

令和 元年 6 月 17 日現在

機関番号：16101
 研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
 研究期間：2016～2018
 課題番号：15KK0309
 研究課題名（和文）中枢神経症状を伴うリソソーム病における神経変性メカニズムの解明（国際共同研究強化）
 研究課題名（英文）Mechanism of neurodegeneration in lysosomal storage disorders(Fostering Joint International Research)
 研究代表者
 辻 大輔 (TSUJI, Daisuke)
 徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・助教
 研究者番号：00423400
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,000,000円
 渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：TFEBはリソソーム生合成のマスター遺伝子である。リソソームへの生体内基質の蓄積などのストレスにより、TFEBは細胞質から核に移行して活性化する。本研究では、リソソーム病の脳において、TFEBの役割と神経細胞死に対する関係性を解析することを目的とした。中枢神経症状を呈するリソソーム病モデルマウスの脳において、TFEBは活性化して核移行していることが明らかになった。また、Sandhoff病モデルマウスにおいて脳特異的にTFEBをKOすると、神経細胞のアポトーシスが增大した。TFEBはリソソーム病の神経細胞において、オートファジー異常を回避し、神経保護的に働いていると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リソソーム病は、リソソームに存在する加水分解酵素の遺伝的欠損により発症する。生体内基質のリソソームへの過剰な蓄積により様々な症状を呈する先天性代謝異常症であり、わが国において難病指定されている。本研究成果は、治療法が存在しない中枢神経症状を呈するリソソーム病において、リソソーム生合成を司る転写因子TFEBが、オートファジー異常を改善することで神経保護的に働いていることを明らかにした。これらの成果により、新たな治療法が期待される。

研究成果の概要（英文）：Transcription factor EB (TFEB) is a master regulator of lysosomal biogenesis and autophagy. Under lysosomal stress conditions, TFEB translocates from the cytoplasm to the nucleus, resulting in the activation of its target genes. However, the distribution of endogenous TFEB in lysosomal storage disorders is uncharacterized. Here we show that endogenous TFEB in LSD model mice with neurological symptoms (such as multiple sulfatase deficiency, Sandhoff disease and mucopolysaccharidosis IIIA) is induced and activated by neuro-inflammation. In addition, the response of TFEB in LPS induced neuro-inflammation model is the same as LSD model. Thus, neuro-inflammation in the brain causes up-regulation and activation of endogenous TFEB. Furthermore, neuronal apoptosis and glial activation were observed in DKO (Hexb and Tfeb KO) brains. In conclusion, Tfeb is important in neuronal survival with lysosomal disease via regulation of lysosomal biogenesis and autophagy.

研究分野：病態生化学

キーワード：リソソーム オートファジー リソソーム病 ガングリオシド

様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

リソソーム病は、リソソームに存在する糖質加水分解酵素の欠損により、その酵素が認識する生体内基質が過剰に蓄積して、全身性に臓器障害を伴う先天性代謝異常症であり、我が国において特定疾患(難病)指定されている。申請者は、これまで糖脂質である GM2 ガングリオシドがリソソームに蓄積して中枢神経症状を惹起する GM2 ガングリオシドーシスモデルマウスを用いて病態解析を行い、グリア活性化などを明らかにしてきた。しかしながら、神経細胞死については未だ不明な点が多く、中枢神経症状を呈する疾患に対しては治療法がないのが現状である。そこで、申請者は基盤研究(C)(課題名:中枢神経症状を伴うリソソーム病における神経変性メカニズムの解明)において、リソソームの生合成及びオートファジーに関与する転写因子である Transcription factor EB (TFEB) がリソソーム病モデルマウスの脳内で発現上昇・活性化していることを世界で初めて発見した。また、リソソーム病患者由来細胞においてオートファジーが亢進しており、さらにオートファゴソームとリソソームが融合したオートリソソームの形成が健常者由来細胞と比較して少なくなっていることを発見した。

このことから、リソソーム病における神経細胞では、生体内基質の蓄積によりリソソームにストレスがかかり、(1)リソソーム蓄積によるストレスが起こることでシグナルが伝わり、(2)TFEB が活性化してオートファジーが亢進し、(3)特異な膜封入体である Membranous cytoplasmic body (MCB) などの異常リソソームの形成によりオートリソソームの形成が抑制され、(4)結果として細胞死等が起こり、症状が現れるといった病態発現メカニズムが考えられる。しかしながら、TFEB がどのように神経細胞死に関わっているか、オートリソソーム形成の抑制が神経機能に対してどう影響を与えるか等の疑問が残っており、これが今後の研究の課題となる。

2. 研究の目的

本研究では、リソソーム蓄積が TFEB の発現上昇及び活性化を引き起こすことで、オートファジーの亢進とオートリソソーム形成異常に繋がり、その結果として神経細胞死を起こしていると考え、上記のリソソーム病における病態発現メカニズムを証明することを目的とし、これまで不明であったリソソームの生化学的解析と神経細胞死に繋がる病態発現シグナルの関係を明らかにすることで、神経細胞死を伴う疾患における病態形成の理解を深めると共にリソソームへの蓄積が原因となる『リソソームストレス』というオルガネラ異常の新たな概念の提案に繋がると考え、下記の研究を行った。

- (1)リソソーム病における TFEB の生理的役割の解明(脳特異的 TFEB KO-リソソーム病モデルマウスの作製)
- (2)リソソーム病患者由来細胞におけるオートリソソームの解析
- (3)オートリソソーム形成に関わる分子の発現解析及びリソソームストレスに関わる分子の解析

3. 研究の方法

(1) リソソーム病における TFEB の生理的役割の解明(脳特異的 TFEB KO-リソソーム病モデルマウスの作製)

脳特異的 TFEB ノックアウトマウス(Nestin-Cre×Tfeb^{lox/lox})と中枢神経症状を呈するリソソーム病(GM2 ガングリオシドーシス及び多種スルファターゼ欠損症)モデルマウスを交配し、コンディショナルダブルノックアウトマウスを作製した後、寿命や運動機能等を解析することでリソソーム病における TFEB の生理的役割を検討した。

(2)リソソーム病患者由来細胞におけるオートリソソームの解析

リソソーム病患者由来細胞において、オートファゴソーム及びリソソームマーカーを用いた 2 重染色を行い、実際に症状が現れる細胞においてオートリソソーム形成異常が起こっているかを確認する。

(3) オートリソソーム形成に関わる分子の発現解析及びリソソームストレスに関わる分子の解析

オートリソソーム形成にはオートファゴソーム表面に存在する Syntaxin 17 及びリソソーム表面に存在する VAMP8 の相互作用が重要とされている。そこで、リソソーム病患者由来細胞及び健常者由来細胞から抽出液を作製し、各抗体を用いたウェスタンブロッティングにより発現比較を行う。さらに超遠心を用いた細胞小器官の分画を行い、リソソーム画分を回収し、同様の実験を行った。

4. 研究成果

(1) リソソーム病における TFEB の生理的役割の解明(脳特異的 TFEB KO-リソソーム病モデルマウスの作製)

これまでの研究において、中枢神経症状を呈するリソソーム病の脳において、TFEB は神経細胞で活性化していることを明らかにしている。そこで本研究では、リソソーム病における TFEB の役割を調べるために、リソソーム酵素と TFEB のダブルノックアウトマウスを作製した。TFEB の Full ノックアウトは胎生致死となるため、TFEB の Flox マウスと Nestin-Cre マウスを用いた。これまでのマウスと Sandhoff 病(Hexb^{-/-}:SD)を交配し、脳特異的に TFEB をノックアウトした Sandhoff 病モデルマウス(Hexb^{-/-}, Tfeb^{lox/lox}, Nestin-Cre⁺:DKO)を作製し、脳の抽出液における WB 及び切片での解析を行った。コントロールとして、野生型マウス(WT)及び TFEB 単独 KO マウス(Tfeb^{lox/lox}, Nestin-Cre⁺:TKO)を用いた。その結果、図 1 に示すように DKO の脳では、SD で起こっているアポトーシスが増大していた。アポトーシスマーカーである Cleaved caspase3 は WT 及び TKO では観察されないが、SD においてどの脳領域でも増大していた。DKO では、大脳及び小脳において SD よりも強いバンドが観察され、特に小脳のプルキンエ細胞で強い免疫反応性が得られた。次にどの細胞型でアポトーシスが亢進しているか調べるために、各細胞型マーカーと Cleaved caspase3 との 2 重染色を行った。その結果、図 2

に示すように、DKO における殆どの Cleaved caspase3 陽性細胞は NeuN 陽性の神経細胞と一致した。これらの結果より、SD マウスにおいて TFEB を KO すると、神経細胞のアポトーシスが增大することが明らかとなった。

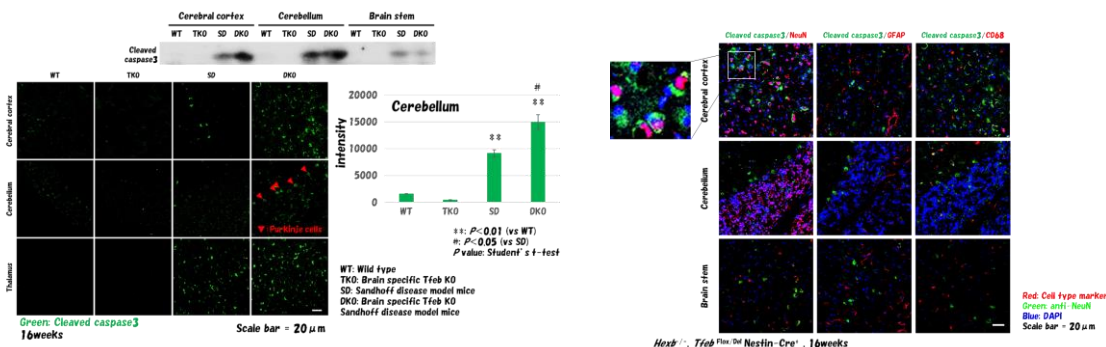


図1:脳特異的 *Tfeb* KO リソソーム病モデルマウスにおけるアポトーシス

図2:細胞死を起こしている細胞型の特定

さらに、オートファジーに関して DKO マウスでどのようになっているか調べるために、オートファゴソームマーカーである LC3 及びオートファジー異常を調べるマーカーである p62 を用いて、WB 及び免疫染色を行った。その結果、図 3 に示すように、SD で増大していた LC3II は、DKO においてさらに増大していた。また、p62 の蓄積は SD 及び DKO で観察され、オートファゴソーム蓄積が起きていることが明らかになった。さらに、リソソームマーカーである LAMP1 について解析を行った結果、図 4 に示すように、SD で増大していた LAMP1 が DKO では減少した。また、DKO で観察される LAMP1 はミクログリアであり (data not shown)、TFEB がノックアウトされた神経細胞やアストロサイトでは、顕著に LAMP1 が減少していた。

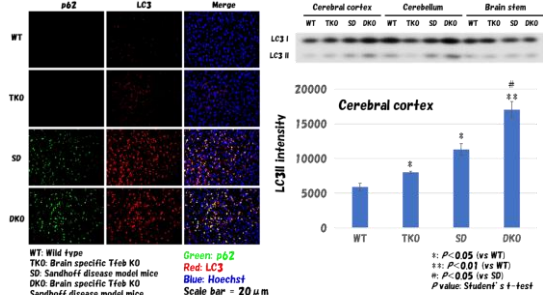


図3:リソソーム病におけるオートファジー異常

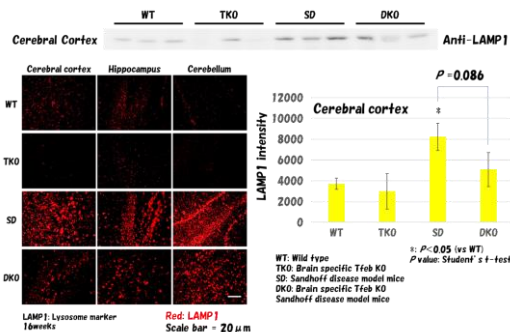


図4:リソソーム病におけるリソソーム

以上の結果より、リソソーム病における TFEB は、神経細胞において新たにリソソームを合成し、リソソーム蓄積により異常となったオートファゴソームの蓄積を解消する役割を持っており、神経保護的に働くことが明らかになった。

(2) リソソーム病患者由来細胞におけるオートリソソームの解析

リソソーム病において、オートファジー異常が起こっているかを調べるために、リソソーム病患者 (Tay-Sachs 病、ガラクトシアリドーシス、ムコ多糖症 I 型) 及び健常者由来線維芽細胞において、リソソーム (LysoTracker) 及びオートファゴソーム (LC3) で 2 重染色を行った。その結果、図 5 に示すように、リソソーム (赤) とオートファゴソーム (緑) が融合したオートリソソームを示す黄色のシグナルが健常者と比較してリソソーム病で減少していた。図 6 はオートリソソーム形成率を示しており、健常者が約 65% に対してリソソーム病では 20-30% と顕著に減少することが明らかになった。リソソーム病におけるオートリソソーム形成の抑制は、正常な遺伝子の導入により、改善された (data not shown)。

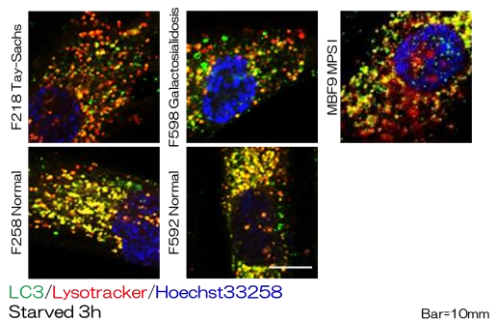


図5:オートリソソーム解析

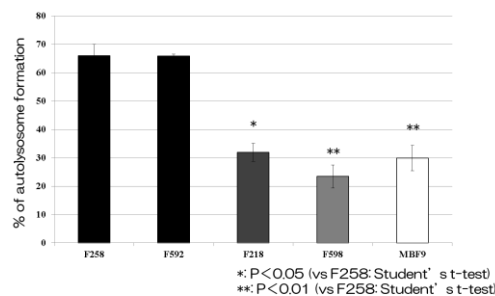
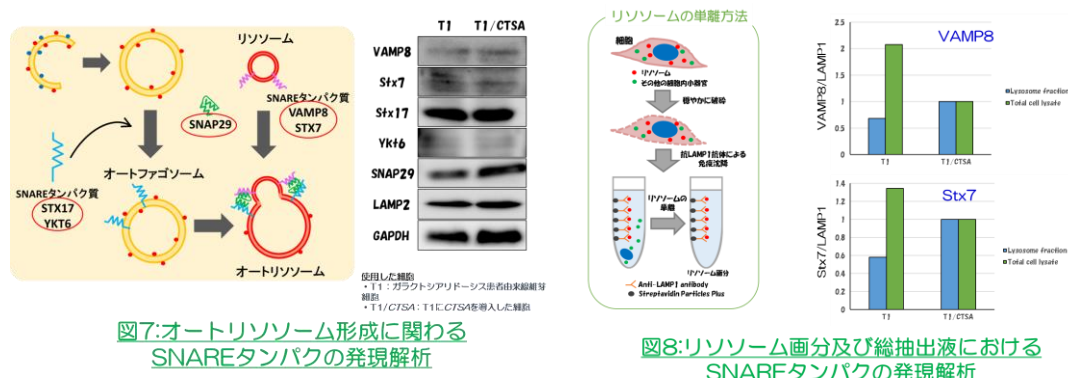


図6:オートリソソーム形成率

以上の結果より、リソソーム病ではリソソームへの生体内基質蓄積により、オートリソソーム形成が抑制されることが明らかとなった。

(3) オートリソソーム形成に関わる分子の発現解析及びリソソームストレスに関わる分子の解析

オートリソソーム形成には、オートファゴソーム表面やリソソーム表面に存在する SNARE タンパク質の相互作用が重要とされている。そこで、リソソーム病患者由来細胞及び健常者由来細胞から抽出液を作製し、各抗体を用いたウェスタンブロッティングにより発現比較を行った。その結果、図 7 に示すように SNARE タンパク質の発現に大きな差がないことが明らかになった。そこで、リソソーム各分について抗 LAMP1 抗体を用いた免疫沈降により獲得し、リソソーム表面に存在する SNARE タンパク質である VAMP8 及び Stx7 の発現を解析した。その結果、図 8 に示すようにリソソーム病のリソソームでは VAMP8 及び Stx7 が顕著に減少していることが明らかになった。この結果は Sandhoff 病モデルマウスの脳を用いて行ったも同様であった (data not shown)。



以上の結果より、リソソーム病においてリソソーム膜上に提示された SNARE タンパクが減少していることにより、オートリソソーム形成が抑制されている可能性が示された。

5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Tsuji D, Itoh K., Physiological regulation of lysosomal functions and pathogenesis in lysosomal storage diseases., *Journal of Japanese Biochemical Society*, 90, 60-68 (2018) 査読有 DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900060
- ② Itoh K, Nishioka SI, Hidaka T, Tsuji D, Maita N., Development of Enzyme Drugs Derived from Transgenic Silkworms to Treat Lysosomal Diseases., *Yakugaku Zasshi*, 138, 885-893 (2018) 査読有 DOI: 10.1248/yakushi.17-00202-3
- ③ Kitakaze K, Mizutani Y, Sugiyama E, Tasaki C, Tsuji D, Maita N, Hirokawa T, Asanuma D, Kamiya M, Sato K, Setou M, Urano Y, Togawa T, Otaka A, Sakuraba H, Itoh K., Protease-resistant modified human β -hexosaminidase B as a novel therapeutic enzyme for GM2 gangliosidosis., *J Clin Invest.*, 126, 1691-1703 (2016) 査読有 DOI: 10.1172/JCI85300
- ④ Kawashita E, Tsuji D, Kanno Y, Tsuchida K, Itoh K., Potentiation of uridine diphosphate-induced production of macrophage inflammatory protein-1 alpha in microglia derived from Sandhoff disease model mice., *JIMD Rep.*, 28, 85-93 (2016) 査読有 DOI: なし
- ⑤ Morisaki T, Denda M, Yamamoto J, Tsuji D, Inokuma T, Itoh K, Shigenaga A, Otaka A., An N-sulfanylethylamide-based traceable linker for enrichment and selective labelling of target proteins., *Chem Commun.*, 52, 6911-6913 (2016) 査読有 DOI: 10.1039/c6cc01229a
- ⑥ Kitakaze K, Tasaki C, Tajima Y, Hirokawa T, Tsuji D, Sakuraba H, Itoh K., Combined replacement effects of human modified β -hexosaminidase B and GM2 activator protein on GM2 gangliosidosis fibroblasts., *Biochem Biophys Rep.*, 7, 157-163 (2016) 査読有 DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.04.012

[学会発表] (計 39 件)

- ① 北口 眞大, 辻 大輔, 伊藤 孝司, リソソーム病におけるミクログリア極性転換の解析, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年
- ② 大西 恭弥, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 加守 虹穂, 村松 慎一, 伊藤 孝司, GM2 ガングリオシドーシスに対する, AAV ベクターを用いた遺伝子治療法開発, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年
- ③ 大西 恭弥, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 浅井 克仁, 村松 慎一, 伊藤 孝司, AAV による GM2 ガングリオシドーシスモデルマウスに対する遺伝子治療, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018 年
- ④ 伊藤 孝司, 大西 恭弥, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 浅井 克仁, 村松 慎一, AAV ベクターによる GM2 ガングリオシドーシスの遺伝子治療法開発, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018 年
- ⑤ 田中 裕大, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 宇野 マイケル, 眞継 毅, 大西 恭弥, 伊藤 孝司, リソソーム病で共通するオートファジー異常とそのメカニズム解析, 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年
- ⑥ 大西 恭弥, 辻 大輔, 村松 慎一, 伊藤 孝司, AAV ベクターを用いた GM2 ガングリオシドーシスモデルマウスの遺伝子治療, 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年
- ⑦ 宇野 マイケル 新太郎, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 田中 裕大, 伊藤 孝司, リソソーム病における

- 神経細胞死に対するリソソーム制御因子 TFEB の役割, 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年
- ⑧ 渡邊 綾佑, 辻 大輔, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 大西 恭弥, 山本 圭, 広川 貴次, 沖野 望, 伊東 信, 伊藤 孝司, Lyso スフィンゴ糖脂質は PI2K/Akt シグナリングの阻害により神経細胞死を引き起こす, 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年
 - ⑨ 田中 裕大, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 宇野 マイケル, 眞継 毅, 大西 恭弥, 伊藤 孝司, リソソーム病におけるオートファジー異常の原因解明と病態に及ぼす影響, 第 17 回次世代を担う若手フォーラム・バイオフィオーラム 2018, 2018 年
 - ⑩ 渡邊 綾佑, 辻 大輔, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 大西 恭弥, 山本 圭, 広川 貴次, 沖野 望, 伊東 信, 伊藤 孝司, Lyso スフィンゴ糖脂質が神経細胞死を起こす分子メカニズムの解明, 第 37 回日本糖質学会年会, 2018 年
 - ⑪ 大西 恭弥, 辻 大輔, 村松 慎一, 伊藤 孝司, AAV ベクターによる GM2 ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療, 第 59 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2018 年
 - ⑫ 宇野 マイケル 新太郎, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 田中 裕大, 伊藤 孝司, TNF- α 及び IL-1 β によるリソソーム制御因子 TFEB の発現上昇メカニズムの解析, 第 59 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2018 年
 - ⑬ 渡邊 綾佑, 辻 大輔, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 沖野 望, 伊東 信, 伊藤 孝司, lyso スフィンゴ糖脂質によって引き起こされる細胞死メカニズムの解明, 第 59 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2018 年
 - ⑭ 田中 裕大, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 宇野 マイケル, 眞継 毅, 大西 恭弥, 伊藤 孝司, SNARE タンパク質の局在変化に起因するリソソーム病におけるオートファジー異常, 第 59 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2018 年
 - ⑮ 辻 大輔, 宇野 マイケル 新太郎, SPAMPANATE Carmine, 田中 裕大, 渡邊 綾佑, BALLABIO Andrea, 伊藤 孝司, リソソーム病における神経細胞死に対するリソソーム制御因子 TFEB の役割, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
 - ⑯ 渡邊 綾佑, 辻 大輔, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 沖野 望, 伊東 信, 伊藤 孝司, リソソーム病で蓄積する lyso スフィンゴ糖脂質が神経系細胞に与える影響, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
 - ⑰ 田中 裕大, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 宇野 マイケル 新太郎, 眞継 毅, 伊藤 孝司, リソソーム病でのオートファジー異常に関わる共通因子の解析, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
 - ⑱ Daisuke Tsuji, Pathogenesis in lysosomal storage disorders., The 3rd Symposium of Drug Development Research Institute, College of Pharmacy, Dongguk University (招待講演), 2017 年
 - ⑲ Daisuke Tsuji, Watanabe Ryosuke, Tanaka Hiroki, Uno Michael Shintaro, Itoh Kohji, Mechanism of neuronal cell death in Tay-Sachs disease iPS model., 1st International Conference on the Glycobiology of Nervous System., Korea Seoul, 2017 年
 - ⑳ Tanaka Hiroki, Daisuke Tsuji, Watanabe Ryosuke, Uno Michael Shintaro, Itoh Kohji, Impairment of autophagosome-lysosome fusion in lysosomal storage disorders., 1st International Conference on the Glycobiology of Nervous System., Korea Seoul, 2017 年
 - 21 Itoh Kohji, Tanaka Yuhki, Hidaka Tomo, Horii Yuhto, Nishioka So-ichiro, Daisuke Tsuji, Prioni Simona, Cabitta Livia, Prinetti Alessandro, Sonnino Sandro, Isao Kobayashi, Megumi Sumitani, Hideki Sezutsu, Neuropathogenesis of murine disease model with cmnined deficiencies of lysosomal cathepsin A (Ctsa) and neuraminidase-1 (Neu1) and therapeutic approach., 1st International Conference on the Glycobiology of Nervous System., Korea Seoul, 2017 年
 - 22 Watanabe Ryosuke, Daisuke Tsuji, Tanaka Hiroki, Uno Michael Shintaro, Okino Nozomu, Ito Makoto, Itoh Kohji, Lysoglycosphingolipids Induce Neuronal Cell Death via PI3K/Akt Signaling., 24th International Symposium On Glycoconjugates, ICC Jeju, 2017 年
 - 23 渡邊 綾佑, 辻 大輔, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 沖野 望, 伊東 信, 伊藤 孝司, スフィンゴリピドーシス患者 iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態解析と治療法検討, 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2017 年
 - 24 宇野 マイケル 新太郎, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 田中 裕大, Spampanato Carmine, Ballabio Andrea, 伊藤 孝司, 神経炎症に TNF- α が転写因子 TFEB 発現に与える影響の解析, 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2017 年
 - 25 日高 朋, 西岡 宗一郎, 原園 景, 月本 準, 田中 優希, 笠嶋 めぐみ, 小林 功, 辻 大輔, 石井 明子, 瀬筒 秀樹, 伊藤 孝司, トランスジェニックカイク繭由来カテプシン A の有効性評価, 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2017 年
 - 26 堀井 雄登, 池 啓伸, 田中 優希, 辻 大輔, 伊藤 孝司, カテプシン A 欠損症モデルマウス小脳組織および初代培養神経系の病理学的解析, 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2017 年
 - 27 田中 優希, 堀井 雄登, 池 啓伸, 辻 大輔, 伊藤 孝司, スプライシング異常誘導型カテプシン A 欠損症マウスの性状解析と疾患モデルとしての有効性, 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2017 年
 - 28 田中 裕大, 辻 大輔, 渡邊 綾佑, 宇野 マイケル 新太郎, 伊藤 孝司, リソソーム病でのオートファジー低下に対する SNARE タンパク質局在の影響, 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2017 年

- 29 日高 朋, 西岡 宗一郎, 原圃 景, 月本 準, 田中 優希, 堀井 雄登, 小林 功, 笠嶋 めぐみ, **辻 大輔**, 石井 明子, 瀬筒 秀樹, 伊藤 孝司, トランスジェニックカイクロミ由来カテプシン A の有効性評価とエンドグリコシダーゼによる糖鎖改変, 第 36 回日本糖質学会年会, 2017 年
- 30 **辻 大輔**, 渡邊 綾佑, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 伊藤 孝司, GM2 ガングリオシドーシスにおける神経細胞死メカニズムの解明, 第 36 回日本糖質学会年会, 2017 年
- 31 伊藤 孝司, 西岡 宗一郎, 小林 功, 笠嶋 めぐみ, 原圃 景, 松崎 祐二, 飯野 健太, 山本 賢二, 灘中 里美, 北川 裕之, 日高 朋, **辻 大輔**, 石井 明子, 瀬筒 秀樹, エンドグリコシダーゼの糖鎖転移活性を利用するネオグライコ酵素の創製とリソソーム病治療薬開発, 第 36 回日本糖質学会年会, 2017 年
- 32 田中 裕大, **辻 大輔**, 渡邊 綾佑, 宇野 マイケル 新太郎, 伊藤 孝司, リソソーム蓄積症におけるオートファジーフラックス異常の解析, 第 58 回日本生化学会中四国支部例会, 2017 年
- 33 渡邊 綾佑, **辻 大輔**, 田中 裕大, 宇野 マイケル 新太郎, 沖野 望, 伊東 信, 伊藤 孝司, スフィンゴリピドーシスにおける Lyso スフィンゴ糖脂質の細胞に与える影響の解析, 第 58 回日本生化学会中四国支部例会, 2017 年
- 34 宇野 マイケル 新太郎, **辻 大輔**, 渡邊 綾佑, 田中 裕大, Spampanato Carmine, Ballabio Andrea, 伊藤 孝司, Sandhoff 病モデルマウス脳内での神経細胞死に対するリソソーム制御因子 Tfeb により誘導されるオートファジーの関与, 第 58 回日本生化学会中四国支部例会, 2017 年
- 35 田中 優希, 池 啓伸, 堀井 雄登, **辻 大輔**, 伊藤 孝司, スプライシング異常に起因するカテプシン A 欠損症モデルマウスの性状解析, 第 58 回日本生化学会中四国支部例会, 2017 年
- 36 宇野 マイケル新太郎, **辻 大輔**, 田中 裕大, 渡邊 綾佑, Spampamato CARMINE, Ballabio ANDREA, 伊藤 孝司, Sandhoff 病モデルマウス脳内の神経細胞死に対するリソソーム制御因子 Tfeb の役割, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
- 37 渡邊 綾佑, **辻 大輔**, 田中 裕大, 宇野 マイケル新太郎, 伊藤 孝司, Tay-Sachs 病患者 iPS 細胞由来神経細胞を用いた分子病態解析と治療薬の開発, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
- 38 田中 裕大, **辻 大輔**, 本窪田 絢加, 山口 沙恵香, 渡邊 綾佑, 宇野マイケル新太郎, 杉崎 圭, 伊藤 孝司, リソソーム尿におけるオートリソソーム形成異常メカニズムの解明, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
- 39 **Tsuiji D.**, Autophagy signaling in brain affected with lysosomal storage disorders., International Symposium of Brain Science Cluster in Tokushima University (招待講演), 2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称: ティーサックス病及びザンドホッフ病治療用の新規アデノ随伴ウイルスビリオンを付与した新規高機能酵素

発明者: 伊藤 孝司, **辻 大輔**, 村松 慎一, 浅井 克仁

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2018-011705

出願年: 2018 年

国内外の別: 国内

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

徳島大学大学院医歯薬学研究所創薬生命工学分野ホームページ

<https://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/btc/>

6. 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名: Andrea Ballabio

ローマ字氏名: Andrea Ballabio

所属研究機関名: Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)

職名: 所長

※ 科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。