN 15 2001	18
16	Xu M, Okada T, Miyamoto N, et al., "Promoters of the human neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) gene and the isoform NAIP gene (psi-naip). ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 67 (4): 1001 Suppl. 2 OCT 2000	0
17	Tanaka K, Shouguchi-Miyata J, Ikeda JE, "Identification of candidate trans-acting genetic modifiers that bind to the vicinity of CAG repeat in HD. ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 67 (4): 2048 Suppl. 2 OCT 2000	0
18	Hadano S, Yanagisawa Y, Skaug J, et al., "Identification of 20 full-length transcripts in the juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS2) critical region at chromosome 2q33-q34: Candidate genes for ALS2. ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 67 (4): 2062 Suppl. 2 OCT 2000	0
19	Matsuyama N, Hadano S, Onoe K, Osuga H, Showguchi-Miyata J, Gondo Y, Ikeda JE, "Identification and characterization of the miniature pig Huntington's disease gene homolog: Evidence for conservation and polymorphism in the CAG triplet repeat ", GENOMICS 69 (1): 72-85 OCT 1 2000	2
20	Saitoh Y, Miyamoto N, Okada T, Gondo Y, Showguchi-Miyata J, Hadano S, Ikeda JE., "The RS447 human megasatellite tandem repetitive sequence encodes a novel deubiquitinating enzyme with a functional promoter ", GENOMICS 67 (3): 291-300 AUG 1 2000	9
21	Hadano S, Nichol N, Fichter K, et al., "A transcript map of the ALS2 candidate locus on human chromosome 2q33-q34, and exclusion of usurpin, caspase-10, and caspase-8 as candidate genes for ALS2. ALS2. ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 65 (4): 1682 Suppl. S OCT 1999	0
22	Yamamoto K, Sakai H, Hadano S, Gondo Y, Ikeda JE., "Identification of two distinct transcripts for the neuronal apoptosis inhibitory protein gene ", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 264 (3): 998-1006 NOV 2 1999	5
23	Matsumoto K, Nakayama T, Sakai H, Tanemura K, Osuga H, Sato E, Ikeda JE., "Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) may enhance the survival of granulosa cells thus indirectly affecting oocyte survival ", MOLECULAR REPRODUCTION AND DEVELOPMENT 54 (2): 103-111 OCT 1999	11
24	Hadano S, Nasir J, Nichol K, Rasper DM, Vaillancourt JP, Sherer SW, Beatty BG, Ikeda JE, Nicholson DW, Hayden MR., "Genomic organization of the human caspase-9 gene on Chromosome 1p36.1-p36.3 ", MAMMALIAN GENOME 10 (7): 757-760 JUL 1999	5
25	Hadano S, Nichol K, Brinkman RR, Nasir J, Martindale D, Koop BF, Nicholson DW, Scherer SW, Ikeda JE, Hayden MR., "A yeast artificial chromosome-based physical map of the juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS2) critical region on human chromosome 2q33-q34 ", GENOMICS 55 (1): 106-112 JAN 1 1999	11
26	Gondo Y, Okada T, Matsuyama N, Saitoh Y, Yanagisawa Y, Ikeda JE., "Human megasatellite DNA RS447: Copy-number polymorphisms and interspecies conservation ", GENOMICS 54 (1): 39-49 NOV 15 1998	11
27	Tomiyasu H, Yoshii F, Ohnuki Y, Ikeda JE, Shinohara Y., "The brainstem and thalamic lesions in dentatorubral-pallidoluysian atrophy: An MRI study ", NEUROLOGY 50 (6): 1887-1890 JUN 1998	2
28	Chen Q, Baird SD, Mahadevan M, Besner-Johnston A, Farahani R, Xuan J, Kang X, Lefebvre C, Ikeda JE, Korneluk RG, MacKenzie AE., "Sequence of a 131-kb region of 5q13.1 containing the spinal muscular atrophy candidate genes SMN and NAIP ", GENOMICS 48 (1): 121-127 FEB 15 1998	38
29	Sakai H, Osuga H, Matsumoto K, et al., "Suppression of neuronal cell death by neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) associated with spinal muscular atrophy. ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 61 (4): 1048 Suppl. S OCT 1997	0
30	Saitoh Y, Okada T, Gondo Y, et al., "Expression and functional analysis of the RS447 tandem repetitive sequence on human chromosome 4p15. ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 61 (4): 1047 Suppl. S OCT 1997	0
31	Gondo Y, Okada T, Hadano S, et al., "Analysis of genetic instabilities of RS447 megasatellite DNA region in human 4p15. ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 61 (4): 2287 Suppl. S OCT 1997	0
32	Saitoh Y, Ikeda JE, "Chromosome microdissection and microcloning ", CHROMOSOME RESEARCH 5 (2): 77-80 APR 1997	3
33	Ogawa A, Solovei I, Hutchison N, Saitoh Y, Ikeda JE, Macgregor H, Mizuno S., "Molecular characterization and cytological mapping of a non-repetitive DNA sequence region from the W chromosome of chicken and its use as a universal probe for sexing Carinatae birds ", CHROMOSOME RESEARCH 5 (2): 93-101 APR 1997	43

34	Xu DG, Crocker SJ, Doucet JP, St-Jean M, Tamai K, Hakim AM, Ikeda JE, Liston P, Thompson CS, Korneluk RG, MacKenzie A, Robertson GS., "Elevation of neuronal expression of NAIP reduces ischemic damage in the rat hippocampus ", NATURE MEDICINE 3 (9): 997-1004 SEP 1997	157
35	Kogi M, Fukushige S, Lefevre C, Hadano S, Ikeda JE., "A novel tandem repeat sequence located on human chromosome 4p: Isolation and characterization ", GENOMICS 42 (2): 278-283 JUN 1 1997	13
36	Rajcan-Separovic E, Mahadevan MS, Lefebvre C, Besner-Johnston A, Ikeda JE, Korneluk RG, MacKenzie A., "FISH detection of chromosome polymorphism and deletions in the spinal muscular atrophy (SMA) region of 5q13 ", CYTOGENETICS AND CELL GENETICS 75 (4): 243-247 1996	10
37	Kurooka H, Kato K, Minoguchi S, Takahashi Y, Ikeda J, Habu S, Osawa N, Buchberg AM, Moriwaki K, Shisa H, Honjo T., "Cloning and characterization of the nucleoredoxin gene that encodes a novel nuclear protein related to thioredoxin ", GENOMICS 39 (3): 331-339 FEB 1 1997	38
38	Hori T, Suzuki Y, Solovei I, Saitoh Y, Hutchison N, Ikeda JE, Macgregor H, Mizuno S., "Characterization of DNA sequences constituting the terminal heterochromatin of the chicken Z chromosome ", CHROMOSOME RESEARCH 4 (6): 411-426 SEP 1996	28
39	Yokoi H, Shimizu Y, Anazawa H, Lefebvre CA, Korneluk RG, Ikeda JE., "The structure and complete nucleotide sequence of the human cyclophilin 40 (PPID) gene ", GENOMICS 35 (3): 448-455 AUG 1 1996	11
40	Waring JD, Haq R, Tamai K, Sabourin LA, Ikeda JE, Korneluk RG., "Investigation of myotonic dystrophy kinase isoform translocation and membrane association ", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 271 (25): 15187-15193 JUN 21 1996	22
41	Yokoi H, Kondo H, Furuya A, Hanai N, Ikeda JE, Anazawa H., "Characterization of cyclophilin 40: Highly conserved protein that directly associates with Hsp90 ", BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 19 (4): 506-511 APR 1996	2
42	ROY N, TAMAI K, STAINES W, et al., "THE SPINAL MUSCULAR-ATROPHY CANDIDATE GENE, NEURONAL APOPTOSIS INHIBITORY PROTEIN - TISSUE LOCALIZATION AND PRELIMINARY FUNCTIONAL-ANALYSIS ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 57 (4): 143-143 Suppl. S OCT 1995	0
43	SEPAROVIC E, MAHADEVAN MS, LEFEBVRE C, et al., "INTERPHASE FISH ANALYSIS OF THE SMA (SPINAL MUSCULAR-ATROPHY) CANDIDATE NAIP (NEURONAL APOPTOSIS INHIBITORY PROTEIN) AND SMN (SURVIVAL MOTOR-NEURON) GENE CONTAINING REGION OF 5Q13.1 ", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 57 (4): 707-707 Suppl. S OCT 1995	0
44	Yaraghi Z, McLean MD, Roy N, Surh L, Ikeda JE, Korneluk RG, MacKenzie A., "A RECOMBINATION EVENT OCCURRING WITHIN 2 COMPLEX 5Q13.1 MICROSATELLITE REPEAT POLYMORPHISMS SUGGESTS A TELOMERIC MAPPING OF SPINAL MUSCULAR-ATROPHY ", HUMAN GENETICS 96 (3): 330-334 SEP 1995	3
45	Rajcan-Separovic E, Wang HS, Speevak MD, Janes L, Korneluk RG, Wakasa K, Ikeda JE., "IDENTIFICATION OF THE ORIGIN OF DOUBLE MINUTES IN NORMAL HUMAN-CELLS BY LASER-BASED CHROMOSOME MICRODISSECTION APPROACH ", HUMAN GENETICS 96 (1): 39-43 JUL 1995	4
46	Whiting EJ, Waring JD, Tamai K, Somerville MJ, Hincke M, Staines WA, Ikeda JE, Korneluk RG., "CHARACTERIZATION OF MYOTONIC-DYSTROPHY KINASE (DMK) PROTEIN IN HUMAN AND RODENT MUSCLE AND CENTRAL NERVOUS-TISSUE ", HUMAN MOLECULAR GENETICS 4 (6): 1063-1072 JUN 1995	50
47	KORNELUK RG, MAHADEVAN MS, ROY N, et al., "CLONING OF A STRONG CANDIDATE GENE FOR SPINAL MUSCULAR-ATROPHY (SMA) WITH HOMOLOGY TO BACULOVIRUS PROTEINS THAT INHIBIT APOPTOSIS ", JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY : 99-99 Suppl. 21B APR 2 1995	0
48	Roy N, McLean MD, Besner-Johnston A, Lefebvre C, Salih M, Carpten JD, Burghes AH, Yaraghi Z, Ikeda JE, Korneluk RG, et al., "REFINED PHYSICAL MAP OF THE SPINAL MUSCULAR-ATROPHY GENE (SMA) REGION AT 5Q13 BASED ON YAC AND COSMID CONTIGUOUS ARRAYS ", GENOMICS 26 (3): 451-460 APR 10 1995	21
49	Mahadevan MS, Korneluk RG, Roy N, MacKenzie A, Ikeda J., "SMA GENES - DELETED AND DUPLICATED ", NATURE GENETICS 9 (2): 112-113 FEB 1995	11
50	Roy N, Mahadevan MS, McLean M, Shutler G, Yaraghi Z, Farahani R, Baird S, Besner-Johnston A, Lefebvre C, Kang X, et al., "THE GENE FOR NEURONAL APOPTOSIS INHIBITORY PROTEIN IS PARTIALLY DELETED IN INDIVIDUALS WITH SPINAL MUSCULAR-ATROPHY ", CELL 80 (1): 167-178 JAN 13 1995	591
51	Kurooka H, Kato K, Minoguchi S, Takahashi Y, Ikeda J, Habu S, Osawa N, Buchberg AM, Moriwaki K, Shisa H, Honjo T., "Cloning and characterization of the nucleoredoxin gene that encodes a novel nuclear protein related to thioredoxin ", GENOMICS 39 (3): 331-339 FEB 1 1997	38
52	Osuga S, Hakim AM, Osuga H, Hogan MJ. , "In vivo uptake of [3H]nimodipine into brain during cortical spreading depression.", J Cereb Blood Flow Metab. 1997 May;17(5):586-90.	6

53	Rasper DM, Vaillancourt JP, Hadano S, Houtzager VM, Seiden I, Keen SL, Tawa P, Xanthoudakis S, Nasir J, Martindale D, Koop BF, Peterson EP, Thornberry NA, Huang J, MacPherson DP, Black SC, Hornung F, Lenardo MJ, Hayden MR, Roy S, Nicholson DW. , "Cell death attenuation by 'Usurpin', a mammalian DED-caspase homologue that precludes caspase-8 recruitment and activation by the CD-95 (Fas, APO-1) receptor complex.", <i>Cell Death Differ.</i> 1998 Apr;5(4):271-88. 1998	170
54	P. Liston, N. Roy, K. Tamai, C. Lefebvre, S. Baird, G. Cherton-Horvat, R. Farahani, M. Mclean, JE. Ikeda, A. MacKenzie, RG. Korneluk., "Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. ", <i>Nature</i> 379, 349-353. 1996	553
55	H. Osuga, S. Osuga, F. Wang, R. Fetni, MJ. Hogan, RS. Slack, AM. Hakim, JE. Ikeda, DS. Park , "Cyclin-dependent kinases as a therapeutic target for stroke", <i>PNAS.</i> 97 (18), 10254-10259. 2000	134

参考資料2. 特許リスト

No.	公開番号	発明の名称	発明者氏名	出願人(持分)	出願日	審査請求日	特許番号
1	2004-123562 (WO2004028540)	神経細胞死抑制作用を有する化合物を用いた医薬	池田 穰衛 岡田 義則 酒井 治美 大須賀 等	科学技術振興事業団 池田 穰衛 東洋紡績株式会社	02/09/30	有 (04/10/28)	patent family 6件
2	2003-259871	脳特異的発現を示す分泌タンパク質CREG2とその利用	池田 穰衛 國田 竜太	科学技術振興機構	02/03/07	有	
3	2001-218539	NAIPトランスジェニック動物	池田 穰衛 酒井治美 権藤洋一	科学技術振興事業団 酒井治美	00/02/09	未請求	
4	2001-128680	ヒト脱コビキチン化酵素	池田穰衛 齊藤靖史	科学技術振興事業団	99/11/02	未請求	
5	2001-046064	遺伝子の発現調節配列	池田穰衛 徐 明	科学技術振興事業団	99/08/03	未請求	
6	2000-316420	トランスジェニックミニブタ	内田 昌樹 島津 美樹 今井 裕 松山 徳子 尾上 久一郎 池田 穰衛	(株) エス・エル・エー研究所	99/05/14	有	
7	2000-125861 (WO0024889)	ヒト・アポトーシス抑制蛋白質NAIPに対するモノクローナル抗体と、NAIPの検定方法	池田 穰衛 酒井 治美	科学技術振興事業団 酒井 治美	98/10/26	有	US6982322 (米国のみで成立) patent family 6件中1件成立
8	平 11-116599	アポトーシス抑制蛋白質とこの蛋白質をコードする遺伝子およびそのcDNA	池田 穰衛 山本 賢司	科学技術振興事業団	97/10/14	未請求	US6617429 (米国のみ成立) patent family 4件中1件成立
9	平 11-113444	超過排卵動物と超過排卵方法	池田 穰衛 松本 和也 酒井 治美 大須賀 等	科学技術振興事業団 酒井 治美	97/10/14	未請求	
10	平 08-112100	染色体診断方法	池田 穰衛 ロバート ジー コーネラック エビッツァ ラ ジカン-セパ ロビック	新技術事業団	94/10/17	未請求	
11	2005-525079	ALS2遺伝子と筋萎縮性側索硬化症2型	秦野 伸二 池田 穰衛 マイケル アール・ハイデン	科学技術振興機構 ザ ユニバーシティ オブ ブリティッシュ コロンビア	02/02/12	有	
12	特表平 10-509305	神経細胞アポト	アレックス イ	ザ ユニバー	94/12/19	有	US6429011

	(WO9612016)	ーシスの抑制タンパクとその遺伝子配列、並びに脊髄性筋萎縮症の原因となる当該遺伝子の突然変異	ー. マッケンジー ロバート ジー. ー. コーネルク マニ エス. マ ハデバン ミカエル マク リーン ナタリエ ロイ 池田 穰衛	シティー オブ オタワ 新技術事業 団			EP0787186 patent family 10 件中 2 件成 立
13	特表2005-525079 (WO02072822)	ALS2遺伝子と筋萎縮性側索硬化症2型	池田 穰衛 秦野 伸二 マイケル ハイ デン	科学技術振 興事業団 ザ ユニバー シティ オブ ブリティッシ ュ コロンビア	01/04/16	未請求	Patent family 6件
14	WO2003/044197	ハンチントン病 遺伝子転写因 子	池田 穰衛 田中 一則	科学技術振 興機構	2001/11/21	有	patent family 4件