

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に
基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
研究課題「ポリグルタミン病の包括的治療法
の開発」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：貫名 信行
((独)理化学研究所
視床発生研究チーム、
客員主管研究員／
順天堂大学大学院医学研究科、
客員教授)

§ 1 研究実施の概要

(1)実施概要

本研究では神経難病のポリグルタミン(PolyQ)病についてその病態カスケード、すなわち、病因遺伝子産物のミスフォールディング、凝集からその下流で起こる細胞機能障害までを治療ターゲットとし、これらを抑制する方向性の治療とともに、病態カスケードを制御する生体の持つ蛋白質の品質管理、分解過程を利用する治療の実現を目指し、多面的・包括的な治療開発を推進することを目的とした。本研究による成果を以下にまとめる。

- (1) 異常蛋白質分解制御によるポリグルタミン病発症遅延効果のある化合物の同定とその分子標的の同定(貫名グループ): Dehydrocorydaline, IP3R inhibitor などの抗凝集形成効果のある化合物を見出し、その標的に IP3R 関連分子があることを見出した。選択的オートファジーが p62 の S403 リン酸化により制御されていることを見出し、このリン酸化にポリグルタミン凝集分解促進効果があることを示した。
- (2) 抗ポリグルタミン凝集効果をもつ化合物を同定・開発(永井グループ): 凝集阻害効果のある化合物スクリーニングによって人での安全性が示されている QAI1 を見出し、マウスレベルでの効果を見出し、臨床試験を準備している。
- (3) 凝集阻害と分解の促進とを連動するような治療法の開発(貫名・永井・勝野グループ): 伸長ポリグルタミン結合ペプチドとシャペロン結合ペプチドの融合ペプチドを発現する遺伝子治療を開発した。この治療法はシャペロン介在性オートファジー(CMA)による異常ポリグルタミン分解促進効果があり、マウスレベルでの効果を示した(貫名・永井)。また分子シャペロン Hsp70、Hsp40 について、エクソソーム経路を介して細胞外に分泌され、周辺の細胞に取り込まれて non-cell autonomous なシャペロン活性を発揮することを見出した(永井)。SBMA モデルマウスにおいて、HSF-1 の発現を誘導することで神経変性を抑制できることを明らかにした(勝野)。
- (4) 病態カスケードの転写障害、DNA 損傷修復障害をターゲットとした治療開発(岡澤・勝野・貫名グループ): DNA 損傷修復蛋白質 Ku70 の補充療法の有効性をマウスレベルで示した。Ku70 とハンチンチンとの結合阻害作用を持つ低分子化合物のスクリーニングでは3次スクリーニングを経て12個の候補化合物を同定した。上位からマウスモデルでの検討を行っており、いくつかの有意な効果を得つつある。複数のポリグルタミン病蛋白質が共通して結合するターゲット蛋白質として、HMGB1, PQBP1, TERA/VCP/p97 を同定している。この中で、HMGB1 はダブルトランスジェニックマウスでの効果とウイルスベクター投与による顕著な効果を認めている(岡澤)。SBMA における CGRP1 カスケードや miR-196a を制御する治療法の開発に成功した(勝野)。ポリグルタミン凝集結合転写因子 NF-YA の機能として小胞体・核膜の品質管理を行っていることを見出した(貫名)。
- (5) 遺伝子治療の基盤としての組織特異的遺伝子導入システムの開発(岡澤グループ): レンチウイルスの使用は発現に問題があったが、AAV に切り替え SCA1 モデルマウスである Atxn1-82Q-KI マウスの治療を行い効果を認めた。
- (6) ポリグルタミン共通のバイオマーカーの開発(勝野グループ): 尿中 8-OHdG 高値および血清クレアチン低値が SBMA のバイオマーカーであることを明らかにした。クレアチンを用いた SBMA 治療を開始した。
- (7) 新しいモデル動物の開発(永井グループ): ヒト患者の遺伝子異常を忠実に再現した SCA3 モデルノックインマウス SCA3-Q144-KI の樹立に成功した。さらに、我が国発の遺伝子改変技術を駆使して、世界初の霊長類モデルとなる SCA3 モデルトランスジェニックマウスの作製に成功し、神経症状、小脳プルキンエ細胞の変性・脱落、ポリグルタミン凝集体などを明らかにした。
- (8) 新たな解剖学的事実の同定: ハンチントン病において発現異常を認めるナトリウムチャンネル β 4 サブユニットの解析から線条体投射線維が無髄線維からなることを同定した。このことは無髄線維特異的電気刺激、薬物作用による大脳基底核疾患治療につな

がる可能性がある。

以上ポリグルタミン病の異なる病態を一層明らかにし、その制御方法を凝集、分解、病態カスケードのレベルで見出した。また新たなモデル動物も開発され、治療開発を促進する可能性がでてきた。さらに一部の成果は臨床治験につながりつつある。

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. p62S403 リン酸化による選択的オートファジーの制御機構の解明

概要: 選択的オートファジーはユビキチン化蛋白質を選択的にオートファジー系で分解するシステムである。p62 の S403 のリン酸化によってユビキチン化蛋白質との結合が強まり、その分解が促進されることを見出し、異常ポリグルタミンの分解促進も起こることを示し、この系が治療標的となり得ることを示した(Mol Cell 2011: 同誌の Best of Ubiquitin2011 の一つに選ばれた)。また S403 リン酸化 p62 特異モノクローン抗体をオートファジーマーカーとして商品化した。

2. 内因性マイクロ RNA を用いたポリグルタミン病の治療法開発

概要: SBMA モデルマウス脊髄で発現が亢進しているマイクロ RNA として miR-196a を同定した。アデノ随伴ウイルスベクターを用いて miR-196a をマウスに投与すると、AR の mRNA を安定化させる CUGBP2, Elav-like family member 2 (CELF2) の発現抑制を介して AR の mRNA の分解を促進し、運動ニューロン変性を抑止することが示された(Nat Med. 2012)。

3. ポリグルタミン病蛋白質の共通病態を担う分子 TERA/VCP/p97 の同定

概要: ハンチンチン、アタキシン1、アタキシン7、アンドロジェン受容体など4種類の疾患蛋白質に、ポリグルタミン配列特異的に結合を示す TERA/VCP/p97 を同定した。疾患蛋白質との結合により、TERA/VCP/p97 の細胞内機能が阻害されていた。特に、核内部において変異型ハンチンチン、変異型アタキシン1の存在下では、TERA/VCP/p97 の DNA 損傷部位への集積が遅れて、DNA 損傷修復不全につながっていることが示された(Nat Commun 2013)。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いた遺伝子治療法の開発

概要: AAV によってポリグルタミン結合ペプチド QBP1 とシャペロン結合ペプチドを融合したペプチドを HD (ハンチントン病) モデルマウス脳に発現することにより、シャペロン介在性オートファジーによって異常ポリグルタミンを分解促進し、治療効果があることを示した (Nat Biotech2010)。脳移行性の強い AAV による miRNA 導入による SBMA モデルマウスの治療 (Nat Med. 2012)、SCA1 への HMGB1 補充療法などで効果を認めた。

2. ポリグルタミン病化合物治療法の開発

概要: SBMA において伸長ポリグルタミン-アンドロゲン受容体 (AR) が calcitonin/calcitonin gene-related polypeptide (CGRP1) の発現を増加させ、JNK シグナルを活性化すること、これによる細胞毒性が JNK シグナル阻害効果のある naratriptan によって抑制され、新たな治療標的であることを示した (Minamiyama et al., Nat Med. 2012)。

3. 新たなモデル動物の開発

概要: 我が国発の遺伝子改変技術を駆使して、世界初の霊長類モデルとなるポリグルタミン病トランスジェニックマーモセットモデルの作製を試みた。SCA3 の原因遺伝子変異 ataxin-3-Q120 が導入されたトランスジェニックマーモセット3頭にて、活動量低下、筋力低下など神経症状、小脳プルキンエ細胞や脊髄運動ニューロンの変性・脱落、ポリグルタミン凝集体の形成が明らかになった。本霊長類モデルは神経ネットワーク病態の解明や治療薬候補のより精度の高い前臨床評価に大きく貢献することが期待される。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「貫名信行」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
貫名 信行	独立行政法人理化学研究所 順天堂大学	客員主幹研究員 客員教授	H21.10～
GOSWAMI Anand	独立行政法人理化学研究所	訪問研究員	H21.10～
黒澤 大	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～
山田 みず樹	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H25.1
戸崎 麻子	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H25.3
鷺頭 知花	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H25.3
松本 弦	独立行政法人理化学研究所	研究員	H21.10～H26.8
紀 嘉浩	独立行政法人理化学研究所	研究員	H21.10～H25.12
奥野 弥佐子	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H23.3
関口 健志	独立行政法人理化学研究所	ジュニアリサーチ アソシエイト	H21.10～H22.3
山中 智行	独立行政法人理化学研究所	研究員	H21.10～
宮崎 晴子	独立行政法人理化学研究所	研究員	H21.10～
伊野部 智由	独立行政法人理化学研究所	研究員	H21.10～H23.3
和田 浩司	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H22.3
金子 貢巳	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H22.3
林崎 誠二	独立行政法人理化学研究所	人材派遣	H23.9～11
宮本 潔子	独立行政法人理化学研究所	人材派遣	H24.4～H25.3
齊藤 知美	独立行政法人理化学研究所	人材派遣	H24.4～H25.1
鈴木 瑞穂	独立行政法人理化学研究所	人材派遣	H24.4～H24.12
谷口 晴美	独立行政法人理化学研究所	テクニカルスタッフ	H25.4～

研究項目

異常蛋白質分解制御による治療法開発

- ・ 天然物由来抗ポリグルタミン病薬の解析とその分子標的の同定
- ・ 他の抗ポリグルタミン病薬候補の検定
- ・ オートファジーを用いた異常蛋白質分解促進治療法開発
- ・ 分解系以外の分子標的の解析と治療法開発

② 「永井義隆」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
永井 義隆	国立精神・神経医療研究 センター	室長	H21. 10～
株田 智弘	国立精神・神経医療研究 センター	室長	H21. 10～H24. 3
畑中 悠佑	国立精神・神経医療研究 センター	流動研究員	H22. 4～H24. 3
ポピエル 明子	国立精神・神経医療研究 センター	科研費研究員	H21. 10～H25. 8
藤掛 伸宏	国立精神・神経医療研究	科研費研究員	H21. 10～

	センター		
鈴木 マリ	国立精神・神経医療研究センター	科研費研究員	H21. 10～
上山 盛夫	国立精神・神経医療研究センター	科研費研究員	H24. 4～
皆川 栄子	国立精神・神経医療研究センター	科研費研究員	H25. 8～
藤田 寛美	国立精神・神経医療研究センター	研究補佐員	H22. 7～
村上 美和子	国立精神・神経医療研究センター	事務補佐員	H23. 4～
岡田 麻里	国立精神・神経医療研究センター	研究生	H21. 10～H26. 3
斉藤 勇二	千葉大学	D 1～4	H21. 10～
山根 宏志	早稲田大学	M 1～2	H21. 10～H23. 3
藤原 悠紀	早稲田大学	M 1～2	H22. 4～H24. 3
古田 晶子	国立精神・神経医療研究センター	外来研究員	H22. 4～H23. 3

研究項目

ポリグルタミン凝集を標的とした治療法開発

- ・ ポリグルタミン鎖結合ペプチド QBP1 由来化合物アナログの設計
- ・ ポリグルタミン凝集阻害化合物のスクリーニング
- ・ 品質管理機構の活性化による治療法開発

③「岡澤均」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
岡澤 均	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授	H21. 11～
田村 拓也	東京医科歯科大学難治疾患研究所	助教	H21. 10～
小室 晃彦	東京医科歯科大学難治疾患研究所	特任助教	H21. 11～H22. 11
伊藤 日加理	東京医科歯科大学難治疾患研究所	特任助教	H21. 10～H25. 3
田島 たよ子	東京医科歯科大学難治疾患研究所	技術補佐員	H22. 4～H25. 3
田川 一彦	東京医科歯科大学難治疾患研究所	准教授	H23. 4～
吉田 千里	東京医科歯科大学難治疾患研究所	特任助教	H24. 4～
本木 和美	東京医科歯科大学難治疾患研究所	特任助教	H24. 4～H25. 3
笹邊 俊和	東京医科歯科大学難治疾患研究所	特任助教	H25. 4～H26. 3

研究項目

転写障害・DNA 損傷修復障害を標的とした治療開発

- ・ レンチウイルスベクターによる DNA 修復障害治療開発
- ・ DNA 修復蛋白質とポリグルタミン蛋白質との結合による病態の解析
- ・ DNA 修復蛋白質とポリグルタミン蛋白質との結合解析と結合阻害低分子化合物の探索
- ・ ポリグルタミン病の DNA 損傷修復に関わる新たな病態分子の解析

④「勝野雅央」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
勝野 雅央	名古屋大学大学院医学系研究科	准教授	H21.10～H27.3
南山 誠	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	客員研究者	H21.10～H25.3
近藤 直英	名古屋大学医学部附属病院	医員	H21.10～H27.3
高木 伸之介	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	客員研究者	H21.10～H25.3
松本 慎二郎	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	客員研究者	H21.10～H27.3
眞野 智生	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	客員研究者	H24.4～H26.3
須賀 徳明	名古屋大学医学部附属病院	医員	H24.4～H26.3
飯田 円	名古屋大学大学院医学系研究科	大学院生 D4	H23.4～H27.3
坂野 晴彦	名古屋大学大学院 PhD 登龍門推進室	助教	H21.10～H27.3 (H25.06より留学中)
鈴木 啓介	名古屋大学大学院医学系研究科	研究員	H23.4～H24.9
関口 香里菜	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	技術補佐員 (技術補佐員)	H24.4～H25.3
渥美 潤	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	技術補佐員	H24.4～H26.4
山本 美帆	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	技術補佐員	H25.4～H26.4
蔣 月梅	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	研究員	H26.2～H26.3

研究項目

ポリグルタミン病の病態因子を標的とした治療開発とその臨床応用

- ・ ポリグルタミン病に共通する病態因子の探索・同定
- ・ ポリグルタミン病に対するトランスレーショナルリサーチ

§ 3 研究実施内容及び成果

図1にポリグルタミン病の病態カスケードと各グループの担当項目と現段階で明らかにした内容を示す

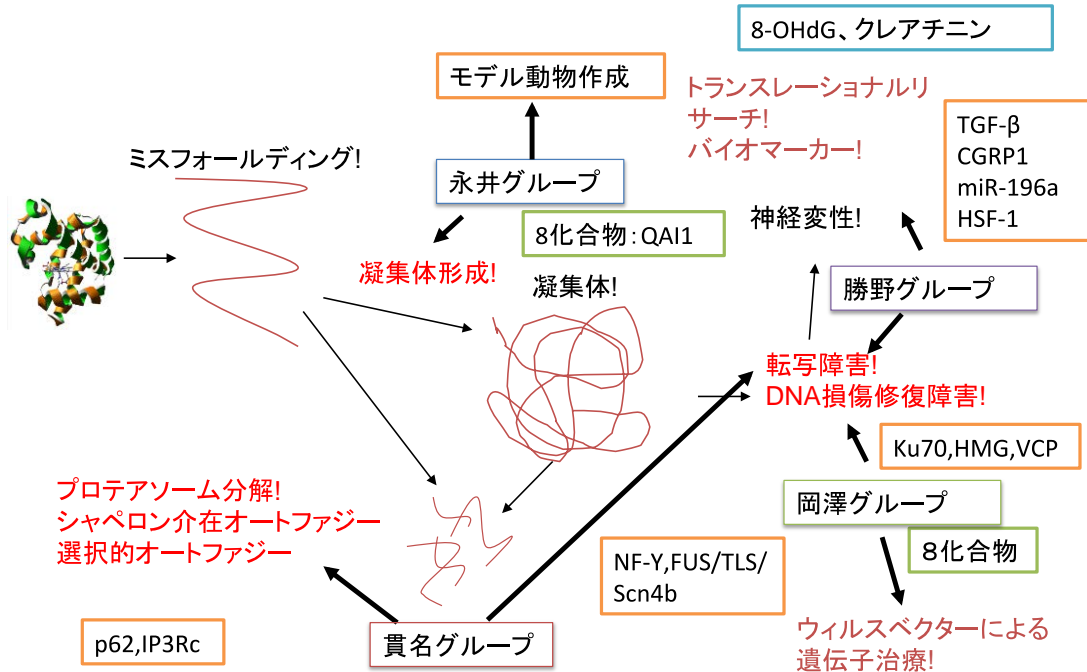


図1 病態カスケードと研究実施内容

3. 1 異常蛋白質分解制御による治療法開発(理研・順天堂大学 貫名グループ)

(1)研究実施内容及び成果

本研究項目では主としてポリグルタミン病における異常蛋白質の分解制御による治療を中心とした治療法の開発を目指した。

①貫名グループが確立したポリグルタミン凝集体形成細胞(N2a cell)による凝集体形成アッセイシステムを用いて生薬ライブラリーから効果のあるエキスを見出し、その活性成分として Dehydrocorydaline(DHC)を同定した。その作用機序を検討したところ、異常蛋白質の分解の亢進、伸長ポリグルタミンで引き起こされる細胞質 Ca レベルの異常の調整効果を見出した。そこで IP3Rからの Caリリースに影響を与える分子を介した効果を想定し、これらの作用機序に関与する分子として sigma1 受容体を同定した。

②他の抗ポリグルタミン病薬候補として IP3R 阻害薬を見出した。IP3R のノックダウンも抗凝集効果があるため、IP3R 阻害剤である 2-APB アナログについて抗凝集効果について検討し、効果のあるアナログについて報告した(Bauer et al BBRC2011)。またすでに抗凝集効果があると我々が報告した Rho kinase inhibitor, Y-27632, が IP3R の negative regulator である IRBIT の vimentin への sequestration を阻害することを見出し、①の sigma1 受容体も含めて、IP3R を介する分解系制御がポリグルタミン病の治療標的となる可能性を考えている。

③CMA は異常蛋白質をシャペロン Hsc70 によって直接ライソゾームにおいて分解するシステムであるが、永井ら(永井グループ)が開発した伸長したポリグルタミン結合ペプチド QBP1 とシャペロン Hsc70 結合ペプチドを融合したペプチドHQをAAV(アデノ随伴ウイルス)を用いて神経細胞に発現することにより、異常ポリグルタミンを in vivo で分解促進し、治療効果があることを示した(図2)。CMA が治療標的となり得ることを初めて報告した(Bauer et al Nat Biotech2010)。

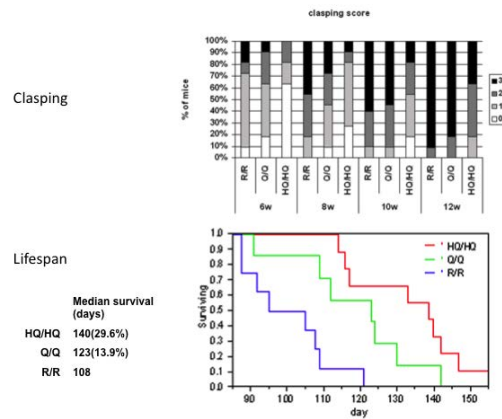


図2 HQをAAVIによって線条体に発現し、モデルマウスで寿命延長

④選択的オートファジーはユビキチン化蛋白質を選択的にオートファジー系で分解するシステムである。p62 の S403 のリン酸化によってユビキチン化蛋白質との結合が強まり、その分解が促進される(図3)ことを見出し、異常ポリグルタミンの分解促進も起こることを示し、この系が治療標的となり得ることを示した(Matumoto et al Mol Cell 2011)。また S403 リン酸化 p62 特異モノクローン抗体(図4)をオートファジーマーカーとして商品化した。

このような p62 の機能からp62 のノックアウトするとポリグルタミン病は増悪することが予測されるわけであるが、驚いたことに p62 ノックアウトの影響として、ハンチントン病モデルマウス R6/2,HD190QG において寿命を延長するという現象を見出した(図5)。病理学的には p62 ノックアウトにより、細胞質封入体の増加、核内封入体の減少を認め、後者がその逆説的な改善の原因と考えられた。細胞質の封入体の増加はオートファジー系の分解が細胞質で働き、核内では働いていないためと想定し、オートファジーのキー分子である Atg5 のノックアウトの影響を見たところ、やはり細胞質封入体の増加、核内封入体の減少を認めた。ただ Atg5 の場合オートファジー全体を抑えるため、選択的オートファジーに関与する p62 と異なり、寿命は短縮した(Kurosawa et al Hum Mol Genet 2015)。これらの結果は p62 制御によってポリグルタミン病の制御可能性を示しているが、オートファジーの作用点が細胞質であることを十分考慮した治療戦略が必要であることを示唆した。

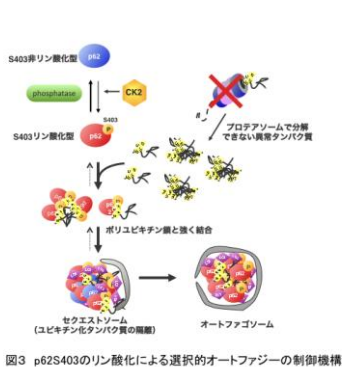


図3 p62S403のリン酸化による選択的オートファジーの制御機構

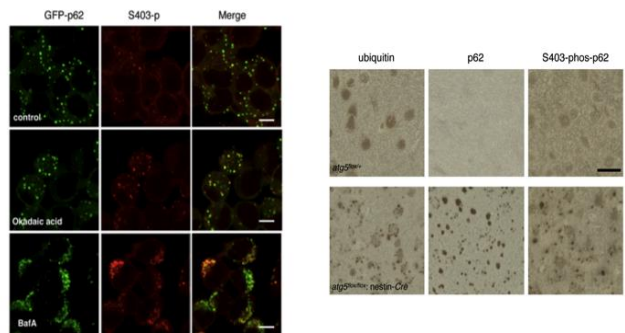


図4 S403リン酸化p62特異抗体 S403リン酸化p62がオートファジー阻害によって増加するのを検出

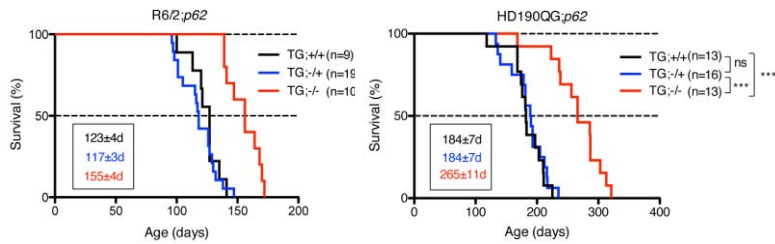


図5 p62の欠損はHDモデルマウスの寿命を延ばした

⑤分解系以外の分子標的の解析と治療法開発

治療分子標的の探索の過程で当研究グループが当初ポリグルタミン凝集結合蛋白質として見出した FUS/TLS が家族性 ALS の一型 ALS6 の病因遺伝子であることが判明し、神経変性共通の分子標的である可能性が出てきた。FUS/TLS のノックダウンのポリグルタミン凝集に対する影響をハンチントン病モデルマウス、SBMA モデルマウスを用いた in vivo の解析を行った。FUS/TLS の heterozygous knockout は HD モデルの R6/2 の病態を増悪したが、SBMA モデルの病態には影響しなかった。この違いは病因蛋白質との結合度によると思われる。また FUS/TLS 自体のノックアウトは HD や ALS 様の病変は引き起こさず、ADHD(注意欠陥多動性障害)様の症状を呈した。このことは HD の精神症状と関連している可能性もある(Kino et al Acta Neuropathol Commun in press)。

また凝集体結合蛋白質の一つとして解析してきた MBNL1 が伸長ポリグルタミンの発現を抑える機能があることを見出し、このメカニズムについて検討した。MBNL1 は伸長した CAG または CUG リピートをもつ RNA と結合し、この RNA の核外への輸送を抑え、その発現を抑えることを見出した。この結果は伸張リピートを持つ RNA の核外への輸送を止めることによる治療可能性を示している(Kino et al Hum Mol Genet 2015)。

同様に凝集体結合蛋白質として報告した転写因子 NF-YA について、大脳皮質特異的コンディショナルノックアウトマウスの解析した結果ユビキチン・p62 の集積を認めたが線維性蛋白質集積は認めず、小胞体膜・核膜に異常を見出し、ここにユビキチン・p62 の集積を認めた(Yamanaka et al Nat Commun 2014)。このことは核膜の異常はポリグルタミン病と類似しているが、その他の病変は異なっていた。その原因を追及すべく運動ニューロン特異的に NF-YA をノックアウトしたところ、ユビキチン・p62 の集積を認めずに、膜異常を起こすことを見出している。このことは部位特異的に病変が異なることを示しており、ポリグルタミン病では他の遺伝子発現の異常に伴い、NF-YA 発現減少の影響が異なって現れている可能性がある。このような観点で治療標的としての NF-YA に関する解析を進めている。

さらにハンチントン病線条体において著明に発現減少していることを当グループが報告した SCN4b 遺伝子は、ナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニットをコードしており、その蛋白質の発現も線条体で強いがハンチントン病では減少している。これまで線条体でのこの分子の機能については解析されていなかったため、ノックアウトマウスにおいて解析した。ナトリウムチャンネルの resurgent current を $\beta 4$ が制御していると云われていたが、ノックアウトにおいても障害が認められ、in vivo で初めてこれを確認した。症状としても細かい振戦を認めた。このノックアウトマウスは全身でノックアウトされているため、心臓においてもノックアウトされているが、突然死の傾向が認められた。これらの所見は一部ハンチントン病の不随意運動や SBMA の突然死との関連が疑われた。意外な展開はこの $\beta 4$ の分布を検討したところ、ナトリウムチャンネルを制御しているのが、通常ランビエ絞輪に局在するのであるが、線条体からの投射線維では軸索を抗 $\beta 4$ 抗体が均一(びまん性)に染めることに気づき、様々な検討から、線条体投射線維が無髄線維からなることを示した(図6)。この解剖学的事実の新発見は、部分的には生理学的に、また電顕などの検索から想定されていたが、今回我々の知見によって明瞭に示すことができた(Miyazaki et al Nat Commun 2014)。この事実から脊椎動物は神経の電気活動の伝導の効率をあげるため、有髄神経を発達させてきた

が、中枢神経でも一部に無髄のまま保存されており、線条体投射線維もその主要なものであることが明らかとなった。運動障害や情動障害の病態に本知見が新たな視点をもたらすであろうと予想されるとともに、大脳基底核疾患の電気刺激療法や薬物療法において無髄神経特異的な治療法といった新たな可能性を提示できた。

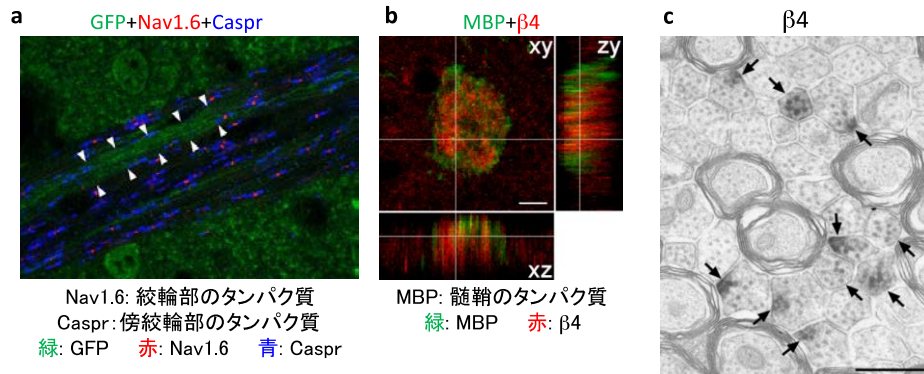


図6 線条体投射神経軸索が無髄神経であることの発見

(a) β4プロモーターの制御下で蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製し、線条体投射神経を抗蛍光タンパク質 (GFP) 抗体で検出した。GFP陽性の軸索(矢頭)にはNav1.6、Casprの染色が重ならないことから、この軸索にはランビエ絞輪が存在しないことがわかる。(b) β4陽性の線条体投射神経はMBPと共染色されないことから、この軸索は髄鞘がないことがわかる。(c) 線条体投射神経の免疫電顕像。抗β4抗体のシグナルは無髄神経で観察される(矢印)。

3.2 ポリグルタミン凝集を標的とした治療法開発 (国立精神・神経医療研究センター 永井グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

① ポリグルタミン鎖結合ペプチド QBP1 由来化合物アナログの設計

永井らは、CREST 開始以前の研究で異常伸長ポリグルタミン鎖結合ペプチド QBP1 (SNWKWWPGIFD、US 特許 No. 6,632,616)を同定し(Nagai et al. J Biol Chem, 2000)、QBP1 が異常伸長ポリグルタミン蛋白質の凝集を阻害し、ショウジョウバエ、マウスなどのポリグルタミン病動物モデルにおいても QBP1 の遺伝子発現により神経変性が抑制されることを明らかにしていた(Nagai et al. Hum Mol Genet, 2003, Popiel et al. Mol Ther, 2007, Nagai et al. Nat Struct Mol Biol, 2007, Popiel et al. Neurosci Lett, 2009)。

本研究では、遺伝子発現ではなく体外からの投与による QBP1 を応用したポリグルタミン病治療薬の創薬を目指して研究を行った。まず、QBP1 の低分子化・非ペプチド化による新規 QBP1 由来化合物アナログの分子デザインを目指して、QBP1 配列中の活性必須アミノ酸の同定を行った。QBP1 配列のアラニン・スキャン体、D アミノ酸・スキャン体、欠失ミュータントなどを用いた解析から、W3、W5、W6、I9、F10 の 5 アミノ酸が活性に必須であり、最小活性配列を WKWWPGIF の 8 アミノ酸に絞り込んだ。これらを含む 5-6 アミノ酸以下のペプチドの阻害活性評価を行ったが、Thio-Q62 蛋白質を用いた凝集濁度アッセイ法では感度が不十分であった。一方、ポリグルタミン鎖との結合に関わる QBP1 の立体構造を明らかにするために、NMR を用いたポリグルタミン鎖-QBP1 複合体の構造解析を試みた。その結果、Thio-Q62 蛋白質のポリグルタミン鎖部分は主鎖由来のシグナルがほとんど得られず、均一な構造をとらないと考えられた。また、QBP1 についてもポリグルタミン凝集体への取り込みによると考えられるシグナルの減弱を認めたため、ポリグルタミン鎖との結合による QBP1 シグナルのシフトは明らかではなかった。

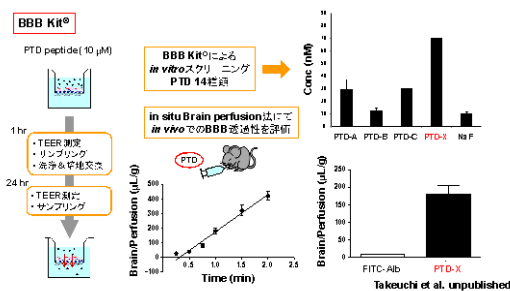


図7 BBB透過性ペプチドPTD-Xの同定

結果、高い BBB 透過性を示す PTD をいくつか同定した(図7)。

②ポリグルタミン凝集阻害化合物のスクリーニング

永井らは、CREST 開始以前の研究で自らが樹立した *in vitro* でのポリグルタミン蛋白質凝集濁度アッセイ(US 特許 No. 6,632,616, Nagai et al. J Biol Chem, 2000)を用いて、大規模低分子化合物ライブラリー(約 46,000 化合物)からポリグルタミン凝集阻害化合物のハイスクリーンングを行い、約 100 種類の新規ポリグルタミン凝集阻害化合物を同定している。

本研究では、これらの1次ヒット化合物について、ポリグルタミン発現培養神経細胞や、ポリグルタミン病モデルショウジョウバエ、マウスなどのモデル動物を用いて2次・3次スクリーニングを行い、ポリグルタミン病に対する治療薬候補化合物の同定を目指して研究を行った。まず、1次ヒット化合物約 100 種類のうち、活性が強かつ入手可能な化合物約 20 種類について、ポリグルタミン病モデルショウジョウバエ MJD-Q78 Fly を用いた薬効評価を行った。その結果、複眼変性に対する有意な抑制効果を認める化合物を 8 種類同定した(図 8)。また、ポリグルタミン病蛋白質のみならず、他の神経変性疾患の原因となる amyloid-β、

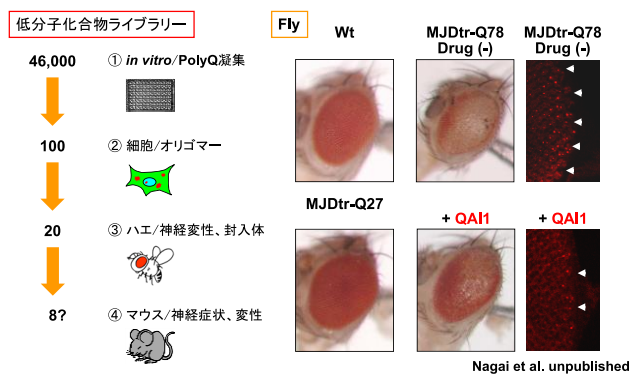


図8 ポリグルタミン凝集阻害化合物QAI1の同定

tau、α α-synuclein に対する凝集阻害活性を評価した結果、6 化合物が amyloid-β の、5 化合物が tau の、4 化合物が α-synuclein の凝集阻害活性を併せ持つことを明らかにした。さらに、そのうち 3 化合物は様々な神経変性蛋白質に幅広い凝集阻害活性を発揮し、かつ PolyQ 病モデルショウジョウバエに対する *in vivo* での治療効果も確認されたことから、有力な治療薬候補となると考えられた。

③品質管理機構の活性化による治療法開発

蛋白質のミスフォールディング・凝集に対する生体内防御機構である分子シャペロン Hsp70、Hsp40 などについて、遺伝子改変動物の交配などによりポリグルタミン病モデル動物に対する有効性が示されてきた。永井らは、分子シャペロン誘導剤の体外からの投与によりポリグルタミン病モデルショウジョウバエに対する治療効果を示してきた(Fujikake et al. J Biol Chem, 2008)。

本研究では、ポリグルタミン病モデルマウスに対して、ウイルスベクターを用いた分子シャペロンの遺伝子治療の有効性を検討した。ハンチントン病モデルマウス R6/2 の線条体に Hsp40 を発現する AAV ウイルスベクター AAV5-Hsp40 を注射したところ、ポリグルタミン凝集体が抑制され、運動障害、寿命短縮などが有意に改善することを明らかにした。驚く

べきことに、AAV5-Hsp40 非感染細胞においても凝集体抑制効果を認め、non-cell autonomous な治療効果を発揮する可能性が考えられた(図 11、Popiel et al. PLoS One, 2012)。続いて、この non-cell autonomous な治療効果のメカニズムを明らかにするために培養細胞を用いた検討を行った結果、Hsp70、Hsp40 などの分子シャペロンがエクソソーム経路を介して細胞外に分泌され、周辺の細胞に取り込まれて non-cell autonomous な治療効果を発揮することを明らかにした。以上の結果から、分子シャペロンはエクソソーム分泌により細胞内に留まらず、広く個体レベルでのプロテオスタシス維持機構に寄与する可能性が考えられた(図 12、Takeuchi et al. Proc Natl Acad Sci USA, in press)。

また、もう一つの生体内品質管理機構である蛋白質分解システムについては、基質蛋白質のリフォールディングが必要なユビキチン・プロテアソーム系よりも、基質蛋白質をそのまま取り囲んで分解するオートファジー・リソソーム系の方が凝集蛋白質の分解に適していると考えられ、そのポリグルタミン病病態への関与を検討した。実際に、ポリグルタミン病モデルショウジョウバエ MJD-Q78 Fly において、オートファジー関連遺伝子 Atg6、Atg12 の機能喪失により複眼変性が増悪することを示した。特にユビキチン化蛋白質の選択的オートファジーに関わる p62 の機能喪失では、ポリグルタミン蛋白質オリゴマー、細胞質内凝集体が増加し、複眼変性が増悪することから、p62 がポリグルタミン蛋白質オリゴマーの分解に関わることを明らかにした(Saitoh et al. J Biol Chem, 2015)。また、Na⁺/H⁺交換輸送体(NHE1、NHE5)を介した細胞内 pH 調節によりオートファジーが活性化され、異常伸長ポリグルタミン蛋白質の凝集体を分解することを明らかにした(Togashi et al. PLoS One, 2013)。

一方、プロテオスタシス維持機構に影響を与える環境要因として、食環境に着目した研究を行った。その結果、アルツハイマー病モデルショウジョウバエ Aβ42Arctic と同様に、低栄養飼育によりポリグルタミン病モデルショウジョウバエ MJD-Q78 Fly の運動障害、寿命短縮、複眼変性が抑制されることを明らかにした。この時、ポリグルタミン凝集体も抑制され、この抑制効果はインスリンシグナルを介することを見出した。以上の結果から、カロリー制限により、インスリンシグナルを介してプロテオスタシスを改善し、ポリグルタミン病などの神経変性を抑制できる可能性が示唆された。

3.3 転写障害・DNA 損傷修復障害を標的とした治療開発(東京医科歯科大学 岡澤グループ)

(1)研究実施内容及び成果

変性疾患発症を担う複数の病態のうち、DNA 損傷と修復に重点をおいて、病態理解に基づいた治療法開発を目指した。特に、アタキシン1とハンチンチンという2つのポリグルタミン病蛋白質が DNA 損傷修復関連因子 Ku70 および HMGB1 との結合を通じて、DNA 損傷修復機能阻害することに注目し、疾患蛋白質と DNA 損傷修復蛋白質の結合を阻止する低分子化合物を探索した。同時に、ポリグルタミン病態に関連する新たな DNA 損傷修復因子を発見することを目指した。また、サブテーマとして a) ウィルスベクターによる DNA 損傷修復障害治療開発, b) DNA 修復蛋白質とポリグルタミン蛋白質との結合によるハンチンチン病分子病態解析, c) DNA 修復蛋白質とポリグルタミン蛋白質との結合解析と結合阻害低分子

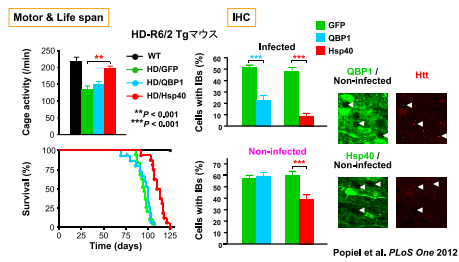


図 11 AAV5-Hsp40を用いた遺伝子治療のポリグルタミン病モデルマウスに対するNon-cell autonomousな治療効果

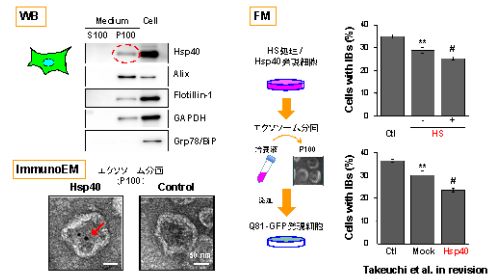


図 12 Hsp40はエクソソーム経路により細胞外へ分泌され、Non-cell autonomouslyにポリグルタミン凝集体を抑制する

化合物の探索,をもうけて研究を開始した。

DNA 損傷修復蛋白質 Ku70 は protein-protein interaction の網羅的スクリーニングからハンチントン病蛋白質ハンチンチンの結合タンパクとして同定された。本研究では、ポリグルタミン蛋白質結合から神経細胞機能失調に至る分子病態を明らかにし、DNA 損傷修復病態を標的とした治療開発、すなわち、ポリグルタミン病蛋白質と Ku70 の結合阻害作用を持つ低分子化合物の検索と動物モデルでの効果検証、Ku70 あるいは HMGB1の補充療法による動物モデルの治療実験、を行った。

まず初めに Ku70-ハンチンチン結合以後の病態については、Ku70が可溶性ハンチンチンとの結合によって、Ku70-Ku80 のヘテロ複合体形成の阻害を受けると同時に、Ku70-DNA の結合にも阻害を受けることが示された。また、結果として DNA2重鎖損傷の修復機能が低下するとして示された。可溶性ハンチンチンが Ku70 の機能阻害に加え、

ること、そしてすること、)発現は神経切断の蓄

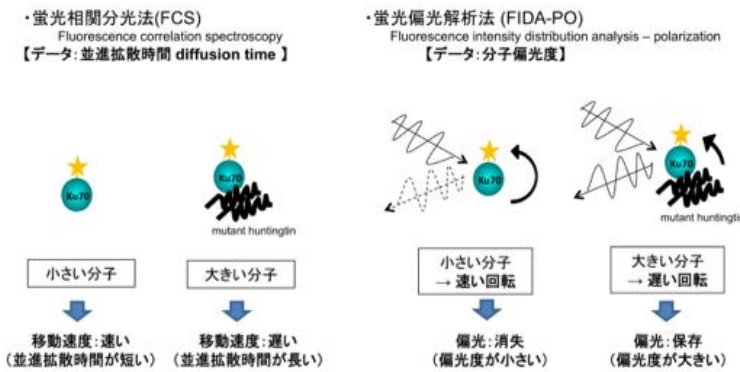


図13 MF20を用いた分子間相互作用の測定

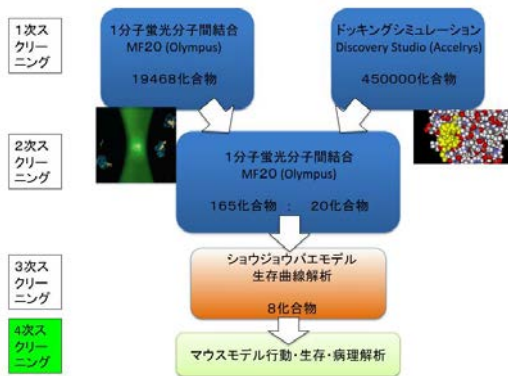


図14 スクリーニング

1) Ku70=チンの結|する低分スクリーニ|して述べる。|す通り、1|解析装置は、1分子|の蛋白質|る際に並|偏光が変|う原理に|つの分子|態を数秒|って、3番|光レベルし|た Ku70 の並進時間や偏光が変異ハンチンチンの非存在下の数値に戻るかを判定した。

一方、Discovery Studio を用いて、in silico で Ku70-ハンチンチンの結合部位と考えられる Ku70 上の dip にはまり込む低分子化合物を探索した。このような2種類の1次スクリーニングの後に、MF20による2次スクリーニングを行って、候補化合物の再現性をチェックした後、生物学的スクリーニングを行った (図 14)。

生物学的スクリーニングでは、ショウジョウバエモデルの寿命短縮への改善効果を指

標にした3次スクリーニングを経て、最終的に、現在マウスによる寿命、体重、運動機能を指標とした4次スクリーニング(確認実験)が進行中であるが(図 15)。

次に、2) Ku70 あるいは HMGB1 の補充療法による動物モデルの治療実験については、Ku70 をダブルトランスジェニックマウスで補充すると、最も重篤なハンチントン病モデルマウスと言われる R6/2 マウスの寿命を従来の報告を上回る程度まで寿命延長させることに成功した (Enokido et al., J Cell Biol 2010)。さらに、ショウジョウバエモデルでも同様な寿命延長効果が得られた (Tamura et al, PLoS ONE 2011)。したがって、Ku70 補充による治療効果は極めて信頼のおけるものであることを実証できた (図 16)。

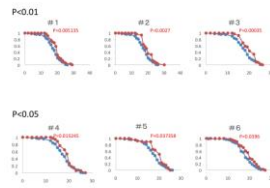
さらに、当初計画では想定されていなかった新たな展開として、以下の成果が得られた。

a) 組織特異的遺伝子発現を目指したウィルスベクター作成においては、レンチウイルスによる発現レベルが期待以下であったために研究に遅れを生じたが、アデノ随伴ウイルスに切り替えることにより予定期間内に目的とするベクターを得ることが出来た。これまでにプルキンエ細胞特異的な高い発現を示すベクターを作出した (Ito et al, EMBO Mol Med 2014)。

b) また、貫名グループとの共同研究によってポリグルタミン結合蛋白質 PQBP1 を介した認知障害を発見し (Ito et al., Hum Mol Genet 2009)、その基盤となる分子が NMDA 受容体サブユニット NR1 であることを同定した (Tamura et al., J Neurosci 2010)。PQBP1 は、転写ならびにスプライシングを介して、多数の遺伝子の発現制御に関わっているが、その中の一つが NR1 であることを、Pqbp1 ノックダウンマウスモデルおよび dPQBP1 変異ショウジョウバエを用いて証明できた。

c) 勝野グループと共同で VCP と多数のポリグルタミン蛋白質の関連を解明した (Nat Commun 2013)。TERA/VCP/p97 とポリグルタミン配列との結合については、岡澤グループが PQBP1 を発見した当初に、同時に発見していた (Imafuku et al, BBRC 1998)。そこで、今回は各種のポリグルタミン病蛋白質との結合関係を、免疫沈降法、免疫組織学などを用いて検討したところ、ハンチンチン、アタキシン1、アタキシン7、アンドロジェン受容体など4種類の疾患

ショウジョウバエによる3次スクリーニング (Double blind test)



マウス寿命延長効果

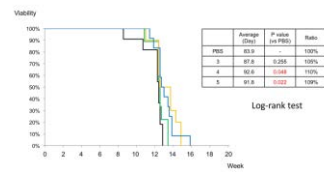
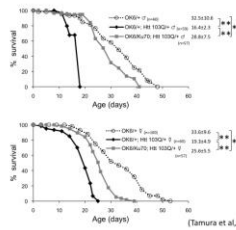


図15 寿命に対する影響

Ku70補充 はショウジョウバエモデルの寿命短縮をレスキューする



Ku70補充 はマウスにおいてハンチントン病タンパクによる寿命短縮をレスキューする

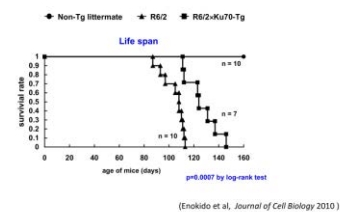


図16 Ku70補充療法のin vivo効果

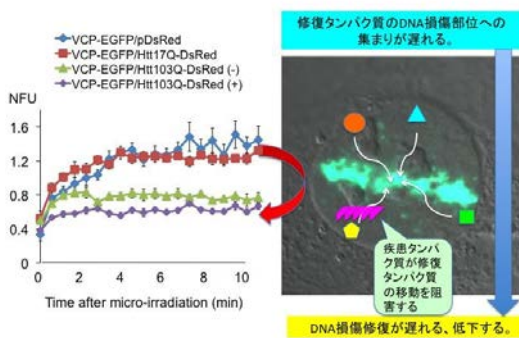


図17 変異型ハンチンチンの存在下では、TERA/VCP/p97のDNA損傷部位への集積が遅れる

蛋白質に、いずれもポリグルタミン配列特異的に結合を示した。結合強度は必ずしもポリグルタミン鎖の長さとの関係はなかったが、疾患蛋白との結合においては、封入体への取り込みとともに、封入体外(可溶性の疾患蛋白との結合状態)においても、疾患蛋白質との結合により、TERA/VCP/p97 の細胞内機能が阻害されていた。特に、核内部において TERA/VCP/p97 は DNA 損傷修復にも関わることが知られているが、変異型ハンチンチン、変異型アタキシン1の存在下では、TERA/VCP/p97 の DNA 損傷部位への集積が遅れて、DNA 損傷修復不全につながっていることが示された(Fujita et al, Nature Commun 2013)(図 17)。

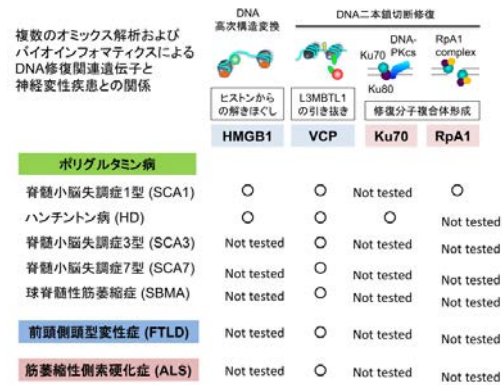


図18 DNA修復関連遺伝子と神経変性

以上の成果をまとめると、DNA 損傷修復はポリグルタミン病一般に関与する共通病態であることがほぼ証明されたものと思われる。一方で、本研究期間で解析が終了しなかった病態分子と疾患の関係も残っており(図 18)、今後さらに研究が進むことによって、より多くの DNA 損傷修復分子とポリグルタミン病共通病態の関係が明らかになるとと思われる。特に、私たちのデータは、DNA 損傷修復のうち NHEJ あるいは HR といった2本鎖切断修復と変性病態との強いリンクを示唆している。今後、この仮説を立証するとともに、本研究成果を多数の変性疾患の治療に役立つようにさらに努力したい。

3. 4 ポリグルタミン病に共通する病態因子の探索・同定(名古屋大学 勝野グループ)

(1)研究実施内容及び成果

①SBMA における CGRP1-JNK シグナルの異常を標的とした治療法開発

SBMA モデルマウスの脊髄から抽出した mRNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、発症前から対照(野生型マウスおよび正常ヒト AR を過剰発現したトランスジェニックマウス)と比較し有意に発現の亢進のみられる 13 の遺伝子を同定し、そのうち多機能神経ペプチドである calcitonin/calcitonin-related polypeptide (CGRP1) が SH-SY5Y 細胞で過剰発現すると細胞死を誘導すること、および CGRP1 のノックダウンや薬物学的阻害により SBMA の原因蛋白質である変異アンドロゲン受容体の毒性を抑制することを明らかにした。その分子機序として、CGRP1 が c-Jun のリン酸化を介して JNK シグナルを活性化すること、および変異アンドロゲン受容体の細胞毒性が JNK 阻害剤によって抑制されることが示された。さらに、SBMA モデルマウス (AR-97Q) と CGRP1 ノックアウトマウスを交配し表現型の解析を行ったところ、CGRP1 の発現抑制により SBMA マウスの運動ニューロンにおける c-Jun のリン酸化が抑制されるとともに、運動機能や生存率に有意な改善が認められた。CGRP1 をターゲットとした治療法を開発するため、低分子化合物による CGRP1 の発現を抑制する低分子化合物をスクリーニングしたところ、naratriptan などのセロトニン受容体アゴニストが DUSP1 (dual specificity protein phosphatase 1) の発現誘導を介して CGRP1 のプロモーター活性を抑制し、培養細胞およびマウス脊

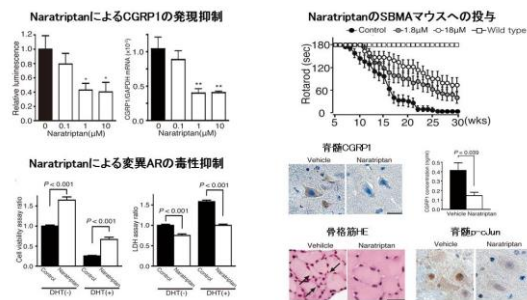


図19 CGRP1を標的にしたSBMAの治療法開発

髓の双方において蛋白質レベルで CGRP1 の発現量を低下させた。変異 AR を過剰発現させた神経系培養細胞 (SH-SY5Y) や初代培養運動ニューロンに naratriptan を投与すると cell viability が改善し、LDH アッセイなどにより定量化した細胞毒性が軽減することが示された。次に naratriptan を SBMA モデルマウスに経口投与したところ、運動ニューロンにおける JNK シグナルが抑制され、神経原筋萎縮および脊髄における反応性グリオシスが抑止されるとともに、運動機能や寿命の有意な改善が認められた。CGRP1 および JNK はともに ALS においても異常が指摘されていることから、CGRP1-JNK シグナルは ALS・SBMA に共通する運動ニューロン変性の病態として重要であることが示唆された。また、naratriptan による CGRP1-JNK シグナルの抑制は運動ニューロン変性機序を抑制する治療法となりうることを示された (Minamiyama et al., Nat Med. 2012) (図19)。

②SBMA における TGF-β シグナル異常と細胞周期異常を標的とした治療法開発

ポリグルタミン病に共通する分子メカニズムとしてヒストンアセチル化障害に起因する転写障害が注目されている。ヒストンのアセチル化によって最も影響を受け

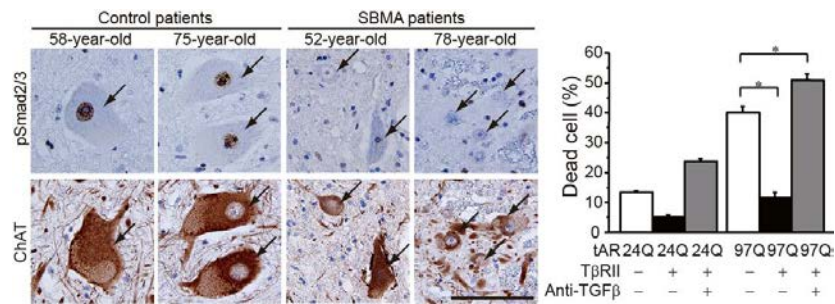


図20 SBMA患者脊髄におけるTGF-betaシグナルの異常

TbetaRIIは変異ARの毒性を抑制する

やすい遺伝子群として TGF-β シグナル関連分子が知られている。SBMA モデルマウス脊髄および培養細胞モデルにおいて TGF-β 関連遺伝子の発現を解析したところ、変異 AR が TGF-β 受容体である TβRII の転写を抑制し、TGF-β シグナルを阻害することを明らかにした (Katsuno et al., J Neurosci. 2010) (図20)。TGF-β シグナルは細胞周期を抑制する作用を有していることから AR-97Q マウスにおける細胞周期について解析した結果、脊髄運動ニューロンでは p21 や p15 などの発現が低下し、細胞周期の G1/S 期マーカーであるリン酸化 Rb やサイクリン D1 および M 期マーカーである PCNA の発現が増加し、E2F1 の核内集積が亢進していた。SBMA マウスの運動ニューロンでは BrdU の取り込みが認められたが、非病変部である小脳のプルキンエ細胞では異常な取り込みは認められなかったことなどから、SBMA における運動ニューロン変性過程には、TGF-β シグナルの破綻による細胞周期の異常が寄与していると考えられた。次にマウス初代培養皮質ニューロンに TGF-β 阻害剤である SD-208 を投与したところ、リン酸化 Rb、E2F1 の発現増加とともに cleaved caspase-3 の増加が認められ、濃度依存性に細胞数の減少と細胞毒性の指標である LDH の増加が認められた。さらに、細胞周期抑制作用を有するサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である flavopiridol を SD-208 とともにマウス初代培養皮質ニューロンに投与したところ、SD-208 によって誘導される E2F1 や cleaved caspase-3 の増加および細胞数の減少や LDH の増加が flavopiridol によって抑制された。これらの結果から、TGF-β シグナルの異常によるニューロン障害は細胞周期の異常を介して誘導されることが示された。

③内因性マイクロ RNA を用いたポリグルタミン病の治療法開発

AR-97Q マウス脊髄から抽出したマイクロ RNA を用いて網羅的解析を行い、AR-97Q マウスにおいて高発現を認める miR-196a を同定した。miR-196a を培養細胞モデルに過剰発現させると AR の mRNA 及び蛋白質発現量が低下し、そのメカニズムとして、miR-196a が AR の mRNA を安定化させる CUGBP2, Elav-like family member 2 (CELF2) の発現を抑制することで AR の mRNA の分解が促進することが明らかとなった。miR-196a と Green fluorescent protein (GFP) を発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV-miR-196a) を作成し、5 週齢の SBMA マウス下肢の筋肉に投与したところ、筋注された AAV は血行性に全身へ播種し効率よく中枢神経系に感染し、AAV-miR-196a を投与された SBMA マウスでは運

動機能の有意な改善がみられ、病理学的にも異常 AR の蓄積や神経原性筋萎縮ならびに反応性グリオシスの有意な改善を認めた。AAV-miR-196a を投与した SBMA マウスでは、脊髄及び筋肉において miR-196a の発現が上昇し、CELF2 及び異常 AR の発現抑制効果が mRNA 及び蛋白レベルで確認された。以上より、miR-196a 投与により SBMA の原因蛋白質の発現を抑制し、神経変性の病態を抑止できるものと考えられた (Miyazaki et al., Nat Med. 2012) (図 21)。

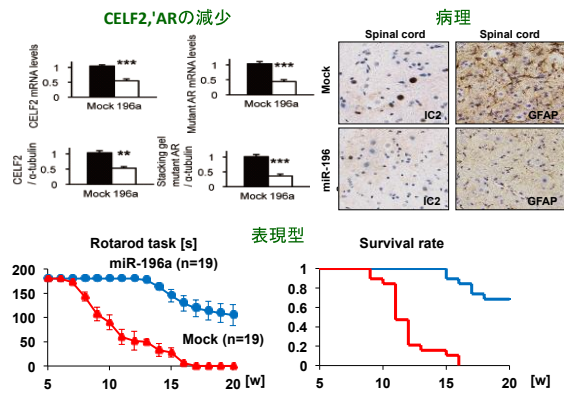


図 21 AAVベクターを用いたmiR-196aの投与

④ HSF-1 によるポリグルタミン病の病態抑制

AR-97Q マウスでは、Hsp70 の発現制御分子のうち Heat shock factor-1 (Hsf-1) の発現量の少ない組織に変異 AR が集積しやすい傾向が認められた。例えば、中枢神経系において Hsf-1 が核に高発現している小脳プルキンエ細胞などでは変異 AR の集積は乏しく、Hsf-1 の核内発現が少ない脊髄運動ニューロンなどでは変異 AR の集積が高頻度にみられた。一般臓器においても Hsf-1 が核に多く発現して

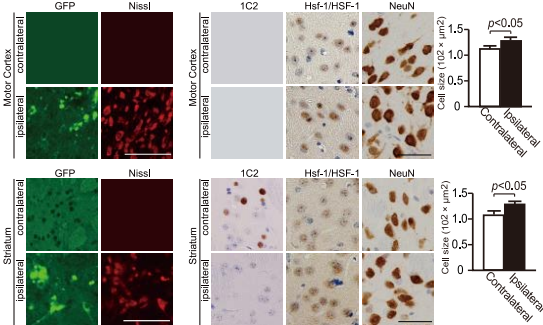


図 22 HSF-1による異常伸長ポリグルタミンARの毒性抑制

いる肝臓や下垂体などには進行期になっても変異 AR の集積はみられず、Hsf-1 の核内発現が弱い膵臓などには変異 AR の集積を多数認めた。SBMA 患者の剖検組織を用いた解析においても、同様の傾向が認められた。次に Hsf-1 をヘテロで欠損させた AR-97Q マウスを作成し、その病変分布を解析したところ、AR-97Q に比べて AR-97Q・Hsf-1^{+/-}では、本来変異 AR が全く集積しない肝臓や下垂体などにも核内への変異 AR 集積が観察され、肝機能障害もみられた。また、中枢神経系でも Hsf-1 欠損による Hsp70 の発現低下に伴い、大脳皮質や小脳プルキンエ細胞、脊髄運動ニューロンなどで変異 AR の集積が増加し、ニューロンサイズの縮小やグリオシスの増悪などの病理学的変化と、生存期間短縮、筋力低下など表現型の増悪が認められた。次にレンチウイルスベクターを用いてヒト HSF-1 を AR-97Q マウスの大脳に過剰発現させたところ、HSF-1 が発現した部位では変異 AR の核内集積が抑制され、ニューロンサイズの改善が認められた。以上より、各臓器・部位の Hsf-1 の発現レベルが SBMA の病変部位選択性に影響を及ぼしている可能性が示唆された。(Kondo et al., Nat Commun. 2013) (図 22)。

⑤ PPAR γ アゴニストによるポリグルタミン病の治療法開発

AR-97Q マウスに Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) アゴニストである pioglitazone (PG) を発症前 (6 週齢) から粉末飼料に混和して ad libitum に経口投与したところ、AR-97Q マウスの病態進行は、体重、Rotarod、握力、生存率の全てのパラメータ

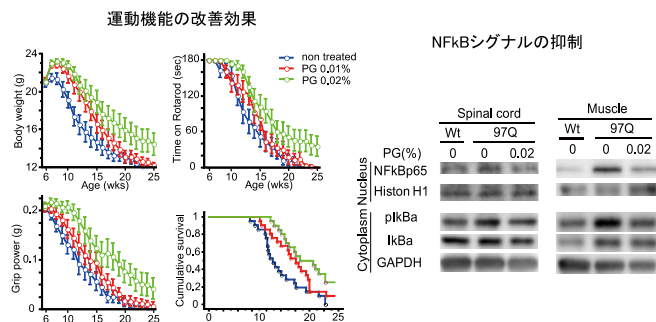


図 23 SBMAマウスに対するPPAR γ アゴニストの効果

ーにおいて PG 投与により有意に改善した。さらに、神経症状発症後 (8 週齢) に治療を開始した場合の効果も検討したところ、6 週齢からの治療開始よりは効果が弱かったものの、PG 投与により有意な運動機能・寿命の改善をみとめた。SBMA マウスモデルの脊髄・骨格筋の双方において、コントロール (野生型) と比較して PPAR γ の発現量は低下し、PG 投与により上昇した。病理学的には、脊髄と骨格筋における変異 AR の核内集積は治療前後で変化がなかったものの、運動ニューロンと骨格筋の萎縮改善、アストログリア増生の抑制をみとめた。さらにウエスタンブロット・免疫組織化学等の手法を用いて解析したところ、SBMA モデルマウスでは野生型マウスと比較して、ミトコンドリア機能の低下、酸化ストレスの上昇、運動ニューロンや骨格筋における NF κ B シグナルの活性化、グリア細胞機能の変化がみとめられたが、これらの分子変化は PG 投与により改善した。マイクロアレイ解析を用いてマウス脊髄と骨格筋における遺伝子発現を治療群と無治療群を比較したところ、免疫機能に関与する遺伝子の変化を多くみとめ、細胞・動物実験において PG が NF κ B シグナルを抑制したことから矛盾しない結果であった。本研究では、SBMA の細胞、マウスモデルにおいて異常 AR がミトコンドリア機能に重要な PPAR γ の転写を抑制していることが示された。ミトコンドリア機能の改善を期待して PG を投与したところ、SBMA モデル細胞の viability 改善、モデルマウスの病態改善をみとめ、さらにその分子基盤として酸化ストレス、NF κ B シグナルの活性、グリア細胞の形態・機能の改善をみとめた。これらは SBMA の病態の一部であり、治療の標的になる可能性が考えられた。また、SBMA マウスモデルの脊髄と骨格筋において、酸化ストレスや NF κ B シグナルの活性化において類似した分子学的変化をみとめたことから、神経のみならず骨格筋も重要な治療の対象であることが示された。(Iida et al., Hum Mol Genet. 2015) (図 23)。

3.5 ポリグルタミン病に対するトランスレーショナルリサーチ (名古屋大学 勝野グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

① SBMA のバイオマーカーの開発

神経変性疾患の治療法開発における壁のひとつは、治療薬の有効性を評価する指標が確立されていないことである。とくに近年、ハンチントン病やアルツハイマー病において自覚症状の発現以前に異常蛋白質の蓄積や高次神経機能の低下など神経変性過程が進行していることが示唆されており、発症前の病態を反映する客観的指標の重要性が極めて高くなっている。SBMA の病態を反映するバイオマーカーとして、酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG の前方視的縦断解析を行った。その結果、SBMA 患者における尿中 8-OHdG の値が経時的に増加すること、およびベースラインにおける値がその後の運動機能 (とくに 6 分間歩行検査における歩行機能) と変化と逆相関することが明らかとなり、本指標が SBMA の重症度を反映するのみならず、予後を推定する因子の一つとなりうることを示唆された (Mano et al., Muscle Nerve. 2012)。また、各種のパラメーターを用いて SBMA の自然歴を解析したところ、3 年間の前向き解析において、運動機能スコアや歩行機能・握力などの定量的指標の経時的悪化が確認された。血清学的検査では従来知られていた血清クレアチンキナーゼ高値に加え、血清クレアチンが低値となること、および血清クレアチンの数値が各種の運動機能指標と高い相関を呈し、経時的にもほかの指標より低下が著しいことが明らかとなった (図 24)。また、SBMA をはじめとするポリグルタミン病では AR 遺伝子の CAG

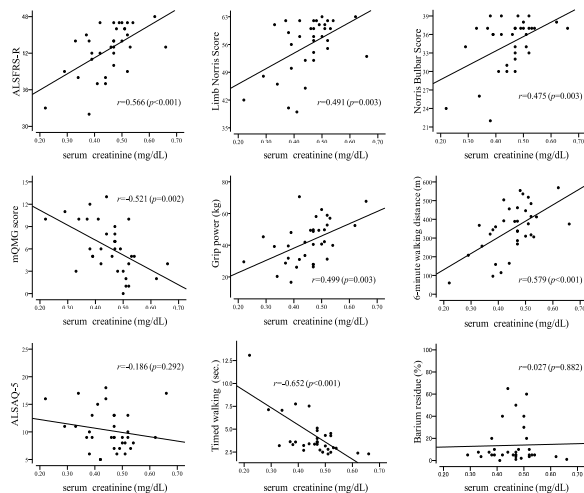


図24 血清クレアチニンと各種重症度指標との相関

リピート数が発症年齢に影響することが知られているが、SBMA の重症度の進行速度には CAG リピート数は寄与しないことが示唆された。さらに、単一遺伝子疾患である SBMA においても球麻痺の重症度は上肢麻痺の重症度と強く相関し、下肢麻痺の重症度との相関はそれに比べ弱いことから、解剖学的位置が近い部位では変性の程度が類似していることが示され、神経変性の propagation 仮説を支持する結果が得られた (Hashizume et al., Brain 2012)。

②SBMA における定量的運動機能指標の開発

SBMA の主要な神経症状の一つは球麻痺による嚥下障害であるが、それを定量的に評価する客観的方法は確立されていない。本研究では SBMA 患者連続 47 例に対し、圧トランスデューサーを用いて舌の筋力 (舌圧) を測定した。その結果、SBMA 患者の舌圧は健常者に比べ有意に低下しており (SBMA 15.3 ± 6.4 kPa; 健常コントロール 37.3 ± 9.6 kPa; $p < 0.001$)、テストリテートでは高い再現性が示された (ICC=0.986)。SBMA 患者の舌圧は経過年数と負の相関を、嚥下機能に関する ADL および QOL スコアとは正の相関を示した。さらに、嚥下 ADL および QOL スコア

では異常を示さない初期の症例であっても舌圧は異常低値を示しており、嚥下機能の定量的指標として、今後発症前・早期の SBMA 患者をターゲットとした臨床試験で使用可能であることが示唆された (Mano et al., Neurology. 2014)。また、SBMA の自然歴データと臨床試験におけるプラセボ効果の関連を解析したところ、6 分間歩行などの客観的指標ではプラセボの影響が少ないのに対し、運動機能スコアなどの主観的指標ではプラセボ効果が生じやすいことが明らかとなり、臨床試験のデザインを行う際にはエンドポイントの選定を慎重に行う必要性が示された (Hashizume et al., J Neurol. 2011)。さらに、ポリグルタミン病で共通してみられる神経症状の一つである構音障害について、SBMA 患者を対象として客観的・定量的な音声解析を行った。その結果、SBMA 患者では声帯振動の不安定性と乱流などによる雑音の特徴的であり、これらを統合的に評価する指標である noise-to-harmonic ratio がとくに喉頭痙攣を有する患者において高値となることから、定量的音声解析がポリグルタミン病における構音障害を評価する上でのバイオマーカーとなりうることが示された (Tanaka et al., J Neurol Sci. 2014) (図 25)。

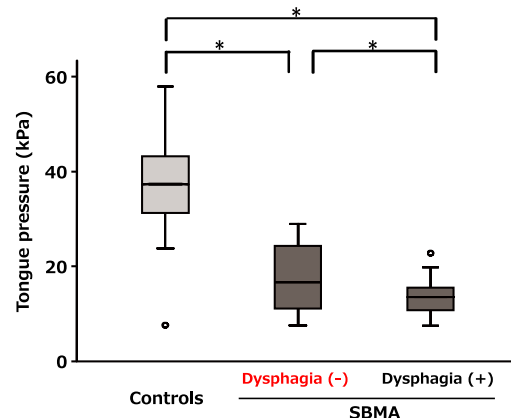


図25 舌圧測定による早期病態の検出

更に、米国 NIH との共同研究により、SBMA 特異的運動機能スケールを開発し、妥当性・再現性のバリデーションを行った。その結果、本スケールの高い再現性 (ICC=0.910) が示され、また縦断的解析においても病態の進行を反映することが明らかとなった (Hashizume et al., Neuromuscl Disord in press)。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 61件)

1. Doi, H., Koyano, S., Suzuki, Y., Nukina, N. & Kuroiwa, Y. The RNA-binding protein FUS/TLS is a common aggregate-interacting protein in polyglutamine diseases. *Neurosci Res* **66**, 131-3 (2010).
2. Tateishi, T., Hokonohara, T., Yamasaki, R., Miura, S., Kikuchi, H., Iwaki, A., Tashiro, H., Furuya, H., Nagara, Y., Ohyagi, Y., Nukina, N., Iwaki, T., Fukumaki, Y. & Kira, J. Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation. *Acta Neuropathol* **119**, 355-64 (2010).
3. Yamanaka, T., Tosaki, A., Miyazaki, H., Kurosawa, M., Furukawa, Y., Yamada, M. & Nukina, N. Mutant huntingtin fragment selectively suppresses Brn-2 POU domain transcription factor to mediate hypothalamic cell dysfunction. *Hum Mol Genet* **19**, 2099-112 (2010).
4. Bauer, P.O., Goswami, A., Wong, H.K., Okuno, M., Kurosawa, M., Yamada, M., Miyazaki, H., Matsumoto, G., Kino, Y., Nagai, Y. & Nukina, N. Harnessing chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. *Nat Biotechnol* **28**, 256-63 (2010).
5. Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Waza, M., Doi, H., Kondo, N., Mizoguchi, H., Nitta, A., Yamada, K., Banno, H., Suzuki, K., Tanaka, F. & Sobue, G. Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci* **30**, 5702-12 (2010).
6. Enokido, Y., Tamura, T., Ito, H., Arumughan, A., Komuro, A., Shiwaku, H., Sone, M., Foulle, R., Sawada, H., Ishiguro, H., Ono, T., Murata, M., Kanazawa, I., Tomilin, N., Tagawa, K., Wanker, E.E. & Okazawa, H. Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. *J Cell Biol* **189**, 425-43 (2010).
7. Shiwaku, H., Yoshimura, N., Tamura, T., Sone, M., Ogishima, S., Watase, K., Tagawa, K. & Okazawa, H. Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. *EMBO J* **29**, 2446-60 (2010).
8. Katsuno, M., Banno, H., Suzuki, K., Takeuchi, Y., Kawashima, M., Yabe, I., Sasaki, H., Aoki, M., Morita, M., Nakano, I., Kanai, K., Ito, S., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Yamamoto, T., Tsuji, S., Hasegawa, K., Shimohata, T., Nishizawa, M., Miyajima, H., Kanda, F., Watanabe, Y., Nakashima, K., Tsujino, A., Yamashita, T., Uchino, M., Fujimoto, Y., Tanaka, F. & Sobue, G. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* **9**, 875-84 (2010).
9. Mo, K., Razak, Z., Rao, P., Yu, Z., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Lieberman, A.P., Westwood, J.T. & Monks, D.A. Microarray analysis of gene expression by skeletal muscle of three mouse models of Kennedy disease/spinal bulbar muscular atrophy. *PLoS One* **5**, e12922 (2010).
10. Tamura, T., Horiuchi, D., Chen, Y.C., Sone, M., Miyashita, T., Saitoe, M., Yoshimura, N., Chiang, A.S. & Okazawa, H. Drosophila PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. *J Neurosci* **30**, 14091-101 (2010).
11. Kino, Y., Washizu, C., Aquilanti, E., Okuno, M., Kurosawa, M., Yamada, M., Doi, H. & Nukina, N. Intracellular localization and splicing regulation of FUS/TLS are variably affected by amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations. *Nucleic Acids Res* **39**, 2781-98 (2011).
12. Sun, H., Satake, W., Zhang, C., Nagai, Y., Tian, Y., Fu, S., Yu, J., Qian, Y., Chu, J. & Toda, T. Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet* **56**, 330-4 (2011).
13. Iida, A., Takahashi, A., Kubo, M., Saito, S., Hosono, N., Ohnishi, Y., Kiyotani, K., Mushiroda, T., Nakajima, M., Ozaki, K., Tanaka, T., Tsunoda, T., Oshima, S., Sano, M., Kamei, T., Tokuda, T., Aoki, M., Hasegawa, K., Mizoguchi, K., Morita, M., Takahashi, Y., Katsuno, M., Atsuta, N., Watanabe, H., Tanaka, F., Kaji, R., Nakano, I., Kamatani, N., Tsuji, S., Sobue, G., Nakamura, Y. & Ikegawa, S. A functional variant in ZNF512B is associated

- with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet* **20**, 3684-92 (2011).
14. Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M., Kurosawa, M. & Nukina, N. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol Cell* **44**, 279-89 (2011).
 15. Yu, Z., Wang, A.M., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Yue, Z., Robins, D.M. & Lieberman, A.P. Macroautophagy is regulated by the UPR-mediator CHOP and accentuates the phenotype of SBMA mice. *PLoS Genet* **7**, e1002321 (2011).
 16. Bauer, P.O., Hudec, R., Ozaki, S., Okuno, M., Ebisui, E., Mikoshiba, K. & Nukina, N. Genetic ablation and chemical inhibition of IP3R1 reduce mutant huntingtin aggregation. *Biochem Biophys Res Commun* **416**, 13-7 (2011).
 17. Tamura, T., Sone, M., Iwatsubo, T., Tagawa, K., Wanker, E.E. & Okazawa, H. Ku70 alleviates neurodegeneration in Drosophila models of Huntington's disease. *PLoS One* **6**, e27408 (2011).
 18. Hashizume, A., Katsuno, M., Banno, H., Suzuki, K., Suga, N., Tanaka, F. & Sobue, G. Difference in chronological changes of outcome measures between untreated and placebo-treated patients of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol* **259**, 712-9 (2012).
 19. Nakamura, Y., Tagawa, K., Oka, T., Sasabe, T., Ito, H., Shiwaku, H., La Spada, A.R. & Okazawa, H. Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Hum Mol Genet* **21**, 1099-110 (2012).
 20. Hama, T., Hirayama, M., Hara, T., Nakamura, T., Atsuta, N., Banno, H., Suzuki, K., Katsuno, M., Tanaka, F. & Sobue, G. Discrimination of spinal and bulbar muscular atrophy from amyotrophic lateral sclerosis using sensory nerve action potentials. *Muscle Nerve* **45**, 169-74 (2012).
 21. Rees, M., Gorba, C., de Chiara, C., Bui, T.T., Garcia-Maya, M., Drake, A.F., Okazawa, H., Pastore, A., Svergun, D. & Chen, Y.W. Solution model of the intrinsically disordered polyglutamine tract-binding protein-1. *Biophys J* **102**, 1608-16 (2012).
 22. Miyazaki, Y., Adachi, H., Katsuno, M., Minamiyama, M., Jiang, Y.M., Huang, Z., Doi, H., Matsumoto, S., Kondo, N., Iida, M., Tohnai, G., Tanaka, F., Muramatsu, S. & Sobue, G. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med* **18**, 1136-41 (2012).
 23. Hashizume, A., Katsuno, M., Banno, H., Suzuki, K., Suga, N., Mano, T., Atsuta, N., Oe, H., Watanabe, H., Tanaka, F. & Sobue, G. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* **135**, 2838-48 (2012).
 24. Mitomi, Y., Nomura, T., Kurosawa, M., Nukina, N. & Furukawa, Y. Post-aggregation oxidation of mutant huntingtin controls the interactions between aggregates. *J Biol Chem* **287**, 34764-75 (2012).
 25. Bauer, P.O., Hudec, R., Goswami, A., Kurosawa, M., Matsumoto, G., Mikoshiba, K. & Nukina, N. ROCK-phosphorylated vimentin modifies mutant huntingtin aggregation via sequestration of IRBIT. *Mol Neurodegener* **7**, 43 (2012).
 26. Mano, T., Katsuno, M., Banno, H., Suzuki, K., Suga, N., Hashizume, A., Tanaka, F. & Sobue, G. Cross-sectional and longitudinal analysis of an oxidative stress biomarker for spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve* **46**, 692-7 (2012).
 27. Rinaldi, C., Bott, L.C., Chen, K.L., Harmison, G.G., Katsuno, M., Sobue, G., Pennuto, M. & Fischbeck, K.H. Insulinlike growth factor (IGF)-1 administration ameliorates disease manifestations in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Mol Med* **18**, 1261-8 (2012).
 28. Minamiyama, M., Katsuno, M., Adachi, H., Doi, H., Kondo, N., Iida, M., Ishigaki, S., Fujioka, Y., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F., Kurihara, H. & Sobue, G. Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract. *Nat Med* **18**, 1531-8 (2012).
 29. Suzuki, M., Nagai, Y., Wada, K. & Koike, T. Calcium leak through ryanodine receptor is involved in neuronal death induced by mutant huntingtin. *Biochem Biophys Res Commun* **429**, 18-23 (2012).
 30. Popiel, H.A., Takeuchi, T., Fujita, H., Yamamoto, K., Ito, C., Yamane, H., Muramatsu, S.,

- Toda, T., Wada, K. & Nagai, Y. Hsp40 gene therapy exerts therapeutic effects on polyglutamine disease mice via a non-cell autonomous mechanism. *PLoS One* **7**, e51069 (2012).
31. Okazawa, H. HD Research Around the World: Japan. Past, Present, Future. *HD Insights* **4**, 7-8 (2013).
 32. Fujita, K., Nakamura, Y., Oka, T., Ito, H., Tamura, T., Tagawa, K., Sasabe, T., Katsuta, A., Motoki, K., Shiwaku, H., Sone, M., Yoshida, C., Katsuno, M., Eishi, Y., Murata, M., Taylor, J.P., Wanker, E.E., Kono, K., Tashiro, S., Sobue, G., La Spada, A.R. & Okazawa, H. A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases. *Nature communications* **4**, 1816 (2013).
 33. Shiwaku, H., Yagishita, S., Eishi, Y. & Okazawa, H. Bergmann glia are reduced in spinocerebellar ataxia type 1. *Neuroreport* **24**, 620-5 (2013).
 34. Li, C., Ito, H., Fujita, K., Shiwaku, H., Qi, Y., Tagawa, K., Tamura, T. & Okazawa, H. Sox2 transcriptionally regulates PQBP1, an intellectual disability-microcephaly causative gene, in neural stem progenitor cells. *PloS one* **8**, e68627 (2013).
 35. Ikeuchi, Y., de la Torre-Ubieta, L., Matsuda, T., Steen, H., Okazawa, H. & Bonni, A. The XLID protein PQBP1 and the GTPase Dynamin 2 define a signaling link that orchestrates ciliary morphogenesis in postmitotic neurons. *Cell Rep* **4**, 879-89 (2013).
 36. Togashi, K., Wakatsuki, S., Furuno, A., Tokunaga, S., Nagai, Y. & Araki, T. Na⁺/H⁺ exchangers induce autophagy in neurons and inhibit polyglutamine-induced aggregate formation. *PloS one* **8**, e81313 (2013).
 37. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Akimoto, K., Hirose, T., Ohno, S., Hattori, N. & Nukina, N. Loss of aPKCλ in Differentiated Neurons Disrupts the Polarity Complex but Does Not Induce Obvious Neuronal Loss or Disorientation in Mouse Brains. *PloS one* **8**, e84036 (2013).
 38. Barclay, S.S., Tamura, T., Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Shimamura, T., Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Imoto, S., Miyano, S. & Okazawa, H. Systems biology analysis of Drosophila in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1. *Human Molecular Genetics* **23**, 1345-64 (2014).
 39. Mano, T., Katsuno, M., Banno, H., Suzuki, K., Suga, N., Hashizume, A., Araki, A., Watanabe, H., Tanaka, S., Yamamoto, M. & Sobue, G. Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* **82**, 255-62 (2014).
 40. Tanaka, S., Banno, H., Katsuno, M., Suzuki, K., Suga, N., Hashizume, A., Mano, T., Araki, A., Watanabe, H., Adachi, H., Tatsumi, H., Yamamoto, M. & Sobue, G. Distinct acoustic features in spinal and bulbar muscular atrophy patients with laryngospasm. *Journal of the Neurological Sciences* **337**, 193-200 (2014).
 41. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Matsumoto, G., Koike, M., Uchiyama, Y., Maity, S.N., Shimogori, T., Hattori, N. & Nukina, N. NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization. *Nat Commun* **5**, 3354 (2014).
 42. Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S. & Okazawa, H. Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet*, **24**, 540-558 (2015).
 43. Iida, M., Katsuno, M., Nakatsuji, H., Adachi, H., Kondo, N., Miyazaki, Y., Tohnai, G., Ikenaka, K., Watanabe, H., Yamamoto, M., Kishida, K. & Sobue, G. Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet*, **24**, 314-329 (2015).
 44. Suga, N., Katsuno, M., Koike, H., Banno, H., Suzuki, K., Hashizume, A., Mano, T., Iijima, M., Kawagashira, Y., Hirayama, M., Nakamura, T., Watanabe, H., Tanaka, F. & Sobue, G. Schwann cell involvement in the peripheral neuropathy of spinocerebellar ataxia type 3. *Neuropathol Appl Neurobiol* **40**, 628-39 (2014).
 45. Nomura, T., Watanabe, S., Kaneko, K., Yamanaka, K., Nukina, N. & Furukawa, Y. Intranuclear aggregation of mutant FUS/TLS as a molecular pathomechanism of

- amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* **289**, 1192-202 (2014).
46. Maheshwari, M., Bhutani, S., Das, A., Mukherjee, R., Sharma, A., Kino, Y., Nukina, N. & Jana, N.R. Dexamethasone induces heat shock response and slows down disease progression in mouse and fly models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* **23**, 2737-51 (2014).
 47. Asada, A., Yamazaki, R., Kino, Y., Saito, T., Kimura, T., Miyake, M., Hasegawa, M., Nukina, N. & Hisanaga, S. Cyclin-dependent kinase 5 phosphorylates and induces the degradation of ataxin-2. *Neurosci Lett* **563**, 112-7 (2014).
 48. Yamanaka, T., Wong, H.K., Tosaki, A., Bauer, P.O., Wada, K., Kurosawa, M., Shimogori, T., Hattori, N. & Nukina, N. Large-scale RNA interference screening in mammalian cells identifies novel regulators of mutant huntingtin aggregation. *PLoS One* **9**, e93891 (2014).
 49. Araki, A., Katsuno, M., Suzuki, K., Banno, H., Suga, N., Hashizume, A., Mano, T., Hijikata, Y., Nakatsuji, H., Watanabe, H., Yamamoto, M., Makiyama, T., Ohno, S., Fukuyama, M., Morimoto, S., Horie, M. & Sobue, G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* **82**, 1813-21 (2014).
 50. Chhangani, D., Nukina, N., Kurosawa, M., Amanullah, A., Joshi, V., Upadhyay, A. & Mishra, A. Mahogunin ring finger 1 suppresses misfolded polyglutamine aggregation and cytotoxicity. *Biochim Biophys Acta* **1842**, 1472-84 (2014).
 51. Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y. & Okazawa, H. Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15 kD. *Nat Commun* **5**, 3822 (2014).
 52. Hamada, K., Terauchi, A., Nakamura, K., Higo, T., Nukina, N., Matsumoto, N., Hisatsune, C., Nakamura, T. & Mikoshiba, K. Aberrant calcium signaling by transglutaminase-mediated posttranslational modification of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, E3966-75 (2014).
 53. Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frints, S.G., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, S.I., Kawauchi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, E.E., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, V.M. & Okazawa, H. In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry*, **20**,459-71(2015).
 54. Kino, Y., Washizu, C., Kurosawa, M., Oma, Y., Hattori, N., Ishiura, S. & Nukina, N. Nuclear localization of MBNL1: splicing-mediated autoregulation and repression of repeat-derived aberrant proteins. *Hum Mol Genet*, **24**,740-56 (2015).
 55. Kurosawa, M., Matsumoto, G., Kino, Y., Okuno, M., Kurosawa-Yamada, M., Washizu, C., Taniguchi, H., Nakaso, K., Yanagawa, T., Warabi, E., Shimogori, T., Sakurai, T., Hattori, N. & Nukina, N. Depletion of p62 reduces nuclear inclusions and paradoxically ameliorates disease phenotypes in Huntington's model mice. *Hum Mol Genet*, **24**,1092-105 (2015).
 56. Miyazaki H., Oyama F., Inoue R., Aosaki T., Abe T., Kiyonari H., Kino Y., Kurosawa M., Shimizu J., Ogiwara I., Yamakawa K., Koshimizu K., Fujiyama F., Kaneko T., Shimizu H., Nagatomo K., Yamada K., Shimogori T., Hattori N., Miura M., & Nukina N. Singular localization of sodium channel $\beta 4$ subunit in unmyelinated fibres and its role in the striatum *Nat Commun*, **5**,5525 (2014)
 57. Ito H, Fujita K, Tagawa K, Chen X, Homma H, Sasabe T, Shimizu J, Shimizu S, Tamura T, Muramatsu S,, & Okazawa H. HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends a lifespan of mutant Ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med* **7**, 78-101 (2014).
 58. Hashizume A, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Mano T, Araki A, Hijikata Y, Grunseich C, Kokkinis A, Hirakawa A, Watanabe H, Yamamoto M, Fischbeck KH, *Sobue G. A functional scale for spinal and bulbar muscular atrophy : cross-sectional and longitudinal study. *Neuromuscul Disord*, in press (2015)
 59. Saitoh Y., Fujikake N., Okamoto Y., Popiel H.A., Hatanaka Y., Ueyama M., Suzuki M., Gaumer S., Murata M., Wada K., & Nagai Y. p62 plays a protective role in the autophagic clearance of polyglutamine aggregates in polyglutamine disease model flies. *J Biol Chem* **290**, 1442-53 (2015)
 60. Takeuchi T., Suzuki M., Fujikake N., Popiel H.A., Kikuchi H., Futaki S., Wada K., & Nagai Y. Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein

- homeostasis at the multicellular organismal level. *Proc Natl Acad Sci USA*, in press (2015)
61. Kino Y., Washizu C., Kurosawa M., Yamada M., Miyazaki H., Akagi T., Hashikawa T., Doi H., Takumi T., Hicks G., Hattori N., Shimogori T., Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*, in press

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

①査読審査の入る proceedings 等

1. Naiki H., *Nagai Y. Molecular pathogenesis of protein misfolding diseases: Pathological molecular environments versus quality control systems against misfolded proteins. *J Biochem* **146**, 751-6 (2009).
2. Yamanaka, T. & Nukina, N. Transcription factor sequestration by polyglutamine proteins. *Methods Mol Biol* **648**, 215-29 (2010).
3. Nagai Y., Fujikake N., Popiel H.A., Wada K. Induction of molecular chaperones as a therapeutic strategy for the polyglutamine diseases. *Curr Pharm Biotechnol* **11**, 188-97 (2010).
4. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Tanaka F, Sobue G. Clinical features and molecular mechanisms of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Adv Exp Med Biol* **685**, 64-74 (2010).
5. Mizuno H., Fujikake N., Wada K., *Nagai Y. α -Synuclein transgenic Drosophila as a model of Parkinson's disease and related synucleinopathies. *Parkinsons Dis* **2011**, 212706 (2011).
6. Popiel H.A., Burke J.R., Strittmatter W.J., Oishi S., Fujii N., Takeuchi T., Toda T., Wada K., *Nagai Y. The aggregation inhibitor peptide QBP1 as a therapeutic molecule for the polyglutamine neurodegenerative diseases. *J Amino Acids* **2011**, 265084 (2011).
7. Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Sobue G. Dutasteride for spinal and bulbar muscular atrophy: another advance towards disease-modifying therapy. *Lancet Neurol* **10**, 113-5 (2011).
8. Ikenaka K, Katsuno M, Kawai K, Ishigaki S, Tanaka F, Sobue G. Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *Int J Mol Sci* **13**, 1225-38 (2012).
9. Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 329-35 (2012).
10. Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Cell Tissue Res* **349**, 313-20 (2012).
11. Tanaka F, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Sobue G. Current status of treatment of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neural Plast* **2012**, 369284 (2012).
12. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Tanaka F, Sobue G. Molecular pathophysiology and disease-modifying therapies for spinal and bulbar muscular atrophy. *Arch Neurol* **69**, 436-40 (2012).
13. Katsuno M, Tanaka F, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Watanabe H, Sobue G. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Prog Neurobiol* **99**, 246-56, (2012).
14. Furukawa, Y. & Nukina, N. Functional diversity of protein fibrillar aggregates from physiology to RNA granules to neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta* **1832**, 1271-8 (2013).
15. Popiel H.A., Takeuchi T., Burke J.R., Strittmatter W.J., Toda T., Wada K., *Nagai Y. Inhibition of protein misfolding/aggregation using polyglutamine binding peptide QBP1 as a therapy for the polyglutamine diseases. *Neurotherapeutics* **10**, 440-6 (2013).
16. Katsuno M, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Translational research on disease-modifying therapies for neurodegenerative diseases. *Neurology and Clinical Neuroscience* **1**, 3-10, (2013).
17. Takeuchi T., Popiel H.A., Futaki S., Wada K., *Nagai Y. Peptide-based therapeutic approaches for treatment of the polyglutamine diseases. *Curr Med Chem* **21**, 2575-82 (2014).
18. Katsuno M, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Transforming growth

- factor-beta signaling in motor neuron diseases. *Current Mol Med.* 11: 48-56, 2011.
19. Katsuno M, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G. Potential therapeutic targets in polyglutamine-mediated diseases. *Expert Rev Neurother* **14**, 1215-28 (2014).

②その他

1. 永井義隆. ポリグルタミン病に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした分子治療. *臨床神経学* **49**, 913-6 (2009).
2. 岡澤均. TRIAD-第3の細胞死. *Brain and Nerve 神経研究の進歩* **61**, 285-92 (2009).
3. 田村拓也, 岡澤 均. Pol II 特異的阻害薬、 α -アマニチンが引き起こす非特異的で緩慢な細胞死(TRIAD). *日本ケミカルバイオロジー学会機関紙「ケミカルバイオロジー」* **12**, 13 (2009).
4. 伊藤日加瑠, 岡澤 均. 【脳神経系の情報伝達と疾患】PQBP1 異常による発達障害の分子機構. *実験医学* **28**, 706-12 (2010).
5. 岡澤 均. DNA 修復タンパク HMGB を用いたアンチエイジング治療開発、東京生化学研究会 助成研究報告集 平成 21 年度版(第 24 集)38-42 (2010).
6. 水口峰之, 岡澤 均. 天然変性タンパク質 PQBP-1 の揺らぎと生体機能、メディカルバイオ 10 月別冊「揺らぎと生体機能」44-48 (2010).
7. 伊藤日加瑠 & 岡澤均. PQBP1 異常による発達障害の分子機構. *実験医学* **28**, 706-12 (2010).
8. 田中章景, 井口洋平, 熱田直樹, 勝野雅央, 祖父江元. 運動ニューロン疾患の治療の進歩. *神経治療学* **27**: 521-524, 2010.
9. 勝野雅央, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症. *からだの科学*. 265:118-119, 2010.
10. 紀嘉浩, 黒沢大 & 貫名信行. ハンチントン病モデルマウス. in *脳・神経疾患-疾患モデルの作成と利用* (ed. 三品昌美) 39-47 (エル・アイ・シー, 東京, 2011).
11. 永井義隆, 貫名信行. QBP1 を応用した異常伸長ポリグルタミン蛋白質の特異的分解. *臨床神経学* **51**, 1108-10 (2011).
12. Enokido, Y. & Okazawa, H. DNA Repair in the Nervous System: A New Research for Neurological Disorders. in *DNA Repair: New Research* (eds. Kimura, S. & Shimizu, S.) (Nova Science, 2011).
13. 榎戸靖 & 岡澤均. ポリグルタミン病における DNA 修復異常. *Medical Science Digest* **38**, 21-24 (2011).
14. 田川一彦 & 岡澤均. ポリグルタミン病、認知症学(上) - その解明と治療の最新知見 -. *日本臨牀 増刊号*, 124-128 (2011).
15. 岡澤 均. はじめに、精神発達遅滞・自閉症の分子医学、医学のあゆみ、Vo.239、No.6、605-606 (2011).
16. 塩飽裕紀, 岡澤 均. PQBP1 遺伝子異常による発達障害の分子医学、医学のあゆみ、Vo.239、No.6、653-659 (2011).
17. 岡澤 均. ポリグルタミン病における凝集毒性概念の変遷と治療、日本認知症学会誌 *Dementia Japan* Vol.26、No.1、13-20 (2011).
18. 岡澤均. DNA 損傷修復からみた神経変性機序. *臨床神経学* **51**, 979-981 (2011).
19. 岡澤 均. ハンチントン病の分子病態解明、臨床神経学、Vol.52、No.2、63-72 (2011).
20. 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 足立弘明, 田中章景, 祖父江 元. 神経変性をどう考えるか? 病態理解にいたる最近の進歩 TGF- β シグナルからみた神経変性機序. *臨床神経学* **51**: 982-985, 2011.
21. 勝野雅央, 足立弘明, 田中章景, 祖父江 元. 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)モデルマウス. 「モデル動物利用マニュアル: 疾患モデルの作製と利用 - 脳・神経疾患」, p75-82, エル・アイ・シー, 2011.
22. 祖父江 元, 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 田中章景, 祖父江 元. 神経疾患研究の現状と課題. *学術の動向*. **16**: 52-56, 2011
23. 田中誠也, 坂野晴彦, 田中康博, 勝野雅央, 鈴木啓介, 須賀徳明, 橋詰淳, 辰巳寛, 祖

- 父江元, 山本正彦. 弛緩性ディサースリアに対する言語病理学および音響学的検討. 心身科学 3: 35-51, 2011.
24. 田中章景, 井口洋平, 石垣診祐, 勝野雅央, 祖父江元. 運動ニューロン疾患の治療の進歩. 神経治療学 28: 367-369, 2011.
 25. 坂野晴彦, 井口洋平, 勝野雅央, 鈴木啓介, 祖父江元. 運動ニューロン疾患の病態に基づく画期的治療の開発. Annual Review 神経 2011, 中外医学社, 130-139, 2011.
 26. 紀嘉浩, 貫名信行. 【in vivo 実験医学によるヒト疾患解明の最前線 生体イメージングとモデル動物を用いた研究戦略と臨床応用 疾患モデルと分子標的探索による治療薬開発】ハンチントン病の治療法開発とモデルマウスを用いた評価. 実験医学 30, 349-356 (2012).
 27. 松本弦, 貫名信行. 【神経筋疾患の分子標的治療開発】p62 のリン酸化と選択的オートファジー. BIO Clinica 27, 916-920 (2012).
 28. 永井義隆. 神経変性疾患病態研究のキーワード. 臨床神経学 52, 874-6 (2012).
 29. 永井義隆, 和田圭司. ハンチントン病. 稀少疾患・難病の診断/治療技術と製品開発 (技術情報協会), 973-9 (2012).
 30. 伊藤日加瑠 & 岡澤均. ポリグルタミン蛋白質と神経変性疾患. 生体の科学 64, 339-44 (2012).
 31. 岡澤均, 「脳疾患のバイオマーカーとオプトジェネティクス」企画, 実験医学, vol.30, No.16 (2012)
 32. 岡澤均, 「概論: 技術革新による神経科学の新潮流」, 実験医学, vol.30, No.16, 2548-2553 (2012).
 33. 田川一彦, 岡澤均, 「ハンチントン病のバイオマーカー研究」, 実験医学, vol.30, No.16, 2572-2576 (2012).
 34. 坂野晴彦, 勝野雅央, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症. すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患. p109-115, 中山書店, 2012.
 35. 勝野雅央, 足立弘明, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症に対する分子標的治療法の開発. すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患. p288-294, 中山書店, 2012.
 36. 鈴木啓介, 勝野雅央, 祖父江元. 神経疾患治療ノート. 球脊髄性筋萎縮症. Clinical Neuroscience 30: 1430-1431, 2012.
 37. 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 足立弘明, 田中章景, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症. 稀少疾患/難病の診断・治療と製品開発. p945-952, 技術情報協会, 2012.
 38. 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 橋詰 淳, 足立弘明, 田中章景, 祖父江元. 神経変性疾患のトランスレーショナルリサーチ. 日本内科学雑誌. 101: 2522-2538, 2012.
 39. 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 橋詰 淳, 足立弘明, 田中章景, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症に対する抗アンドロゲン療法. 臨床神経学 52: 1207-1209, 2012.
 40. 田中章景, 井口洋平, 池中健介, 石垣診祐, 勝野雅央, 祖父江元. 運動ニューロン疾患の治療の進歩. 神経治療学 29: 401-403, 2012.
 41. 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 足立弘明, 田中章景, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) モデルマウスを用いた抗アンドロゲン療法の開発. 遺伝子医学 MOOK 22 号. 87-92, 2012.
 42. 坂野晴彦, 勝野雅央, 鈴木啓介, 橋詰 淳, 祖父江元. 神経変性疾患の分子標的治療への問題点—SBMA を中心に. Bio Clinica 27: 946-950, 2012.
 43. 井口洋平, 勝野雅央, 祖父江元. 孤発性 ALS の分子標的治療への展望. Bio Clinica 27: 941-945, 2012.
 44. 鈴木啓介, 坂野晴彦, 勝野雅央, 足立弘明, 田中章景, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症の病態抑止治療—リユープロレリン酢酸塩. BRAIN and NERVE—神経研究の進歩. 64: 237-244, 2012.
 45. 貫名信行. 【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の病態機序の解明 Proteinopathy からみた神経変性疾患の病態機序. 医学のあゆみ 247, 395-9 (2013).
 46. 松本弦, 貫名信行. Basic Neuroscience 生化学(分子生物学) p62リン酸化とオートファジー

- 一. *Annual Review 神経* **2013**, 29-36 (2013).
47. 畑中悠佑、和田圭司、永井義隆. 認知症におけるシナプス病態. *Dementia Japan* **27**, 128-35 (2013).
 48. 永井義隆、藤掛伸宏. コンフォメーション病としての神経変性疾. *ファルマシア* **49**, 849-853 (2013).
 49. 永井義隆. ポリグルタミン鎖の伸長による SCA. <アクチュアル 脳・神経疾患の臨床⑤> 「小脳と運動失調」(西澤正豊編、中山書店), 172-81 (2013).
 50. Okazawa, H. HD Research Around the World: Japan. Past, Present, Future. *HD Insights* **4**, 7-8 (2013).
 51. 水口峰之、岡澤均「Polyglutamine tract-binding protein 1 の構造生物学的研究」, *YAKUGAKU ZASSI*, 133(5), 519-526 (2013)
 52. 藤田慶太、岡澤 均 Omics からみた神経変性疾患の病態機序. *医学のあゆみ* 247,401-406 (2013).
 53. 勝野雅央、田中章景、祖父江 元.小脳障害の治療—分子標的と進行抑制治療. 小脳と運動失調—小脳は何をしているのか. p233-238, 中山書店, 2013.
 54. 勝野雅央、足立弘明、鈴木啓介、橋詰 淳、祖父江 元. 神経難病の克服に向けて—球脊髄性筋萎縮症(SBMA)に対する治療法開発の展望. 技術予測レポート2013-健康寿命の延伸を目指す日本の技術編, p278-288, ソレカラ社, 2013.
 55. 勝野雅央、池中建介、河合香里、祖父江 元. Dynactin 1 の機能低下と運動ニューロン変性. *臨床神経学* 53: 1084-1086, 2013.
 56. 勝野雅央、南山 誠、祖父江 元. 片頭痛治療薬ナラトリプタンによる運動ニューロン変性の抑制. *医学のあゆみ* 247: 566-567, 2013.
 57. 勝野雅央、鈴木啓介、祖父江 元. 神経変性疾患に対する臨床試験・治験. *医学のあゆみ* 247: 465-471, 2013.
 58. 勝野雅央. 神経疾患の臨床試験におけるエンドポイントとバイオマーカー. *臨床評価*. 41:509-515, 2014.
 59. 永井義隆. ポリグルタミン病における神経変性. *BRAIN MEDICAL*, **26**, 225-9 (2014).

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 65件、国際会議 19件)

(国内会議)

1. 永井義隆(精神・神経医療研究センター). ポリグルタミン蛋白質のアミロイド線維形成と細胞毒性獲得メカニズム—露出 β シート仮説の提唱—. 第 82 回日本生化学会, 神戸 (2009/10/21-24).
2. 勝野雅央(名古屋大学), 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 近藤直英, 松本慎二郎, 田中章景 & 祖父江元. 運動ニューロン変性における TGF- β シグナルの役割. 第 6 回宮崎サイエンスキャンプ, 宮崎 (2010/02/26-28).
3. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン封入体結合蛋白としての FUS/TLS. 第 51 回日本神経学会総会, 東京(東京国際フォーラム) (2010/05/20-22).
4. Nukina, N., Bauer, P.O., Goswami, A., Wong, H.K., Okuno, M., Kurosavva, M., Yamada, M., Miyazaki, H., Matsumoto, G., Kino, Y. & Nagai, Y. Novel gene therapy for polyglutamine diseases to selectively degrade the pathogenic protein. Japan society of Gene Therapy The 16th Annual Meeting 2010 (第 16 回日本遺伝子治療学会年次学術集会), 宇都宮(栃木県総合文化センター) (2010/07/01-03).
5. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病の包括的治療開発戦略. 2010 年度 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 札幌(ホテルさっぽろ芸文館) (2010/07/27-30).
6. 勝野雅央(名古屋大学). 球脊髄性筋萎縮症に対する臨床治験の取組. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「今後の難病対策に関する研究」シンポジウム, 東京 (2010/08/28).

7. 永井義隆(精神・神経医療研究センター). 神経変性疾患の発症分子メカニズムに基づいた治療法開発- 目的指向型研究の進め方-(若手育成セミナー). 第 53 回日本神経化学会, 神戸 (2010/08/31-09/01).
8. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病の治療法開発とモデルマウスを用いた評価. 第 3 回疾患モデルシンポジウム"精神神経疾患のモデル動物とその応用, 東京(中央大学駿河台記念会館) (2010/11/18).
9. 貫名信行(理化学研究所). Expanding world of autophagy: from molecular mechanisms to pathophysiological roles Using chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回生化学会大会合同大会, 神戸(神戸ポートアイランド) (2010/12/07-10).
10. 岡澤均(東京医科歯科大学). ハンチントン病と DNA 修復障害. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮(大宮ソニックシティ) (2012/10/27-30).
11. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病の治療戦略. 2011 年ニューロサイエンス研究会, 弘前(ホテルニューキャッスル) (2011/01/28).
12. 岡澤均(東京医科歯科大学). 神経変性疾患における DNA 損傷修復. FANTASY, 東京(ホテル日航東京) (2011/02/05-06).
13. 岡澤均(東京医科歯科大学). Neurodegeneration and DNA damage. 第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会総会全国学術集会合同大会, 横浜(パシフィコ横浜) (2011/03/28-30(3.11 の地震の影響で誌上開催)).
14. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病:病態と治療戦略. 第 24 回神経学セミナー, 東京(順天堂大学) (2011/04/22).
15. 永井義隆(精神・神経医療研究センター). 異常凝集病と病態. 平成 23 年度大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御」, 大阪 (2011/04/27-28).
16. 貫名信行(理化学研究所). 凝集体形成からみた神経変性機序. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋(名古屋国際会議場) (2011/05/18-20).
17. 永井義隆(精神・神経医療研究センター) & 貫名信行. QBP1 を応用した異常伸長ポリグルタミン蛋白質の特異的分解. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋 (2011/05/18-20).
18. 岡澤均(東京医科歯科大学). DNA 損傷修復からみた神経変性機序. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋(名古屋国際会議場) (2011/05/18-20).
19. 勝野雅央(名古屋大学). TGF-beta からみた神経変性機序. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋 (2011/05/20).
20. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病の治療戦略. 第 11 回東京 SCD 研究会, 東京(京王プラザホテル) (2011/07/07).
21. 岡澤均(東京医科歯科大学). ポリグルタミン病の病態解明から治療開発へ. 京都大学 CREST 特別講演, 京都(京都大学) (2011/07/13).
22. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病の治療戦略. 第 14 回横浜セミナー"脳とこころを考える", 横浜(横浜ベイシェラトンホテル&タワーズ) (2011/10/11).
23. 永井義隆(精神・神経医療研究センター). 神経変性疾患の創薬に向けた動物モデル～筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病を中心に～. 技術情報協会セミナー「神経変性疾患に求められる薬剤プロファイルと試験デザイン」, 東京 (2011/10/27-28).
24. 貫名信行(理化学研究所). ポリグルタミン病の病態と治療戦略. 国立長寿医療研究センターセミナー, 大府(国立長寿医療研究センター) (2011/12/20).
25. 永井義隆(精神・神経医療研究センター). ショウジョウバエモデルを用いた神経変性疾患の病態治療研究～ALS モデルを中心に～. 神経疾患のモデル動物研究会, 大阪 (2012/01/14-15).
26. 岡澤均(東京医科歯科大学). ポリグルタミン病の分子標的治療を目指して. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「神経疾患の克服に向けて」, 大阪(大阪大学蛋白質研究所) (2012/03/01-02).

27. 勝野雅央(名古屋大学), 坂野晴彦, 鈴木啓介, 橋詰淳, 足立弘明, 田中章景 & 祖父江元. 神経変性疾患のトランスレーショナルリサーチ. 第 109 回日本内科学会総会・講演会シンポジウム「わが国のトランスレーショナルリサーチとEBM」, 京都 (2012/04/14).
28. 岡澤均(東京医科歯科大学). ポリグルタミン病の分子標的治療の開発に向けて. パソシングナリングバイオロジーワークショップ, 東京(東京医科歯科大学) (2012/04/24).
29. 永井義隆(精神・神経医療研究センター). 神経変性疾患病態研究のキーワード. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京 (2012/05/22-25).
30. 岡澤均(東京医科歯科大学). ハンチントン病の分子病態解明. 第 53 回日本神経学会学術大会 2011 年度植林賞受賞者招待講演, 東京(東京国際フォーラム) (2012/05/23).
31. 勝野雅央(名古屋大学) & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症に対する抗アンドロゲン療法. 第 53 回日本神経学会学術大会シンポジウム「アカデミア発の創薬」, 東京 (2012/05/25).
32. 貫名信行. ポリグルタミン病の病態と治療戦略. 第 3 回神経科学と構造生物学の融合研究会 (大阪大学蛋白質研究所, 大阪 2012/10/04-05).
33. 貫名信行. 不溶学とオートファジー. オートファジー研究会 (順天堂大学, 東京 2012/12/07).
34. 貫名信行. ハンチントン病研究の最前線. コレアジン錠新発売記念講演会 (グランドパレスホテル, 東京 2013/04/13).
35. 岡澤均. 神経疾患タンパク質研究とブレインバンク. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会 シンポジウム・ブレインバンク (タワーホール船堀, 東京 2013/04/24-26).
36. 岡澤均. 神経変性疾患の分子標的治療を目指して. 横浜市立大学大学院生命医科学研究科講義 (横浜市大鶴見キャンパス, 横浜 2013/05/20).
37. 永井義隆. 蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患の治療戦略. 第 13 回日本蛋白質科学会 (鳥取 2013/06/13).
38. 貫名信行. ポリグルタミン病の病態と治療戦略. 第 59 回臨床神経勉強会 (札幌アスペンホテル, 札幌 2013/06/14).
39. 松本弦. p62 タンパク質のリン酸化による選択的オートファジーの制御. 第 65 回日本細胞生物学会大会 (ウインクあいち(愛知県産業労働センター), 名古屋 2013/06/19-21).
40. 紀嘉浩, 貫名信行. 神経疾患におけるタンパク質・RNA 凝集体の意義. Protein/RNA aggregation in neurological disorders. *Neuro2013*(第 36 回日本神経科学大会) (国立京都国際会館, 京都 2013/06/20-23).
41. 勝野雅央. 神経変性疾患における動物モデルから臨床試験への展開. 基礎臨床統合シンポジウム「基礎・臨床連携の推進に向けて:現状の課題と今後の展望」 *Neuro2013*(第 36 回日本神経科学大会) (国立京都国際会館, 京都 2013/06/21).
42. Katsuno, M. Neurobiological Study of Postmortem Brain from Brain Bank: for the study of spinal disorders. *Neuro2013*(第 36 回日本神経科学大会) (国立京都国際会館, 京都 2013/06/22).
43. 松本弦. タンパク質分解とアグリソーム. 第 9 回細胞生物学セミナー (秋田大学, 秋田 2013/07/03).
44. 永井義隆. 神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集をターゲットとした治療戦略ーポリグルタミン病をモデルとして. 第 7 回 *Kyoto Neuroscience Conference* (京都 2013/07/04).
45. 勝野雅央. 運動ニューロン疾患に対する治療法開発の現状と展望. 第 4 回神経疾患 *HOT TOPICS* (仙台 2013/07/04).
46. 永井義隆. 神経変性疾患研究の最前線. 国立精神・神経医療研究センター神経内科研修セミナー (東京 2013/07/17).
47. 岡澤均. 網羅的リン酸化タンパク質質量解析を用いた神経変性病態の解明の試み. *AB SCIEX 質量分析計によるタンパク質発現量解析セミナー* (UDX GALLERY NEXT-1 2013/07/17).
48. 岡澤均. 網羅的リン酸化タンパク質質量解析を用いた神経変性病態の解明の試み. *AB SCIEX 質量分析計によるタンパク質発現量解析セミナー* (新大阪ブリックビル

2013/07/19).

49. 貫名信行. 老化関連疾患における異常タンパク質除去機構の解明. 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「高次神経機能障害の発症メカニズム解明と新規治療法の開発」第1回公開シンポジウム (同志社大学京田辺キャンパス, 京都 2013/10/05).
50. 永井義隆. 神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略. 横浜市立大学大学院セミナー (横浜 2013/10/08).
51. 勝野雅央. 運動ニューロン疾患に対する分子標的治療法の開発. 第4回神経科学と構造生物学の融合研究会 (岡崎 2013/11/19-20).
52. 永井義隆. Hsp40 はエクソソーム分泌により細胞非自律的なポリグルタミン病の治療効果を発揮する. 第32回日本認知症学会学術集会 (長野 2013/11/08).
53. 勝野雅央. 神経変性疾患に対する治療法開発の現状と展望. 第5回 Neuroprotective Meeting for Researchers (NMYR) (東京 2013/11/23).
54. 岡澤均. 認知症の原因解明と治療開発の最前線. 日本女医会講演 (名古屋観光ホテル, 名古屋 2014/02/15).
55. 貫名信行. オートファジーと神経変性. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「オートファジーと疾患」(大阪大学吹田キャンパス, 吹田 2014/02/20-21).
56. 貫名信行. ポリグルタミン病の治療戦略と蛋白質の品質管理. 神経疾患治療研究会 (京都大学芝蘭会館, 京都 2014/02/25).
57. 貫名信行. ポリグルタミン病とタンパク質の品質管理. 順天堂大学大学院平成 25 年度老人性疾患病態治療研究センター研究成果発表会 (順天堂大学 10 号館 1 階カンファレンスルーム, 東京 2014/03/18).
58. 岡澤均. 神経変性疾患の共通病態としての DNA 損傷修復異常. 慶應ニューロサイエンス研究会 (慶応義塾大学, 東京 2014/03/22).
59. 勝野雅央. 神経変性疾患に対する医師主導治験. 第11回医薬品評価フォーラム, 東京, (2014.4.24).
60. 永井義隆. 神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略ーポリグルタミン病をモデルとして. 第9回青森神経科学談話会 (H26.6.14, 青森)
61. 勝野雅央. 基礎研究の成果を医師主導の治験へ:神経変性疾患での例. 平成26年度国公立大学病院医療技術関係職員研修, 東京, (2014.6.26).
62. 永井義隆. ポリグルタミン蛋白質の凝集・細胞毒性獲得メカニズム. タウ研究ミーティング (H26.8.1, 東京)
63. 永井義隆. ショウジョウバエモデルを用いた神経変性疾患の病態解明・治療法開発〜ALS モデルを中心に〜. 第32回 Neuroscience Seminar Tokushima (H26.9.1, 徳島)
64. 永井義隆. TDP-43 のオリゴマー化・神経変性メカニズムの解明. 平成26年度厚労省「筋萎縮性側索硬化症の新規治療法・病態解明研究班」ワークショップ (H26.9.26, 東京)
65. 貫名信行. 認知症研究はどこから来てどこへ行くのか. 認知症研究を知る若手研究者の集まり2014 特別講演II (和光純薬湯河原研修所, 熱海 2014/07/24-27).

(国際会議)

1. Nukina, N. New strategy for the treatment of polyglutamine diseases. Global COE Program The Second International Symposium: Novel Approaches for Neurological and Psychiatric Disorders, Nagoya, Japan (2009/11/26-27).
2. Nagai, Y. Modeling human neurodegenerative diseases using *Drosophila* for elucidating the pathomechanisms and therapeutic strategies. Memorial Symposium for Foundation of Insect Biomedical Research Center in KIT, Kyoto (2010/03/26).
3. Nukina, N. Search for neuronal circuit specific changes in polyglutamine diseases. Kick of symposium of Scientific Research on Innovative Area "Foundation of Synapse and neurocircuit Pathology", Tokyo(Tokyo Medical and Dental University) (2010/10/27).
4. Katsuno, M. TGF-beta signal disruption and cell cycle dysregulation in motor neuron diseases. Kick of symposium of Scientific Research on Innovative Area "Foundation of Synapse and neurocircuit Pathology", Tokyo(Tokyo Medical and Dental University) (2010/10/27).

5. Nukina, N. Enhancing the clearance of misfolded polyglutamine proteins. 2011 Gordon Research Conferences on CAG Triplet Repeat Disorders, Lucca (Barga), Italy (2011/06/05-10).
6. Okazawa, H. & Tamura, T. Single strand annealing of DNA double strand breaks is involved in the SCA1 pathology. CAG Triplet Repeat Disorders. 2011 Gordon Research Conferences on CAG Triplet Repeat Disorders, Lucca (Barga), Italy (2011/06/05-10).
7. Katsuno, M. Elucidation of neuronal death signaling pathways and development of disease-modifying therapies for Kennedy's disease. Kennedy's Disease Association 2011 Annual Conference and Education Symposium, Bowie, USA (2011/11/09).
8. Nagai, Y., Takeuchi, T., Popiel, H.A. & Wada, K. Non-cell autonomous therapeutic effects of Hsp40 on polyglutamine disease models via its exosome-mediated secretion. 2nd International Conference of Neural Cell Culture, Tokyo (2012/06/16).
9. Nagai Y. Molecular targeted therapy against the toxic protein conformation and aggregation for the polyglutamine neurodegenerative disorders. Max Planck Institute & National Center of Neurology and Psychiatry Joint Symposium (October 3-6, 2012, Munich, Germany)
10. Nukina, N. Autophagic machinery for degrading the misfolded proteins. The 6th International Symposium of Autophagy 2012 (Nago, Japan, 2012/10/28-11/01).
11. Nagai Y. Toxic protein conformational transition and amyloid fibril formation in the polyglutamine diseases. International Symposium on Amyloidosis - Intra and extracellular amyloid formation mechanism in amyloidosis (January 24, 2013, Tokyo, Japan)
12. Katsuno M. Molecular pathogenesis and therapy of motor neuron disease. Minisymposium Neurosciences: Joint meeting of the Medical School of Nagoya and the Medical University of Vienna, Vienna, Austria, (2013.1.28).
13. Katsuno M. Endpoints and biomarkers in clinical trials of neurological disorders. The 3rd International Symposium of Early Stage Clinical Trial, Yokohama, Japan, (2013.2.2).
14. Nagai, Y. Disruption of microtubule-dependent transport triggers accumulation and oligomerization of TDP-43 in the cytoplasm, leading to neurodegeneration in ALS. *Niigata Neuroscience Research Meeting* (Niigata, Japan 2013/06/03).
15. Okazawa, H. Brain disease researches and brain bank. *Neuro 2013* (Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan 2013/06/20-23(6/22) (Symposia).
16. Katsuno, M. Translational research on disease-modifying therapy for neurodegenerative disease. *Young Scientist Symposium 2013* (Tokyo, Japan 2013/08/31).
17. Okazawa, H. Morphological and molecular changes of synaptic spines in mouse models of PQBP1-linked intellectual disability. *The 16th International Workshop on Fragile X* (Novotel Barossa Valley Resort, Australia 2013/09/17-20).
18. Katsuno M, Sobue G. Pathogenesis of selective neurodegeneration in polyglutamine-mediated motor neuron disease. International symposium. *New Frontier of Molecular Neuropathology 2014*, Tokyo, Japan, (2014.3.16-17).
19. Katsuno M. Molecular pathway and therapeutic strategies for motor neuron diseases. The 5th East Asia Neurology Forum (EANF), Kaoshiung, Taiwan, (2014.4.12).

② 口頭発表 (国内会議 34件、国際会議 18件)

(国内会議)

1. ポピエル明子(精神・神経医療研究センター), 藤掛伸宏, 戸田達史, 村松慎一, 和田圭司 & 永井義隆. ポリグルタミン病モデルマウスに対する凝集阻害ペプチド QBP1 を用いた遺伝子治療. 第 82 回日本生化学会, 神戸 (2009/10/21-24).
2. 山中智行(理化学研究所), 戸崎麻子, 宮崎晴子, 黒沢大, 古川良明, 山田みず樹 & 貫名信行. Mutant huntingtin selectively suppresses Brn-2 POU domain transcription factor to mediate hypothalamic cell dysfunction (変異ハンチンチンは Brn-2 POU ドメイン転写因子の活性を阻害し視床下部神経ペプチドの発現を抑制する). 第 62 回日本細胞生物学会大会, 大阪(大阪国際会議場) (2010/05/19-21).
3. ポピエル明子(精神・神経医療研究センター), 藤田寛美, 山本和弘, 藤掛伸宏, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司 & 永井義隆. 凝集阻害分子を用いた遺伝子治療によるポリグ

- ルタミン病モデルマウスの神経症状と封入体形成の抑制. 第 33 回日本神経科学会・第 53 回日本神経化学会合同大会, 名古屋 (2010/09/02-04).
4. 永井義隆(精神・神経医療研究センター), ポピエル明子, 藤田寛美, 山本和弘, 藤掛伸宏, 村松慎一, 戸田達史 & 和田圭司. AAV5 を用いた分子シャペロンの遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスの封入体形成と神経症状の抑制効果. 第 5 回臨床ストレス応答学会, 徳島 (2010/11/19-20).
 5. Kino, Y., Wahizu, C., Aquilanti, E., Okuno, M., Kurosawa, M., Yamada, M., Doi, H. & Nukina, N. Intracellular localization and splicing regulation of FUS/TLS are variably affected by amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations. 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回生化学会大会合同大会, 神戸(神戸ポートアイランド) (2010/12/07-10).
 6. ポピエル明子(精神・神経医療研究センター), 藤田寛美, 山本和弘, 武内敏秀, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司 & 永井義隆. 凝集阻害分子の遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスに対する治療効果. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋 (2011/05/18-20).
 7. 武内敏秀(精神・神経医療研究センター), ポピエル明子, 和田圭司 & 永井義隆. エクソソームを介した Hsp40 の細胞外分泌. 第 6 回臨床ストレス応答学会, 名古屋 (2011/11/04-05).
 8. 斉藤勇二(精神・神経医療研究センター), 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司 & 永井義隆. ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの病態において p62 は保護的に機能している. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京 (2012/05/22-25).
 9. 宮崎雄(名古屋大学), 足立弘明, 勝野雅央, 南山誠, 蔭月梅, 土井英樹, 松本慎二郎, 近藤直英, 飯田円, 藤内玄規, 田中章景, 村松慎一 & 祖父江元. miR-196a は SBMA において異常 AR mRNA の不安定化を促進し表現型を有意に改善させる. 第 53 回日本神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
 10. 鈴木啓介, 勝野雅央, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰淳, 矢部一郎, 青木正志, 中野今治, 金井数明, 水澤英洋, 山本知孝, 長谷川一子, 西澤正豊, 宮嶋裕明, 荻田典生, 中島健二, 辻野彰, 内野誠, 田中章景 & 祖父江元. リュープロレリン酢酸塩の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第 3 相長期継続投与試験 (JASMITT-07OP 試験). 第 53 回日本神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
 11. 古田晶子(順天堂大学), 永井義隆, 和田圭司, 内山安男 & Clark, H.B. SCA1 モデルマウスにおけるプルキンエ細胞の樹状突起の初期変化とアストロサイト病変の検討. 第 53 回日本神経病理学会総会, 新潟 (2012/06/28-30).
 12. 伊藤日加瑠, 田川一彦, 岡澤均. HMGB1 を用いた脊髄小脳失調症1型モデルマウス治療の試み. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会 (タワーホール船堀, 東京 2013/04/24-26).
 13. 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆. DCTN1 依存的輸送の障害により TDP-43 発現ショウジョウバエの神経変性は増悪する. 第 54 回日本神経学会学術大会 (タワーホール船堀, 東京 2013/05/29-06/01).
 14. 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 上村匡, 永井義隆. GBA の機能喪失によりパーキンソン病モデルショウジョウバエの神経変性は増悪する. 第 54 回日本神経学会学術大会 (タワーホール船堀, 東京 2013/05/29-06/01).
 15. 石黒太郎, 石川欽也, 藤掛伸宏, 永井義隆, 佐藤望, 和田圭司, 水澤英洋. SCA31 (UGGAA)_n リピートはショウジョウバエで複眼変性を引き起こす. 第 54 回日本神経学会学術大会 (タワーホール船堀, 東京 2013/05/29-06/01).
 16. 伊藤日加瑠, 田川一彦, 岡澤均. HMGB1 を用いた脊髄小脳変性症1型モデルマウス治療への試み. 第 54 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
 17. 田村拓也. 神経変性疾患モデルショウジョウバエを用いたバイオインフォマティック解析. 第 6 回高次分子機能研究会 (軽井沢ホテル 2013/09/17-19).
 18. 武内敏秀, 藤掛伸宏, 鈴木マリ, ポピエル明子, 菊地寿枝, 和田圭司, 永井義隆. Hsp40

の細胞間伝播によるタンパク質恒常性(プロテオスターシス)の維持機構. 第8回臨床ストレス応答学会(長野 2013/11/15-16).

19. 山中智行, 戸崎麻子, 黒澤大, 松本弦, 小池正人, 内山安男, MAITY, S.N., 下郡智美, 服部信孝, 貫名信行. 転写因子 NF-Y 機能破壊はユビキチン・p62 の蓄積、小胞体異常を伴う神経変性を誘導する. 日本薬学会第 134 年会(ホテル日航熊本 他, 熊本 2014/03/27-30).
20. Minakawa E.N., Sharkey L.M., Chen K.-C., Thayer M., Lyons J., Ivanova M., Wada K., Nagai Y., Paulson H.L. Investigating the role of ubiquilin 2 (UBQLN2) in the pathomechanism of ALS/FTD. 第 55 回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
21. 永井義隆, 畑中悠佑, 和田圭司. 2光子 in vivo イメージング解析による SCA1 マウスにおけるシナプス異常の解明. 第 55 回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
22. 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆. ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する. 第 55 回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
23. 斉藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆. ポリグルタミン病モデルにおいて p62 はオートファジー分解系を介して保護的に作用する. 第 55 回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
24. 藤掛伸宏, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆. TDP-43 を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエを用いた病態解析. 第 55 回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
25. 田村 拓也, Barclay S Sam, 藤田 慶大, 伊藤 日加瑠, 本木 和美, 島村 徹平, 田川 一彦, 勝田 明寿香, 曾根 雅紀, 井元 清哉, 宮野 悟, 岡澤 均. 脊髄小脳失調症 1 型における DNA 損傷修復異常のコアネットワーク解析. 第 55 回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
26. 田村 拓也, Barclay S Sam, 藤田 慶大, 伊藤 日加瑠, 本木 和美, (東京医科歯科大学) 島村 徹平, 田川 一彦, 勝田 明寿香, 曾根 雅紀, 井元 清哉, 宮野 悟, 岡澤 均. 脊髄小脳失調症 1 型における DNA 損傷修復異常のコアネットワーク解析. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会(学術総合センター, 東京 2014/06/05-07).
27. 藤田 慶大, 中村 蓉子, 岡 努, 伊藤 日加瑠, 田村 拓也, 田川 一彦, 笹邊 俊和, 勝田 明寿香, 本木 和美, 塩飽 裕紀, 吉田 千里, 曾根 雅紀, 岡澤 均. 複数のポリグルタミン病に共通する TERA/VCP/p97 の DNA 損傷修復機能不全. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会(学術総合センター, 東京 2014/06/05-07).
28. 松本弦. p62/SQSTM1 リン酸化による PINK1/Parkin 依存性ミトファジーの制御機構. 第66回日本細胞生物学会大会(奈良(奈良県新公会堂/東大寺総合文化センター), 2014/06/11-13).
29. 鈴木マリ, Anne-Marie Neumann, 斉藤勇二, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆. 神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する. 第 37 回日本神経科学学会 (H26.9.11-13, 横浜)
30. 斉藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆. p62/SQSTM1 はポリグルタミン病モデルショウジョウバエにおいて、ポリグルタミン蛋白質凝集体をオートファジー分解系で除去することで保護的役割を果たす. 第 37 回日本神経科学学会 (H26.9.11-13, 横浜)
31. Minakawa E.N., Sharkey L.M., Chen K.-C., Thayer M., Lyons J., Ivanova M., Wada K., Nagai Y., Paulson H.L. Investigating the role of ubiquilin 2 (UBQLN2) in the pathomechanism of ALS/FTD. 第 37 回日本神経科学学会 (H26.9.11-13, 横浜)
32. 石黒太郎, 藤掛伸宏, 佐藤望, 水澤英洋, 和田圭司, 永井義隆, 石川欽也. Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes progressive neurodegeneration in Drosophila. 第 37 回日本神経科学学会 (H26.9.11-13, 横浜)
33. 上山盛夫, 石黒太郎, 藤掛伸宏, 今野卓哉, 小山哲秀, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆. GGGGCC リpeat RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析. 第 86 回日本遺伝学会大会 (H26.9.17-19, 滋賀)

34. 近藤直英, 勝野雅央, 祖父江元. HSF-1 が球脊髄性筋萎縮症の病変分布に与える影響について. 第 15 回 GGA・HSP 研究会, 東京, (2014.9.20).

(国際会議)

1. Nagai, Y., Fujikake, N., Popiel, H.A., Okamoto, Y., Yamaguchi, M., T., T. & K., W. 17-AAG, an HSF1-activator, suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration via induction of molecular chaperones. 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, Sapporo, Japan (2009/10/06-09).
2. Fujikake, N., Nagai, Y., Popiel, H.A., Okamoto, Y., Yamaguchi, M., Toda, T. & K., W. Opposing effects of HSF1 expression on tau- and polyglutamine-induced neurodegeneration in vivo. 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, Sapporo, Japan (2009/10/06-09).
3. Ito, H., Enokido, Y., Tamura, T. & Okazawa, H. Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. The First International Conference of Neural Tissue Culture, Seoul, South Korea (2010/06/25).
4. Shiwaku, H. & Okazawa, H. Suppression of the novel ER protein MAXER by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell autonomous toxicity. The First International Conference of Neural Tissue Culture, Seoul, South Korea (2010/06/25).
5. Enokido, Y., Tamura, T., Ito, H., Komuro, A., Shiwaku, H., Wanker, E.E. & Okazawa, H. Mutant Huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. Neuro 2010, Kobe, Japan (2010/09/02-04).
6. Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M. & Nukina, N. Requirement of phosphorylation of p62/SQSTM1 for autophagic degradation of polyubiquitinated proteins. The 3rd International Symposium on Protein Community, Nara, Japan (2010/09/13-16).
7. Banno, H., Katsuno, M., Suzuki, K., Takeuchi, Y., Kawashima, M., Yabe, I., Sasaki, H., Aoki, M., Morita, M., Nakano, I., Kanai, K., Ito, S., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Yamamoto, T., Tsuji, S., Hasegawa, K., Shimohata, T., Nishizawa, M., Miyajima, H., Kanda, F., Watanabe, Y., Nakashima, K., Tsujino, A., Yamashita, T., Uchino, M., Fujimoto, Y., Tanaka, F. & Sobue, G.; for the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group. Effect of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, USA (2011/04/11-6).
8. Shiwaku, H. & Okazawa, H. Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. The 6th International Symposium of Institute Network and the 10th Surugadai International Symposium, Joint Usage/Research Program of Medical Research Institute International Symposium, Tokyo, Japan(Tokyo Medical and Dental University) (2011/06/10).
9. Okazawa, H. Molecular Mechanisms of PQBP1-Linked MR and Microcephaly. 15th International Workshop on Fragile X and Other Early-Onset Cognitive Disorders, Berlin, Germany(Harnack-House) (2011/09/04-07).
10. Okazawa, H. Brain disease researches and brain bank. *Neuro2013* (国立京都国際会館, 京都 2013/06/20-23).
11. Ito, H., Tagawa, K. & Okazawa, H. HMGB1 as a therapeutic molecule candidate for spinocerebellar ataxia type1 (SCA1). *Neuro2013* (国立京都国際会館, 京都 2013/06/20-23).
12. Fujikake, N., Kimura, N., Saitoh, Y., Suzuki, M., Yokoseki, A., Onodera, O., Wada, K. & Nagai, Y. Impairment of microtubule-dependent transport of TDP-43 triggers its aggregation, leading to neurodegeneration in Drosophila models of TDP-43 proteinopathies. *43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience* (San Diego, CA, USA 2013/11/09-13).
13. Ishiguro, T., Fujikake, N., Sato, N., Mizusawa, H., Wada, K., Nagai Y. & Ishikawa K. Expanded UGGA repeat RNA associated with SCA31 causes neurodegeneration in Drosophila. *43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience* (San Diego, CA, USA 2013/11/09-13).
14. Okazawa, H. (Tokyo Medical and Dental University) “Morphological and molecular

changes of synaptic spines in mouse models of PQBP1-linked intellectual disability. “ The 16th International Workshop on Fragile X, Novotel Barossa Valley Resort, Australia, 2013.9.17-20

15. Kondo, N., Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Matsumoto, S., Nakatsuji, H., Miyazaki, Y., Iida, M., Tohnai, G. & Sobue, G. Heat shock factor-1 controls the pathological lesion distribution of polyglutamine induced motor neuron disease. 第6回NAGOYAグローバルサミット (名古屋 2014/02/15).
16. Nukina, N. Polyglutamine diseases and protein quality control. International symposium "New Frontier of Molecular Neuropathology 2014" (Akio Suzuki Memorial Hall (M&D Tower 2F) TMDU, Tokyo, Japan, 2014/03/16-17).
17. Nagai Y. Oligomerization of TDP-43 is triggered by imbalance of microtubule-dependent transport, leading to neurodegeneration. International symposium "New Frontier of Molecular Neuropathology 2014" (Akio Suzuki Memorial Hall (M&D Tower 2F) TMDU, Tokyo, Japan, 2014/03/16-17).
18. Katsuno M, Sobue G. Pathogenesis of selective neurodegeneration in polyglutamine-mediated motor neuron disease. International symposium "New Frontier of Molecular Neuropathology 2014" (Akio Suzuki Memorial Hall (M&D Tower 2F) TMDU, Tokyo, Japan, 2014/03/16-17).

③ ポスター発表 (国内会議 73件、国際会議 43件)
(国内会議)

1. 田村拓也, 曾根雅紀, 山下真弓, Wanker, E.E. & 岡澤均. Ataxin-1/Huntingtin のグリア細胞由来毒性の解析. 第 51 回日本神経学会総会, 東京(東京国際フォーラム) (2010/05/20-22).
2. 勝野雅央(名古屋大学), 足立弘明, 南山誠, 和座雅浩, 徳井啓介, 土井英樹, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 竹内優, 川島基, 須賀徳明 & 祖父江元. ポルグルタミン病における TGFβ シグナル異常. 第 51 回日本神経学会総会, 東京 (2010/05/20-22).
3. 南山誠(名古屋大学), 勝野雅央, 足立弘明, 和座雅浩, 徳井啓介, 土井英樹, 田中章景, 祖父江元 & 栗原裕基. 球脊髄性筋萎縮症の病態関連遺伝子の解析. 第 51 回日本神経学会総会, 東京 (2010/05/20-22).
4. 土井宏(理化学研究所), 児矢野繁, 鈴木ゆめ, 貫名信行 & 黒岩義之. 脊髄小脳失調症 2 型患者脊髄前角細胞の免疫組織化学的検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京(東京国際フォーラム) (2010/05/20-22).
5. 榎戸靖(東京医科歯科大学), 田村拓也, 伊藤日加瑠, 小室晃彦, 塩飽裕紀 & 岡澤均. 変異ハンチンチン蛋白質による DNA 損傷修復酵素 Ku70 の機能阻害. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 札幌(ホテル札幌芸文館) (2010/07/27-30).
6. 塩飽裕紀(東京医科歯科大学), 田村拓也, 曾根雅紀, 渡瀬啓 & 岡澤均. 脊髄小脳失調症 1 型原因遺伝子 Ataxin-1 の non-cell autonomous 毒性は MAXER を介する. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 札幌(ホテル札幌芸文館) (2010/07/27-30).
7. 山中智行(理化学研究所). 変異ハンチンチンは POUドメイン転写因子 Brn-2 を特異的に阻害し、視床下部神経細胞の機能を障害する. 平成 22 年度 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 札幌(ホテルさっぽろ芸文館) (2010/07/27-30).
8. 紀嘉浩(理化学研究所). RNA 結合タンパク質 TLS/FUS の機能と神経変性疾患との関連. 平成 22 年度 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 札幌(ホテルさっぽろ芸文館) (2010/07/27-30).
9. Matsumoto, G. Requirement of phosphorylation of p62/SQSTM1 in autophagic clearance of polyubiquitinated proteins. 平成 22 年度 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 札幌(ホテルさっぽろ芸文館) (2010/07/27-30).
10. 勝野雅央(名古屋大学), 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 近藤直英, 松本慎二郎, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 田中章景 & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)におけるナトリウムチ

チャンネルの発現異常. 第33回日本神経科学会・第53回日本神経化学会合同大会, 神戸 (2010/09/02-04).

11. 近藤直英(名古屋大学), 勝野雅央, 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 近藤直英, 松本慎二郎, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 田中章景 & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)モデルマウスの病変分布は Hsf-1 の影響を受ける. 第33回日本神経科学会・第53回日本神経化学会合同大会, 神戸 (2010/09/02-04).
12. 勝野雅央(名古屋大学), 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 近藤直英, 松本慎二郎, 宮崎雄, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 田中章景 & 元, 祖. 球脊髄性筋萎縮症における細胞周期異常. 第52回日本神経学会, 名古屋 (2011/05/18-20).
13. 近藤直英(名古屋大学), 勝野雅央, 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 松本慎二郎, 宮崎雄, 飯田円, 田中章景 & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症モデルマウスにおける異常蛋白凝集の病理学的分布は Hsf-1 の影響を受ける. 第52回日本神経学会, 名古屋 (2011/05/18-20).
14. 南山誠(名古屋大学), 勝野雅央, 足立弘明, 土井英樹, 近藤直英, 田中章景, 祖父江元 & 栗原裕基. 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)病態関連遺伝子 CGRP1 の分子機構. 第52回日本神経学会, 名古屋 (2011/05/18-20).
15. 紀嘉浩(理化学研究所), 鷺頭知花, 奥野弥佐子, 黒澤大, 山田みず樹, 土井宏 & 貫名信行. 筋萎縮性側索硬化症に関連する変異は FUS/TLS の細胞内局在およびスプライシング制御に影響する. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋(名古屋国際会議場) (2011/05/18-20).
16. 曾根雅紀(東邦大学), 田村拓也 & 岡澤均. SCA1 病態における DNA 損傷修復機構の関与. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋(名古屋国際会議場) (2011/05/19).
17. ポピエル明子(精神・神経医療研究センター), 武内敏秀, 藤田寛美, 山本和弘, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司 & 永井義隆. ポリグルタミン病モデルマウスに対する凝集阻害分子の遺伝子治療による効果. 平成23年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 神戸 (2011/08/21-23).
18. Matsumoto, G. & Nukina, N. Phosphorylation of p62 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. 平成23年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 神戸(神戸国際会議場) (2011/08/21-23).
19. 武内敏秀(精神・神経医療研究センター), ポピエル明子, 和田圭司 & 永井義隆. HSP40 は新規の細胞外分泌機序によりポリグルタミン病モデルに対して細胞非自律的な治療効果を発揮する. 第34回日本神経科学会, 横浜 (2011/09/14-17).
20. 鈴木マリ(精神・神経医療研究センター), 藤掛伸宏, 和田圭司 & 永井義隆. 高栄養負荷は神経変性疾患モデルショウジョウバエにおける神経変性を増悪する. 第34回日本神経科学会, 横浜 (2011/09/14-17).
21. Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Kondo, N., Doi, H., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F. & Sobue, G. Cell cycle dysregulation in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 第34回日本神経科学大会, 横浜 (2011/09/14-17).
22. Minamiyama, M., Katsuno, M., Adachi, H., Doi, H., Kondo, N., Tanaka, F., Sobue, G. & Kurihara, H. Molecular pathology of SBMA (Spinal Bulbar Muscular Atrophy) related gene CGRP1. 第34回日本神経科学大会, 横浜 (2011/09/14-17).
23. Kondo, N., Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Doi, H., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Iida, M., Tanaka, F. & Sobue, G. Heat shock factor-1(HSF-1) influences distribution of pathogenic androgen receptor aggregations in model mouse of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 第34回日本神経科学大会, 横浜 (2011/09/14-17).
24. 勝野雅央(名古屋大学), 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 近藤直英, 松本慎二郎, 宮崎雄, 飯田円, 田中章景 & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症の病態におけるCDKの関与. 第53回日本神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
25. 橋詰淳(名古屋大学), 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 須賀徳明, 眞野智生, 田中章景 & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症の自然歴の検討(3年間の前向き研究). 第53回日本

- 神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
26. 南山誠(名古屋大学), 勝野雅央, 足立弘明, 土井英樹, 近藤直英, 田中章景, 祖父江元 & 栗原裕基. ナラトリプタンは球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の病態を改善する. 第 53 回日本神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
 27. 近藤直英(名古屋大学), 勝野雅央, 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 松本慎二郎, 宮崎雄, 飯田円, 田中章景 & 祖父江元. Hsf-1 は球脊髄性筋萎縮症の病変分布に影響を及ぼす. 第 53 回日本神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
 28. 真野智生(名古屋大学), 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 須賀徳明, 橋詰淳, 田中章景 & 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症に対する疾患特異的機能評価スケール(SBMAFRS)の開発と信頼性・妥当性評価. 第 53 回日本神経学会, 東京 (2012/05/22-25).
 29. 田村拓也(東京医科歯科大学), 曾根雅紀, 岩坪威, 田川一彦, Wanker, E.E. & 岡澤均. DNA 修復タンパク質・Ku70 はハンチントン病の神経変性を抑制する. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京(東京国際フォーラム) (2012/05/25).
 30. 近藤直英, 勝野雅央, 足立弘明, 南山誠, 土井英樹, 松本慎二郎, 宮崎雄, 飯田円, 藤内玄規, 石垣診祐, 藤岡祐介, 田中章景, 祖父江元. Heat shock factor-1(Hsf-1)は球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の病変分布に影響を及ぼす. 2012 年度 包括脳ネットワーク夏のワークショップ. 仙台, (2012.7.24-27).
 31. Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Ishigaki S, Fujioka Y, Tanaka F, Sobue G. Heat shock factor-1(Hsf-1) influences distribution of pathogenic androgen receptor aggregations in model mouse of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 名古屋, (2012.9.21).
 32. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, Sobue G. Naratriptan ameliorates SBMA pathogenesis by downregulating CGRP1. 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 名古屋, (2012.9.21).
 33. Barclay, S.S., 田村拓也(東京医科歯科大学), 伊藤日加瑠, 島村徹平, 勝田明寿香, 曾根雅紀, 塩飽裕紀, 田川一彦, 井元清哉, 宮野悟 & 岡澤均. 脊髄小脳変性症1型における DNA 損傷修復遺伝子の効果: in vivo スクリーニング. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋(名古屋国際会議場) (2012/09/18-21).
 34. 鈴木マリ、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆. High-nutrient diet aggravates neurodegeneration through metabolic signaling pathways in Drosophila models of neurodegenerative diseases. 第 10 回日本ショウジョウバエ研究集会 (H24.10.13-15、東京)
 35. 田村拓也、中村蓉子、塩飽裕紀、岡澤均、(東京医科歯科大学)「PQBP1 遺伝子発現量と症状の相関関係」第 31 回日本認知症学会学術集会 つくば国際会議場 筑波 2012.10.26-28
 36. 伊藤 日加瑠、黒巢佳祐、岡澤 均、(東京医科歯科大学)「脊髄小脳変性症 1 型(SCA1)の治療候補分子 HMGB1」第 35 会日本分子生物学会年会 福岡国際会議場マリンメッセ福岡 福岡 2012.12.11-14
 37. 田村 拓也、曾根 雅紀、中村 蓉子、(東京医科歯科大学) 島村 徹平、井元 清哉、宮野悟、(東京大学)、岡澤 均、(東京医科歯科大学)「発現量依存的に寿命をコントロールする遺伝子、PQBP1」第 35 回分子生物学会年会 福岡国際会議場マリンメッセ福岡 福岡 2012.12.11-14
 38. 田村 拓也、曾根 雅紀、中村 蓉子、(東京医科歯科大学) 島村 徹平、井元 清哉、宮野悟、(東京大学) 岡澤 均(東京医科歯科大学)「発現量依存的に寿命をコントロールする遺伝子、PQBP1」第 85 回日本生化学会大会 福岡国際会議場マリンメッセ福岡 福岡 2012.12.14-16
 39. 今野昌俊, 長谷川隆文, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 永井義隆, 三浦永美子, 菅野直人, 菊池昭夫, 青木正志, 武田篤. ショウジョウバエモデルを用いた Vps35 遺伝子異常によるパーキンソン病発症機構の解析. 第 54 回 日本神経学会学術大会 (東京 2013/05/29-06/01).

40. 田村拓也, Barclay S Sam, 藤田慶太, 伊藤日加瑠, 本木和美, 島村徹平, 田川一彦, 勝田 明寿香, 曾根雅紀, 井元清哉, 宮野悟, 岡澤均. 脊髄小脳変性症 1 型における DNA 損傷修復遺伝子の効果; *in vivo screening* による解析. 第54回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
41. 飯田円, 勝野雅央, 中辻秀朗, 近藤直英, 土井英樹, 松本慎二郎, 宮崎雄, 足立弘明, 祖父江元. Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)に対する PPAR gamma agonist (pioglitazone)の効果. 第54回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
42. 眞野智生, 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 須賀徳明, 橋詰 淳, 荒木周, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症における舌圧測定の有用性の検討. 第54回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
43. 須賀徳明, 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 橋詰淳, 眞野智生, 荒木周, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症患者における定量的重症度の横断解析: クレアチニン値に注目した検討. 第54回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
44. 近藤直英, 勝野雅央, 足立弘明, 南山誠, 松本慎二郎, 中辻秀朗, 宮崎雄, 飯田円, 藤内玄規, 渡邊宏久, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症の病変分布に対する HSF-1 の役割について. 第54回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
45. 田中誠也, 坂野 晴彦, 勝野雅央, 鈴木啓介, 須賀徳明, 橋詰淳, 眞野智生, 荒木周, 山本正彦, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症における laryngospasm の発現予測因子に関する音響学的検討. 第54回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム, 東京 2013/05/29-06/01).
46. Ikenaka, K., Katsuno, M., Adachi, H., Kondo, N., Minamiyama, M., Doi, H., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Iida, M., Nakatsuji, H., Tanaka, F. & Sobue, G. Cyclin-dependent kinase inhibitor mitigates motor neuron degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neuro2013* (Kyoto, Japan, 2013/06/20-23).
47. Kondo, N., Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Matsumoto, S., Nakatsuji, H., Miyazaki, Y., Iida, M., Tohnai, G. & Sobue, G. Heat shock factor-1 (Hsf-1) suppresses motor neuron degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neuro2013* (Kyoto, Japan, 2013/06/20-23).
48. 山中智行. Depletion of aPKC λ in mouse differentiated neurons disrupts the polarity protein complex but does not induce cell degeneration or brain structural disorganization. 2013 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ (名古屋国際会議場, 名古屋 2013/08/29-09/01).
49. 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆. 微小管依存的 TDP-43 輸送の障害は凝集体形成を惹き起こし, ALS モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する. 2013 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ (名古屋国際会議場, 名古屋 2013/08/29-09/01).
50. 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 上村匡, 永井義隆. パーキンソン病モデルショウジョウバエにおける α -synuclein 毒性は glucocerebrosidase の機能喪失により増悪する. 2013 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ (名古屋国際会議場, 名古屋 2013/08/29-09/01).
51. 畑中悠佑, 和田圭司, 永井義隆. 神経変性疾患モデルマウスを用いたシナプス発達異常の *in vivo* イメージング. 畑中悠佑, 和田圭司, 永井義隆. 神経変性疾患モデルマウスを用いたシナプス発達異常の *in vivo* イメージング. 平成25年度「包括脳」夏ワークショップ (名古屋 2013/08/29-09/01).
52. 長谷川隆文, 今野昌俊, 三浦永美子, 菅野直人, 永井義隆, 藤掛伸宏, 鈴木マリ, 菊池昭夫, 青木正志, 武田篤. RNAi-mediated knockdown of VPS35 impairs α -synuclein degradation by inhibiting the maturation of cathepsin D. 第86回日本生化学会 (横浜 2013/09/11-13).
53. 藤田慶大, 中村蓉子, 岡努, 伊藤日加瑠, 田村拓也, 田川一彦, 岡澤均.

- TERA/VCP/p97 の DNA 修復機能不全は複数の神経変性疾患に関与する. 第32回日本認知症学会学術集会 (キッセイ文化ホール・松本市総合体育館, 長野 2013/11/08-10).
54. 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 上村匡, 永井義隆. 過栄養食はインスリン様シグナルを介して神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性に影響する. 第36回日本分子生物学会(神戸ポートアイランド, 神戸 2013/12/03-06).
 55. 武内敏秀, 藤掛伸宏, 鈴木マリ, ポピエル明子, 菊地寿枝, 和田圭司, 永井義隆. Hsp40 はエクソソーム依存的な細胞間伝播により個体レベルのタンパク質恒常性維持に寄与している. 第36回日本分子生物学会 (神戸ポートアイランド, 神戸 2013/12/03-06).
 56. 高橋理貴, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 村田美穂, 和田圭司, 永井義隆, 北條浩彦. 野生型 α -シヌクレイン過剰発現に対する遺伝子発現補正型 RNAi 誘導法の確立と有効性評価. 第36回日本分子生物学会 (神戸ポートアイランド, 神戸 2013/12/03-06).
 57. 藤田慶大, 中村蓉子, 岡努, 伊藤日加瑠, 田村拓也, 田川一彦, 笹邊俊和, 勝田明寿香, 本木和美, 塩飽裕紀, 曾根雅紀, 吉田千里, 岡澤均. 複数のポリグルタミン病における TERA/VCP/p97 の DNA 損傷修復機能不全. 第36回日本分子生物学会 (神戸ポートアイランド, 神戸 2013/12/03-06).
 58. 石黒太郎, 石川欽也, 藤掛伸宏, 上山盛夫, 永井義隆, 和田圭司, 水澤英洋. SCA31 (UGGAA)n リピートはショウジョウバエで進行性神経障害を引き起こす. 第55回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
 59. 三浦永美子, 長谷川隆文, 今野昌俊, 菅野直人, 大嶋龍児, 菊池昭夫, 鈴木マリ, 永井義隆, 武田篤, 青木正志. VPS35 障害はカテプシン D 活性低下を介し α シヌクレイン蓄積・神経変性を惹起する. 第55回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
 60. 東裕美子, 徳田隆彦, 京谷茜, 吉田誠克, 水田依久子, 水野俊樹, 中川正法, 藤掛伸宏, 上山盛夫, 永井義隆, 山口政光. FUS-ALS モデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索. 第55回日本神経学会学術大会 (H26.5.21-24, 福岡)
 61. 藤田慶大, 中村蓉子, 岡努, 伊藤日加瑠, 田村拓也, 田川一彦, 笹邊俊和, 勝田明寿香, 本木和美, 塩飽裕紀, 吉田千里, 曾根雅紀, 岡澤均 (東京医科歯科大学) 第55回日本神経学会学術大会「TERA/VCP/p97 の DNA 修復機能不全は複数の神経変性疾患に関与する」、福岡国際会議場、2014.5.21-24
 62. 勝又竜, 勝野雅央, 足立弘明, 近藤直英, 飯田円, 中辻秀朗, 宮崎雄, 藤内玄規, 祖父江元. TGF- β シグナル阻害による運動ニューロン変性の病態. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
 63. 勝野雅央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰淳, 荒木周, 土方靖浩, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症患者の進行に対する各種薬剤の影響. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
 64. 近藤直英, 勝野雅央, 足立弘明, 佐橋健太郎, 宮崎雄, 飯田円, 藤内玄規, 石垣診祐, 藤岡祐介, 田中章景, 祖父江元. DNA メチル化阻害剤が球脊髄性筋萎縮症の病態に与える影響の解析. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
 65. 荒木周, 中辻秀朗, 勝野雅央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰淳, 土方靖浩, 祖父江元. 運動ニューロン疾患における耐糖能異常の解析. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
 66. 土方靖浩, 勝野雅央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰淳, 荒木周, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症におけるクリアチン代謝異常. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
 67. 佐橋健太郎, 勝野雅央, Hung Gene, 足立弘明, 近藤直英, 飯田円, 中辻秀朗, 宮崎雄, 藤内玄規, C. Frank Bennett, 祖父江元. アンチセンス核酸を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態、治療研究. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
 68. 中辻秀朗, 荒木周, 勝野雅央, 鈴木啓介, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰淳, 土方靖浩, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)におけるインスリン抵抗性と運動機能の関連. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).

69. 橋詰 淳, 勝野雅央, 坂野晴彦, 鈴木啓介, 須賀徳明, 眞野智生, 荒木 周, 土方靖浩, 田中誠也, 山本正彦, 祖父江 元. 球脊髄性筋萎縮症患者の構音・嚥下障害に対する軟口蓋挙上装置装着の試み. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
70. 鈴木啓介, 勝野雅央, 坂野晴彦, 須賀徳明, 橋詰淳, 眞野智生, 荒木周, 土方靖浩, 祖父江元. 球脊髄性筋萎縮症患者の運動機能における左右差の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, (2014.5.21-5.24).
71. 山中智行, 戸崎麻子, 黒澤大, 松本弦, 小池正人, 内山安男, N., M.S., 下郡智美, 服部信孝 & 貫名信行. 転写因子 NF-Y の機能破壊はユビキチン・p62 の蓄積、小胞体異常を伴う神経変性を誘導する(Neuronal NF-Y inactivation induces atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization). 第 66 回日本細胞生物学会大会 (奈良(奈良県新公会堂/東大寺総合文化センター), 2014/06/11-13).
72. 近藤直英, 勝野雅央, 足立弘明, 佐橋健太郎, 宮崎雄, 飯田円, 藤内玄規, 石垣診祐, 藤岡祐介, 田中章景, 祖父江元. Hsf-1 ヘテロ欠損球脊髄性筋萎縮症モデルマウスの骨格筋の解析. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, (2014.9.11-13).
73. 永井義隆, 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 斉藤勇二, 小野寺理, 和田圭司. 微小管依存的 TDP-43 輸送の障害はオリゴマー形成を促進し、神経変性を惹き起こす. 第 33 回日本認知症学会学術集会 (H26.11.29-12.1、横浜)

(国際会議)

1. Miyazaki, H., Oyama, F., Kurosawa, M., Yamada, M. & Nukina, N. Correlation between nuclear accumulation and dysregulation of sodium channel $\beta 4$ subunit in HD transgenic mice. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience2009), Chicago, USA (2009/10/17-21).
2. Yamanaka, T., Tosaki, A., Miyazaki, H., Kurosawa, M., Yamada, M. & Nukina, N. Screening of transcriptional factors affected by mutant Huntingtin. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience2009), Chicago, USA (2009/10/17-21).
3. Banno, H., Katsuno, M., Suzuki, K., Tanaka, S., Kawashima, M., Suga, N., Hashizume, A., Fujimoto, Y. & Sobue, G. Videofluorography in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 62th American Academy of Neurology Annual Meeting, Tronto, Canada (2010/04/10-17).
4. Popiel, H.A., Fujita, H., Yamamoto, K., Yamane, H., Fujikake, N., Muramatsu, S., Wada, K. & Nagai, Y. Molecular chaperone gene therapy ameliorates neurological phenotypes and protein aggregation in polyglutamine neurodegenerative disease mice. 3rd International Symposium on Protein Community, Nara, Japan (2010/09/13-16).
5. Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M. & Nukina, N. Requirement of phosphorylation of p62/SQSTM1 for autophagic degradation of polyubiquitinated proteins. The 3rd International Symposium on Protein Community, Nara, Japan (2010/09/13-16).
6. Adachi, H., Tohnai, G., Katsuno, M., Minamiyama, M., Doi, H., Matsumoto, S., Kondo, N., Miyazaki, Y., Tanaka, F. & Sobue, G. A peony extract alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. Neuroscience 2010, San Diego, USA (2010/11/13-17).
7. Kino, Y., Wahizu, C., Aquilanti, E., Okuno, M., Kurosawa, M., Yamada, M., Doi, H. & Nukina, N. The effects of ALS-linked mutations of FUS/TLS. BRI International Symposium 2010 "Current Understandings and Future Directions for ALS", Niigata, Japan (2010/11/22-23).
8. Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Doi, H., Kondo, N., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Banno, H., Suzuki, K., Tanaka, F. & Sobue, G. Disrupted TGF-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. 21st International Symposium on ALS/MND, Orlando, USA (2010/12/11-13).
9. Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Doi, H., Kondo, N., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Banno, H., Suzuki, K., Tanaka, F. & Sobue, G. Disrupted TGF-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. 21th International Symposium on ALS/MND, Orlando, USA (2010/12/11-13).
10. Banno, H., Katsuno, M., Suzuki, K., Takeuchi, Y., Kawashima, M., Yabe, I., Sasaki, H., Aoki,

- M., Morita, M., Nakano, I., Kanai, K., Ito, S., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Yamamoto, T., Tsuji, S., Hasegawa, K., Shimohata, T., Nishizawa, M., Miyajima, H., Kanda, F., Watanabe, Y., Nakashima, K., Tsujino, A., Yamashita, T., Uchino, M., Fujimoto, Y., Tanaka, F. & Sobue, G.; for the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group. Effect of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, USA (2011/04/11-16).
11. Ota, K., Ishikawa, K., Suzuki, K., Banno, H., Katsuno, M., Sobue, G. & Mizusawa, H. Long-term effects of the luteinizing hormone-releasing hormone analogues for spinal and bulbar muscular atrophy. 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, USA (2011/04/11-16).
 12. Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M., Kurosawa, M. & Nukina, N. Phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. Cold Spring Harbor Laboratory 2011 Meeting on the Ubiquitin Family, Cold Spring Harbor, USA (2011/05/17-21).
 13. Nagai, Y., Takeuchi, T., Popiel, H.A. & Wada, K. Molecular mechanism of novel unconventional secretion of Hsp40 to function extracellularly. 6th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Garga, Italy (Il Ciocco Hotel and Resort) (2011/06/05-10).
 14. Popiel, H.A., Takeuchi, T., Fujita, H., Yamamoto, K., Muramatsu, S., Toda, T., Wada, K. & Nagai, Y. Hsp40 exerts non-cell autonomous therapeutic effects on polyglutamine disease mice via its unconventional secretion. 6th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Garga, Italy (Il Ciocco Hotel and Resort) (2011/06/05-10).
 15. Okazawa, H. & Tamura, T. Single strand annealing of DNA double strand breaks is involved in the SCA1 pathology. 6th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Garga, Italy (Il Ciocco Hotel and Resort) (2011/06/05-10).
 16. Katsuno, M., Adachi, H., Kondo, N., Minamiyama, M., Doi, H., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F. & Sobue, G. Cell cycle dysregulation in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Gordon conference on CAG triplet repeat disorders, Il Ciocco, Italy (2011/06/05-10).
 17. Kondo, N., Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Doi, H., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F. & Sobue, G. Heat shock factor-1(Hsf-1) influences distribution of pathogenic androgen receptor aggregations in model mouse of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Gordon conference on CAG triplet repeat disorders, Il Ciocco, Italy (2011/06/05-10).
 18. Suzuki, K., Katsuno, M., Banno, H., Suga, N., Hashizume, A., Hara, T., Hama, T., Nakamura, T., Hirayama, M., Tanaka, F. & Sobue, G. Central motor conduction time (CMCT) in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Budapest, Hungary (2011/09/10-13).
 19. Renier, K.J., Sobue, G., Adachi, H., Katsuno, M., Breedlove, M. & Jordan, C.L. Androgen receptor antagonist can prevent disease in the AR97Q mouse model of SBMA. Neuroscience 2011, Washington DC, USA (2011/11/11-16).
 20. Adachi, H., Tohnai, G., Katsuno, M., Minamiyama, M., Doi, H., Matsumoto, S., Kondo, N., Miyazaki, Y., Tanaka, F., Ohtsuka, K. & Sobue, G. A peony extract enhances protein degradation systems and exerts therapeutic effects in the polyglutamine-mediated motor neuron disease. Neuroscience 2011, Washington DC, USA (2011/11/11-16).
 21. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Koike, M., Uchiyama, Y., Maity, S. & Nukina, N. Role of NF-Y transcription factor in neuronal cell maintenance and chaperone gene expression. EMBO | EMBL Symposia 2012: Quality Control - From Molecules to Organelles (Heiderberg, Germany, 2012/09/19-22).
 22. Takeuchi T., Fujikake N., Wada K, Nagai Y. Exosome-mediated cell-to-cell transmission of heat shock proteins contributes to the maintenance of protein homeostasis. EMBO Symposium on Quality Control (Heiderberg, Germany, 2012/09/19-22).
 23. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, Sobue G. CGRP1 is the new therapeutic

- target for SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy). 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry. Kobe, Japan, (2012.9.30-10.2).
24. Adachi H, Doi H, Katsuno M, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Iida M, Tanaka F, Sobue G. p62/SQSTM1 removes toxic mutant androgen receptor in spinal bulbar muscular atrophy model mouse. *Neuroscience* 2012. New Orleans, USA, (2012.10.13-17).
 25. Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, Tanaka F, Muramatsu SI, Sobue G. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Neuroscience* 2012. New Orleans, USA, (2012.10.13-17).
 26. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, Sobue G. Natriptan ameliorates SBMA pathology by the repression of CGRP1-activated JNK pathway. *Neuroscience* 2012. New Orleans, USA, (2012.10.13-17).
 27. Suzuki M., Fujikake N., Wada K, Nagai Y. Aggravation of neurodegeneration by high-nutrient diet in Drosophila models of neurodegenerative diseases. *Keystone Symposia on Aging and Diseases of Aging* (October 22-27, 2012, Tokyo, Japan)
 28. Hatanaka Y., Wada K, Nagai Y. Increased dendritic spine dynamics is an early feature in a SCA1 model mouse. 2012 CSH Asia meeting: Neural Circuit Basis of Behavior and its Disorders (November 5-9, 2012, Suzhou, China)
 29. Okazawa, H., (Tokyo Medical and Dental University) Pathomechanisms of Intellectual Disability (ID) linked to a new RNA splicing protein, PQBP1” *Cell Symposia Functional RNAs*, Hotel Melia, Sitges, Spain 2012.12.2-4
 30. Katsuno M, Adachi H, Kondo N, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Tanaka F, Sobue G. Cell cycle dysregulation in motor neurons of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 23rd International Symposium on ALS/MND. Chicago, USA, (2012.12.5-7).
 31. Hashizume A, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Mano T, Atsuta N, Oe H, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy. 23rd International Symposium on ALS/MND. Chicago, USA, (2012.12.5-7).
 32. Fujikake N., Kimura N., Saitoh Y., Yokoseki A., Onodera O., Wada K, Nagai Y. Aggregation of TDP-43 is triggered by insufficiency of microtubule-dependent transport in the cytoplasm, leading to neurodegeneration in Drosophila. 11th International Conference on Alzheimer’s & Parkinson’s Diseases (March 6-10, 2013, Florence, Italy)
 33. Tamura, T., Sam, B.S., Fujita, K., Ito, H., Motoki, K., Shimamura, T., Tagawa, K., Katsuta, A., Sone, M., Imoto, S., Miyano, S. & Okazawa, H. *Neuro2013* “causative pathway underlying in spinocerebellar ataxia type 1” (国立京都国際会館, 京都 2013/06/20-23).
 34. Nagai, Y., Suzuki, M., Fujikake, N. & Wada, K. Dietary restriction improves proteostasis and suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in Drosophila. *7th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders* (Waterville Valley, NH, USA 2013/06/23-28).
 35. Popiel H.A., Yamane H., Takahashi T., Tada M., Saitoh Y., Fujita H., Okamoto Y., Toda T., Wada K., Onodera O., Nagai Y. Identification of a polyglutamine oligomerization inhibitor with high brain permeability and safety, which exerts therapeutic effects on multiple mouse models of the polyQ diseases. *7th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders* (Waterville Valley, NH, USA 2013/06/23-28).
 36. Fujikake, N., Kimura, N., Saitoh, Y., Suzuki, M., Yokoseki, A., Onodera, O., Wada, K. & Nagai, Y. Oligomerization of TDP-43 is triggered by impairment of microtubule-dependent transport, leading to neurodegeneration in Drosophila. *2nd Brain Research Conference* (San Diego, CA, USA 2013/11/07-08).
 37. Ishiguro T., Fujikake N., Sato N., Mizusawa H., Wada K., Nagai Y., Ishikawa K. Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes neurodegeneration in Drosophila. *2nd Brain Research Conference* (San Diego, CA, USA 2013/11/07-08).
 38. Hlievski, K, Henley, C.L., Fu M, Katsuno, M., Adachi, H., Sobue, G., Breedlove, S.M. & Jordan, C.L. Deficits in brain-derived neurotrophic factor may underlie motor dysfunction in spinal bulbar muscular atrophy. *Neuroscience 2013* (San Diego, USA 2013/11/09-13).

39. Adachi, H., Qiang, Q., Hunag, Z., Jinag, Y.M., Katsuno, M., Kondo, N., Miyazaki, Y., Iida, M., Tohnai, G., Nakatsuji, H. & Sobue, G. Genistein, a natural product derived from soybeans, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Neuroscience 2013* (San Diego, USA 2013/11/09-13).
40. Kondo, N., Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Matsumoto, S., Nakatsuji, H., Miyazaki, Y., Iida, M., Tohnai, G. & Sobue, G. Heat shock factor-1 (Hsf-1) controls pathological lesion distribution of polyglutamine-induced motor neuron disease. *The 24th International Symposium on ALS/MND* (Milan, Italy 2013/12/05-07).
41. Suzuki M., Fujikake N., Wada K., Nagai Y. High-nutrient diet aggravates protein misfolding-related neurodegeneration in Drosophila. International symposium “New frontier of molecular neuropathology 2014” (March 16-17, 2014, Tokyo, Japan)
42. Minakawa E.N., Sharkey L.M., Chen K.-C., Thayer M., Lyons J., Ivanova M., Wada K., Nagai Y., Paulson H.L. Investigating the role of ubiquilin 2 (UBQLN2) in the pathomechanism of ALS/FTD. Gordon Research Conference on Neurobiology of Brain Disorders (July 27-August 1, 2014, Girona, Spain)
43. Tamura, T., Barclay, S. S., Fujita, K., Ito, H., Motoki, K., (Tokyo Medical and Dental University) Shimamura, T., (Tokyo university) Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Tagawa, K., (Tokyo Medical and Dental University) Imoto, S., Miyano, S., (Tokyo university) Okazawa, H. “Systems biology analysis of Drosophila in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1” *Neuroscience2014, Pacifico Yokohama, Yokohama, 2014.9.11-13*

(4)知財出願

①国内出願 (3件)

1. 脊髄小脳変性症1型を予防又は治療するための薬剤 発明者:岡澤 均, 出願人: 国立大学法人東京医科歯科大学, 出願日: 2013/10/11, 出願番号: 特願 2013-214155, 出願国: 日本
2. アルツハイマー病の診断方法、診断薬、治療薬及びこれら薬剤のスクリーニング方法 発明者:岡澤 均, 出願人:国立大学法人東京医科歯科大学, 出願日: 2013/12/27, 出願番号:特願 2013-272189, 出願国: 日本
3. 特願 2012-193347: 抗神経変性疾患剤
発明者: 祖父江 元, 勝野雅央
出願人: 国立大学法人名古屋大学
出願日: 2012.9.3.

②海外出願 (1件)

1. “Anti-spinal and bulbar muscular atrophy therapy”
発明者: Gen Sobue, Makoto Minamiyama, Masahisa Katsuno
出願人: National Corporation Nagoya University
国際出願日: 2010年12月3日
出願番号: PCT/JP2010/71702
登録日: 2010年11月16日
登録番号: 7833975

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 紀嘉浩. 2010年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ若手優秀発表賞 “RNA結合タンパク質 TLS/FUS の機能と神経変性疾患との関連” 札幌(ホテル札幌芸文館)(2010/07/27-30).

2. 岡澤均. 第 52 回日本神経学会榊林賞. 名古屋(名古屋国際会議場) (2011/05/18).
3. ポピエル明子. 第 52 回日本神経学会学術大会 口演受賞候補. 「凝集阻害分子の遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスに対する治療効果」(H23.5.18-20、愛知)
4. Popiel H.A., Poster Award on 6th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders. “Hsp40 exerts non-cell autonomous therapeutic effects on polyglutamine disease mice via its unconventional secretion.” (June 5-10, 2011, Garga, Italy)
5. ポピエル明子. 平成 23 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 若手優秀発表賞. 「ポリグルタミン病モデルマウスに対する凝集阻害分子の遺伝子治療による効果」(H23.8.21-23、兵庫)
6. 鈴木マリ. 平成 25 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 若手最優秀発表賞. 「過栄養食は神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する」(H25.8.31、愛知)
7. 藤掛伸宏. 平成 25 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 若手優秀発表賞. 「微小管依存的 TDP-43 輸送の障害は凝集体形成を惹き起こし、ALS モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する」(H25.8.31、愛知)
8. Minakawa E.N. 第 55 回日本神経学会学術大会 Best Oral Presentation Award (International Session). 「Investigating the role of ubiquilin 2 (UBQLN2) in the pathomechanism of ALS/FTD」(H26.5.21-24、福岡)
9. 勝野雅央. 2013 年度日本神経学会賞 (2014.5.22).

②マスコミ(新聞・TV等)報道
(貫名グループ)

1. *Nat Biotechnol.* **28**, 256-263 (2010)に関する新聞報道など
日本経済新聞(2010/03/01 朝刊)「遺伝子治療のマウス実験 ハンチントン病で成功」
日刊工業新聞(2010/03/01 朝刊)「ポリグルタミン病 マウスで遺伝子治療」
毎日新聞(2010/03/16 朝刊)「ハンチントン病の遺伝子治療 異常たんぱく質減少マウス実験で成功」
2. *Mol Cell* 44:279-89(2011)に関する新聞報道など
「神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たな制御機構を解明—タンパク質品質管理の新しい制御メカニズムの提唱—」2011 年 10 月 21 日プレスリリース
化学工業日報、平成 23 年 10 月 21 日 10 面『神経変性疾患の異常たんぱく質分解の制御機構解明 疾患治療応用にも期待』
日刊工業新聞、平成 23 年 10 月 21 日 19 面『神経細胞の異常たんぱく質生体内分解の仕組み解明』
日経産業新聞、平成 23 年 10 月 21 日 8 面『神経の異常たんぱく質 分解担う物質特定』
読売新聞、平成 23 年 11 月 13 日 朝刊 12 面『異常たんぱく質の分解解明 神経疾患の治療薬開発に光』
日本経済新聞電子版、平成 23 年 10 月 21 日)『理化学研究所とJST、神経細胞にたまった異常たんぱく質を分解する制御機構を解明 神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たな制御機構を解明—タンパク質品質管理の新しい制御メカニズムの提唱—
日経バイオテック、平成 23 年 10 月 20 日)『理研 BSI と JST、p62 は S403 のリン酸化でユビキチン化したたんぱく質に結合して選択的オートファジーを促進』
3. *Nat Commun.* **5**:3354(2014) に関する新聞報道など
「神経細胞の生存には転写因子「NF-Y」が必須であることを解明」(順天堂大学+JST CREST)(2014.2.24 プレスリリース)
Infoseek ニュース 2014.02.26

マイナビニュース 2014.02.26

科学新聞「大脳神経細胞生存へ「必須遺伝子」特定」2014.03.21

(岡澤グループ)

4. 2010/04/28 プレスリリース“「ハンチントン病の主要病態が DNA 損傷修復障害による神経変性であることを解明」—DNA 修復機能回復によるハンチントン病の新たな治療法の開発—“
 - 産経新聞(2010/05/04 朝刊 20 面)「DNA 修復障害が原因 ハンチントン病 マウス実験で確認」
 - 日本経済新聞(2010/05/0 朝刊 26 面)「神経の難病『ハンチントン病』原因の一端解明 医科歯科大など」
 - 毎日新聞(2010/05/04 朝刊 2 面)「ハンチントン病 損傷 DNA 修復を阻害 東京医科歯科大教授ら 原因たんぱく質解明」
 - 共同通信(2010/05/04)「ハンチントン病は DNA 修復障害 東京医科歯科大教授ら発表」
 - 東京新聞(2010/05/04 3 面)「神経難病の原因解明」
 - 東奥日報(2010/05/04 朝刊 15 面)「原因は DNA 修復障害 ハンチントン病 新たな治療法へ道 岡澤教授(東京医科歯科大)ら米誌発表」
 - 山形新聞(2010/05/04 朝刊 19 面)「ハンチントン病 DNA 修復障害が原因」
 - 茨城新聞(2010/05/04 朝刊 17 面)「神経難病『ハンチントン病』 DNA 修復障害が原因」
 - 静岡新聞(2010/05/04 朝刊 21 面)「DNA の修復阻害 ハンチントン病 病態を解明 東京医歯大教授ら」
 - 信濃毎日新聞(2010/05/04 朝刊 22 面)「ハンチントン病の原因 DNA 修復機能せず 東京医科歯科大教授ら発表」
 - 愛媛新聞(2010/05/04 朝刊 3 面)「神経難病『ハンチントン病』原因タンパク質 DNA 修復障害 東京医歯大教授ら確認」
 - 宮崎日日新聞(2010/05/04 朝刊 5 面)「神経難病ハンチントン病 DNA 修復障害原因 東京医歯大教授ら発表」
 - 大分合同新聞(2010/05/04 朝刊 3 面)「神経難病ハンチントン病 DNA 修復障害が原因」
 - メディカルトリビューン(2010/05/07)「ハンチントン病の発症に DNA 修復蛋白 Ku70 が関与 東京医科歯科大グループが発表、治療法の開発に光明か」
 - 読売新聞(2010/05/07 夕刊 16 面)「ハンチントン病 原因解明 東京医科歯科大 DNA 修復の酵素不足」
 - 朝日新聞(2010/05/21 25 面)「ハンチントン病の発症解明」
5. 2010/06/08 プレスリリース(JST と共同) “小脳変性に関与する分子メカニズムを解明(神経変性疾患の治療開発につながる事が期待)“
 - 日刊工業(2010/06/09 21 面)「小脳の神経細胞変性 分子メカニズム解明 東京医科歯科大」
 - 朝日新聞(2010/06/25 朝刊 33 面)「『1 リットルの涙』難病の原因に迫る」
6. 2010/10/20 プレスリリース(JST と共同) “ポリグルタミン病の認知障害の分子メカニズムを解明(認知症の治療開発に期待)“
 - 日刊工業(2010/11/03) “ポリグルタミン病の認知障害の分子メカニズムを解明”
 - 日経バイオテック ON LINE(2010/10/21) “ポリグルタミン病の認知障害の分子メカニズムを解明”
 - BTJ アカデミック(2010/10/20)「東京医科歯科大学、NMDA 受容体の NR1 サブユニットの減少がポリグルタミン病による認知障害に関連」
7. 2013/4/30 プレスリリース (東京医科歯科大学)“PQBPI 遺伝子変異が関与する知的障

害の原因を解明”

マイナビニュース (2013/05/13) 「TMDU など、「PQBP1」遺伝子の変異による知的障害の発症メカニズムを解明」

日経産業新聞 (2013/05/15) 「知的障害に関わるたんぱく質 立体構造突き止め 東京医科歯科大学など」

中日新聞 (2013/05/01) 「脳内タンパク質の遺伝子変異 知的障害の原因」

北國新聞 (2013/05/01) 「知的障害の原因解明」

8. 2013/5/8 プレスリリース(東京医科歯科大学+文部科学省 脳プロ)“複数の神経変性疾患にまたがる共通病態(シグナル)を解明 ～認知症、運動失調症などに汎用性のある治療法の開発に期待～”

朝日新聞 (2013/05/27 朝刊15面) 「神経難病の発症原因解明」

朝日新聞デジタル (2013/05/27) 「神経難病の発症原因解明 東京医科歯科大チーム」

時事ドットコム (2013/05/08) 「複数脳疾患の共通要因を発見＝治療法開発へ貢献期待－東京医科歯科大」

Goo ニュース (2013/05/09) 「TMDU など、複数の神経変性疾患グループにまたがる病態シグナルを解明」

YAHOO ニュース(マイナビニュース) (2013/05/09) 「TMDU など、複数の神経変性疾患グループにまたがる病態シグナルを解明」

Livedoor ニュース (2013/05/09) 「TMDU など、複数の神経変性疾患グループにまたがる病態シグナルを解明」

ニコニコ ニュース (マイナビニュース) (2013/05/09) 「TMDU など、複数の神経変性疾患グループにまたがる病態シグナルを解明」

9. 2013/10/31 プレスリリース(東京医科歯科大学+JST CREST)“脊髄小脳失調症の病態を制御する遺伝子を発見”

日経プレスリリース (2013/10/31) 「東京医科歯科大など、脊髄小脳失調症の病態を制御する遺伝子を発見」

Goo ニュース (2013/10/31) 「TMDU、『脊髄小脳失調症 1 型』に大きな関連を示す遺伝子を発見」

マイナビニュース (2013/10/31) 「TMDU、『脊髄小脳失調症 1 型』に大きな関連を示す遺伝子を発見」

YAHOO ニュース (2013/10/31) 「TMDU、『脊髄小脳失調症 1 型』に大きな関連を示す遺伝子を発見」

日本の研究.com (2013/10/31) 「TMDU、『脊髄小脳失調症 1 型』に大きな関連を示す遺伝子を発見」

科学新聞 (2013/11/20) 「医科歯科大学、脊髄小脳失調症の病態制御する遺伝子を発見(遺伝子治療・薬物療法などに応用へ)」

10. 2014/07/29 プレスリリース(東京医科歯科大学+文部科学省 脳プロ)「小頭症モデル動物の人為的脳サイズ回復に成功」— 小頭症・知的障害の遺伝子治療に道筋 —
日刊工業新聞 (2014/07/30) 「遺伝性難病『小頭症』発症メカニズム解明 東京医科歯科大学」

YAHOO ニュース (2014/07/30) 「小頭症マウスで脳のサイズ回復」

デーリー東北新聞 (2014/07/30) 「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」

福井新聞 (2014/07/29) 「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」

47NEWS (2014/07/29) 「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」

Infoseek ニュース (2014/07/29) 「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」

西日本新聞 (2014/07/29) 「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」

山陽新聞 (2014/07/29)「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」
 佐賀新聞 (2014/07/29)「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」
 時事ドットコム (2014/07/29)「小頭症マウス、脳サイズ回復＝遺伝子治療の可能性期待－医科歯科大など」
 YAHOO ニュース(時事通信) (2014/07/29)「小頭症マウス、脳サイズ回復＝遺伝子治療の可能性期待－医科歯科大など」
 信濃毎日新聞 (2014/07/29)「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」
 神戸新聞 (2014/07/29)「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」
 中日新聞 (2014/07/29)「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」
 日刊工業新聞 (2014/07/30)「東京医科歯科大学、遺伝性難病『小頭症』の発症メカニズム解明」
 東京新聞 (2014/07/29)「遺伝子入れて脳の大きさ回復 小頭症マウスの実験」
 産経新聞 (2014/09/02)「遺伝子を入れて脳の大きさを回復 (小頭症マウスの実験)」

(勝野グループ)

11. Nat Commun (2013) (DOI: 10.1038/ncomms2417)に関する報道
 『熱ショック因子 1(HSF-1)は球脊髄性筋萎縮症の病変分布決定に影響を与える』プレスリリース(2013.1.30).
 『アルツハイマーなど神経疾患「熱ショック因子、有害タンパクの蓄積防ぐ」中日新聞(2013.1.30 朝刊).
12. Nat Med (2012) (DOI: 10.1038/nm.2932)に関する報道
 『頭痛薬ナラトリプタンは CGRP-1 の発現抑制を介してポリグルタミン関連運動神経変性を抑止する』プレスリリース(2012.10.1).
 『頭痛薬が進行食い止め—男性の筋萎縮難病』中日新聞(2012.10.1 朝刊).
 『頭痛薬成分、難病に有効か』朝日新聞(2012.10.1 朝刊).
 『頭痛薬、筋萎縮症に効果』日刊工業新聞(2012.10.1).
13. Nat Med (2012) (DOI: 10.1038/nm.2791)に関する報道
 『マイクロ RNA による神経変性疾患の新規治療法を開発—病態を抑止する根治療法の確立に向けて—』プレスリリース(2012.5.28).
 『神経難病の進行抑制:名大など、新治療法を開発』中日新聞(2012.6.4 朝刊).
 『球脊髄性筋萎縮症の新治療法を発見』読売新聞(2012.6.4 朝刊).
 『球脊髄性筋萎縮症 新たな治療法』毎日新聞(2012.6.4 夕刊).
 『筋肉弱る神経性難病 進行遅らす治療法』朝日新聞(2012.6.4 夕刊)

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

貫名らが開発した S403 リン酸化 p62 特異モノクローナル抗体はオーファジーマーカーとして商品化のめどがついてミリポア、MBL から販売した。

②社会還元的な展開活動

CHDI foundation(ハンチントン病の治療を目指す科学者と連携する世界的に有名な NPO)の主幹した専門家によるクローズドワークショップ<CHDI Workshop on Autophagy and the Huntingtin Life Cycle - June 20-21,2011@Los Angeles,CA,USA>に招待され、CREST の成果を紹介し、今後の治療開発に関して提言を行った。

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2010/04/17	理化学研究所一般公開	理化学研究所	500人	一般への研究紹介(貫名)
2010/05/12	ラジオ NIKKEI「ドクターサロン」 「脊髄小脳変性症」	ラジオ NIKKEI		一般への「脊髄小脳変性症」の紹介(永井)
2010/07/28	病態脳科学関連ワークショップ『脳疾患研究の新しい潮流』	ホテル札幌芸文館	60人	CREST 関連の研究紹介(岡澤、貫名)
2010/07/30	若手参加分野別将来構想討議会(病態)	ホテル札幌芸文館	30人	若手病態研究者中心の討議会(CREST の成果も発表)
2010/10/08	第5回四大学連合文化講演会	東京・一橋記念講堂	400人	先端学術成果を一般に紹介(岡澤)
2010/10/27	Kick off symposium of Scientific Research on Innovative Area “Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology”	東京医科歯科大学 M&D タワー2階大講堂	88人	CREST・新学術共催のワークショップ(貫名、岡澤) 210
2010/12/03	埼玉県戸田市立小・中学校養護部会	理化学研究所	20人	養護教諭への研究紹介(貫名)
2011/04/27-28	大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御」	大阪大学蛋白質研究所	200人	大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御」(永井)
2011/09/23	日本ハンチントン病ネットワーク(JHDN)10周年記念集会講演「WCHD2011での治療研究の話題」	大田区産業プラザ	50人	ハンチントン病の患者家族会の10周年に際し、今後の治療展望について研究紹介(貫名)
2014/3/16-7	International symposium "New Frontier of Molecular Neuropathology 2014"	東京医科歯科大学・鈴木章夫記念講堂	132人	海外から8名、国内から3名の招待講演者と CREST, 新学術領域との共催によるポリグルタミン病を含む神経変性疾患病態治療に関するシンポジウム(貫名、岡澤)
2014/07/19	世界脳週間2014「脳の科学の最前線」	国立精神・神経医療研究センター	80人	高校生への「脳科学」の紹介(永井)

§ 6 最後に

ポリグルタミン病治療に向けた包括的な治療法の開発を目指してきた。現段階において、分解系を用いた治療法においてはシャペロン介在性オートファジーが新たな分子標的となり得ることを示し、また p62 による選択的オートファジーの制御メカニズムの解明は分子標的として新たな展開を示した。その他 IP3R と分解系との関連についても新たに展開した。一方 SBMA の治療研究においては CGRP1-JNK シグナルを標的とした治療法の有効性をマウスレベルで示すことができ、またバイオマーカーについても複数のパラメーターの有用性を横断的および縦断的解析により明らかにすることができた。さらに内因性マイクロ RNA を介した治療法開発などの、当初計画では想定されていなかった新たな展開も得られた。DNA 損傷修復傷害を標的とした治療においても Ku70 を標的として、マウスレベルで治療効果をもたらすことを示し、低分子化合物治療開発の基盤を築いた。化合物スクリーニングにおいても候補薬剤を得ており今後が期待できる。凝集阻害を標的とした治療開発においては化合物スクリーニングの結果マウスレベルで有効性を認める QAI1 を同定し、臨床試験も準備している。治療法のアッセイも幅が広がってきており、SCA3 のノックインマウスの作製、マーモセットモデルが作製できた。SBMA 患者の病状の評価法(スコアリング)も早期の評価を目指したものが臨床的に検証されつつあり、進展した。またこれらの成果をもとに国際シンポジウム(図)を開催して CREST 開始時、終了時の間での進展が確認できた。またこれらの成果を報道や



International symposium New Frontier of Molecular Neuropathology 2014 supported by CREST