

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03561

研究課題名（和文）神経回路形成因子LOTUSによる神経再生医療技術の開発

研究課題名（英文）Development of medical technology for neuronal regeneration by using LOTUS protein

研究代表者

竹居 光太郎（Takei, Kohtaro）

横浜市立大学・生命医科学研究科・教授

研究者番号：40202163

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では神経回路形成因子LOTUSの生理機能を利用した臨床応用可能な神経再生治療法の確立を目的とし、脊髄損傷モデルと視神経損傷モデルにおいてLOTUSタンパク質製剤およびLOTUS遺伝子を投与または導入した効果を検討した。LOTUSタンパク質の外來性投与では脊髄損傷及び視神経障害のモデル動物においてコントロール群に比して顕著な機能改善や組織学的再生が認められた。また、アデノ随伴ウイルスによる遺伝子導入では、視神経損傷モデル動物においてコントロール群に比して再生軸索の有意な突起伸長が誘起された。以上の結果から、外來性に投与したLOTUSは神経再生を惹起して機能改善に寄与することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、外來性に投与したLOTUSタンパク質またはLOTUS遺伝子導入は神経障害において有意な神経再生を惹起して機能改善に寄与することが判明したことから、未だに治療法が確立していない種々の神経障害や様々な脳疾患における軸索変性に対し、LOTUSのタンパク質製剤や遺伝子導入による治療法が奏功する可能性が示唆される。LOTUSは内在性のタンパク質であり成体の中枢神経系に豊富の発現しているが、損傷や疾患によって急激にその発現量が減少するため、LOTUSの機能不全によって神経再生が困難になると考えられる。従って、LOTUSを外來性に補填する補充療法は理に適った新たな治療法として期待される。

研究成果の概要（英文）：Brain injury, such as spinal cord injury (SCI), results in severe sensory and motor deficits due to the poor regenerative capacity of the adult central nervous system (CNS) primarily caused by a damaged CNS environment containing a large amount of axonal growth inhibitors, such as Nogo receptor-1 (NgR1), which inhibits axonal regrowth strongly after SCI, and its five ligands. Lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) antagonizes NgR1 function, thereby promoting neuronal regeneration and functional recovery after SCI. In this study, we examined whether administration of purified LOTUS protein or lotus gene transfection can be useful for the clinical treatment of SCI and/or optic nerve injury. We found administration of both purified LOTUS protein and lotus gene transfection by AAV vector showed a significant effect on regeneration of injured axons and functional recovery. Thus, the data show the probability of clinical application of LOTUS for future therapy of brain injury.

研究分野：神経科学

キーワード：神経再生 LOTUS 神経損傷 脳疾患 Nogo受容体 タンパク質製剤 遺伝子治療

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は、申請者らが発見した神経回路形成因子 LOTUS とその結合分子 Nogo receptor-1(NgR1)、および Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB)の分子間相互作用が織りなす生理機能を利用した新しい再生医療技術の構築を第一の目的とする。NgR1 や PirB は、以下のように神経再生阻害に深く関連することが知られており、それらに対する治療法を検討する。

・**神経損傷**：一般に、中枢神経系は一旦損傷を受けると機能再建が極めて困難であることが知られている。NgR1 は中枢神経系の再生を阻む主要因として考えられており、中枢神経系のミエリン膜に存在する 3 種の再生阻害因子(Nogo, MAG, OMgp)、免疫グロブリン分泌に關与しアストロサイトから分泌される B リンパ球刺激因子(B lymphocyte stimulator: BLYS)、およびグリア瘢痕から分泌されるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) の計 5 種のリガンド分子に対する共通の受容体で、何れの場合も神経細胞が NgR1 を介してこれらの因子を受容すると軸索伸長が著しく阻害されることがよく知られている。また、NgR1 と共通の再生阻害因子 (Nogo, MAG, OMgp) を受容し、同じく軸索伸長を阻害する PirB が近年になって報告された (Atwal et al., 2008)。PirB は脳梗塞時には患部とその周辺に高発現し、病態悪化を招く (Adelson et al., 2012)。これらのことから、NgR1 と PirB は、損傷を受けた中枢神経系の再生を困難にする主要因と考えられ、これら 2 種の受容体機能の制御を目的とした創薬開発が世界中で進められているが、未だ奏功する例を見ない。

・**LOTUS の機能**：申請者らは、LOTUS は NgR1 の 5 種の結合 (リガンド) 分子による軸索伸長阻害作用を全て強く抑制することを見いだした (図 1, Sato et al., 2011; Kurihara et al., 2012, 2014; Kurihara et al., 2018)。また、LOTUS は膜結合型と分泌型の双方が存在するが、分泌型 LOTUS も膜結合型と同様に NgR1 機能を完全に抑制することが明らかになった (Kawakami et al., 投稿中)。これらより、LOTUS は NgR1 機能を完全にブロックする強力な内在性 NgR1 アンタゴニストであると結論された。一方、驚いたことに、LOTUS は PirB と相互作用し、Nogo と PirB

のリガンド・受容体結合を完全に阻害し、Nogo による軸索伸長阻害作用も完全にブロックした (Kurihara et al., 2020)。従って、LOTUS は NgR1 のみならず PirB と結合して、2 種の受容体機能を抑制して神経再生を促進すると考えられる (図 1)。

・**LOTUS による神経再生能**：マウスなどの齧歯類では霊長類とは異なって脊髄損傷後に部分的な機能回復が見られ、自発的な自然再生能を有することが知られている。そこで、申請者らは LOTUS 遺伝子欠損 (LOTUS-KO) マウスを用いて脊髄損傷モデルを作製して検討したところ、齧歯類が有する自然再生能 (神経再生能) が著しく損なわれることが判明した (図 2)。このことは、自然再生能に LOTUS が大きく寄与することを示す。興味深いことに、野生型マウスは損傷後 7 日目までは回復能を示すが、その後は減弱して回復能は頭打ちになる。損傷患部の LOTUS 発現量を解析すると、損傷後 7 日目までは本来の発現量を維持するが、その後に急激に発現量が減少することから、LOTUS の発現量と回復能に相関性が認められた。次に、神経細胞特異的

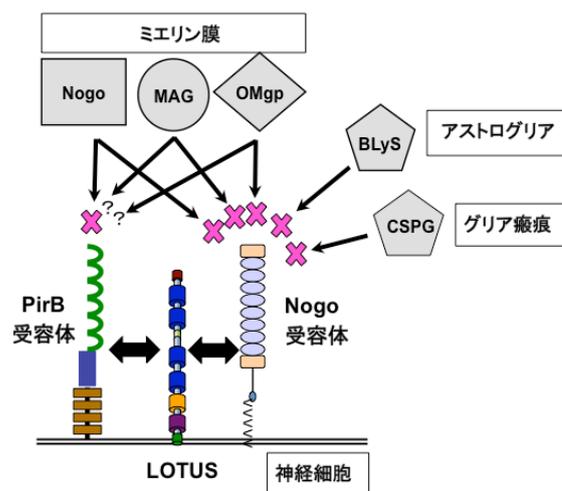


図1 LOTUSのNogo受容体とPirB受容体に対する拮抗作用

に LOTUS を過剰発現するトランスジェニック (LOTUS-TG) マウスを用いて脊髄損傷モデルを作製したところ、野生型マウスよりも有意に回復能が促進された(図2)。このことは LOTUS の補填によって神経再生能が促進することを示唆する。これらから、LOTUS は神経再生能に寄与する内在性物質であることが示された (Hirokawa et al., 2017)。

以上から、LOTUS の生理機能を利用した臨床応用可能な新しい神経再生治療戦略を考案するに至った。しかも、LOTUS は発生期の神経回路形成に寄与する内在性物質であることから、外来性に投与する場合でも、生体に対する毒性や副作用の危惧は極めて少ないと予想される。

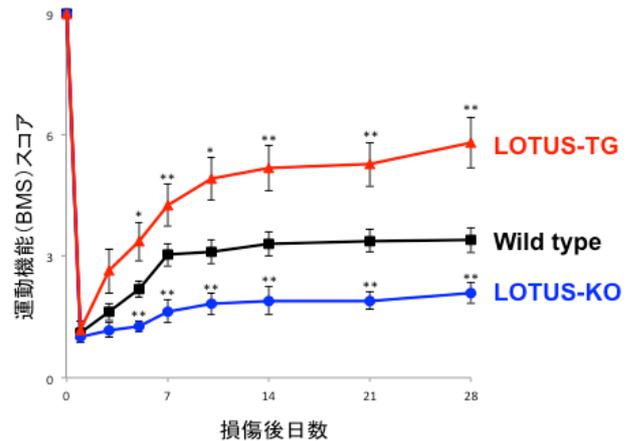


図2 脊髄損傷後の運動機能回復能

## 2. 研究の目的

・神経再生治療法の創出：今までにない新しい神経再生治療法の創出を目的とし、大脳皮質-脊髄投射路の神経損傷(脊髄損傷)および視神経損傷モデル動物を作製して LOTUS を用いた神経再生医療技術の有効性について検討する。野生型マウスを用いた前述の神経損傷モデル動物において、急性期と慢性期の各期間に外来性に LOTUS 遺伝子を発現させたり、精製 LOTUS タンパク質製剤を投与したりして、LOTUS がもたらす治療効果を明らかにする。

・“スーパーLOTUS”の開発：申請者らは LOTUS の機能ドメインとして N 末側約 150 アミノ酸残基を同定した (Kurihara et al., 2012)。この機能ドメイン (UA/EC ドメイン) は上述の NgR1 と PirB に対する拮抗作用を有し、全長 LOTUS に比して約 1.6 倍の高親和性を有する。この高親和性 LOTUS を上記の神経損傷モデルに投与して治療効果を解析する。一方、LOTUS の構造生物学的な解析を行い、LOTUS の構造から理論的に推察される、より高親和性の変異タンパク質 “スーパーLOTUS” を開発し、培養細胞上での機能亢進を確認した上で上記モデル動物に投与した時の治療効果についても検討し、治療効果の高い製剤を開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) 神経損傷モデル動物の作製と機能回復の評価

#### ・脊髄損傷モデルの作製と機能回復評価

C57BL/6 マウスを背景にもつ野生型マウスを用いて脊髄損傷モデル動物を作製し、神経再生状態を行動学および組織学的に解析した。麻酔下の 7 週齢成体雌マウスの椎弓を胸椎レベル (Th7-8) で切除し、コンピューター制御されたインパクト (IH-044MK) を用いて脊髄硬膜上に 60kdyn の圧挫傷を形成する方法で神経損傷を与える。損傷直後(急性期)または 6 週間後(慢性期)の LOTUS の外来導入処置(後述) 4 週間後に下記の運動機能解析を行った上で、頭蓋開口・硬膜切除後に脳固定装置においてステレオタクシクに大脳皮質運動野に順行性神経トレーサーである Biotinylated dextran-amine (BDA) 色素を注入し、更に 4 週間生存させ、灌流固定して脊髄を摘出する。齧歯類における当該神経障害は、脊髄損傷後約 1 週間で急激に後肢の運動回復が起こり、後肢歩行運動が部分的に自然回復する。同様の脊髄損傷モデルにおいて、

vehicle control および sham operation control と比して LOTUS 投与処置による機能回復の亢進が観察されるかを詳しく検討する。神経障害・改善の行動学的評価は、損傷直後より経時的に肉眼観察による歩行運動評価（BMS スコアリング, Basso et al., 2006）によって行い、更に損傷 4 週間後に grid wading test, beam walking test, footprint test を行う。行動解析の後、摘出脊髄標本において、大脳皮質運動野に注入した BDA 色素で標識された下行性皮質脊髄路（錐体路）の神経線維走行と、5-HT 免疫組織化学によって可視化された縫線核脊髄路（錐体外路系）の神経線維走行を組織学的に解析する。

#### ・視神経損傷モデルの作製と機能回復評価

C57BL/6 マウスを背景にもつ野生型マウスを用いて視神経損傷モデル動物を作製し、神経再生状態を組織学的に解析した。麻酔下の 3 週齢成体マウスの視神経を眼窩内アプローチによって露出し、ピンセットによる圧迫で損傷を与える。損傷直後（急性期）または 6 週間後（慢性期）に LOTUS の外来導入処置（後述）を行う。1 回目の投与後 5 日目に 2 回目の投与を同様に行う。2 回目の投与から 20 日経過した時点で硝子体に順行性トレーサーである蛍光標識したコレラ毒素サブユニット B を注入して視神経を蛍光標識する。蛍光標識トレーサー注入後 2 日経過した時点で視神経を摘出し、トレーサーを可視化して共焦点顕微鏡で撮像・解析する。

#### （2）LOTUS の外来性導入法

外来性に LOTUS 導入する方法として以下の 2 種の方法で実施する。(a) 精製 LOTUS タンパク質を患部に注入する方法、および (b) *lotus* 遺伝子を患部に遺伝子導入する方法。実験処置に必要な試料（精製 LOTUS リコンビナントタンパク質、および LOTUS 発現用アデノ随伴ウイルス）は作製した。前述の脊髄損傷モデル動物および視神経損傷モデル動物において、以下のように精製 LOTUS タンパク質の投与、および *lotus* 遺伝子の導入を行う。

・脊髄損傷モデル：(a) タンパク質投与：圧挫滅処置の後、5 日後（急性期）または 6 週間後（慢性期）に再び脊髄を露出させ、徐放剤（Medgel）に充填した精製 LOTUS タンパク質を患部直上に静置して再縫合する。必要に応じて、2 回目のタンパク質投与を 1 回目の 1 週間後に同様に行う。徐放剤に充填する精製タンパク質の有効濃度や投与期間は既に検討済みである。(b) 遺伝子導入：圧挫滅処置後、5 日後（急性期）または 6 週間後（慢性期）に再び脊髄を露出させ、LOTUS 発現用アデノ随伴ウイルスベクターを患部に注入して再縫合する。遺伝子導入効率は、*lotus* 遺伝子に融合させた HA タグの免疫組織化学的解析によって確認する。様々な濃度や注入量を試行し、神経再生に奏功する実験条件を検討する

・視神経損傷モデル：(a) タンパク質投与：圧挫滅処置後、損傷直後（急性期）、または 6 週間後（慢性期）に精製 LOTUS タンパク質を硝子体に注入する。1 回目の投与後 5 日目に更に 2 回目の投与を同様に行う。(b) 遺伝子導入：圧挫滅処置後、損傷直後（急性期）または 6 週間後（慢性期）に LOTUS 発現用アデノ随伴ウイルスを硝子体に注入する。遺伝子導入効率は、上述と同様に、*lotus* 遺伝子に融合させた HA タグの免疫組織化学的解析によって確認する。

## 4. 研究成果

### （1）可溶性 LOTUS (LOTUS タンパク質製剤) の機能解析

LOTUS は膜結合型と C 末端が切断されて分泌される可溶性の双方が存在する。そこで、外来性に投与するタンパク質製剤としての機能について検証を行った。最初に、可溶性 LOTUS (soluble form of LOTUS: s-LOTUS) が膜結合型 LOTUS と同様の作用を有するかを調べた。s-LOTUS は NgR1 のみならず、その共受容体の一つである p75NTR とも結合することが結合

実験やプルダウン実験で判明した。s-LOTUS と NgR1 の結合、および s-LOTUS と p75NTR との結合は NgR1 と p75NTR との結合を阻害した。LOTUS を発現していない胎生期 18.5 日のマウス培養大脳皮質ニューロンの培養細胞に s-LOTUS を外来性に投与して Nogo、MAG、OMgp による NgR1 シグナルを検討したところ、NgR1 シグナルである RhoA の活性が s-LOTUS 投与によって減弱し、s-LOTUS によって NgR1 シグナルを抑制することが示された。s-LOTUS は鶏卵胚 DRG 細胞における同様の 3 種のリガンドによる成長円錐崩壊作用を抑制し、同じ細胞における 3 種リガンドによる軸索伸長抑制作用についても同様に抑制した。更に LOTUS-KO マウス由来の OB ニューロンにおける 3 種リガンドによる成長円錐崩壊においても完全に抑制し、内在性 LOTUS の機能を外来性に投与された s-LOTUS によって補填できることが判明した (Kawakami et al., 2018)。

## (2) 脊髄損傷における LOTUS の効能

脊髄損傷モデルマウスを作製し、精製 LOTUS タンパク質投与による機能改善効果を検討した。脊髄損傷後 5 日目に損傷患部直上に LOTUS タンパク質を含んだゲルを静置したところ、コントロール群では損傷後 7 日目より機能改善が頭打ちになってそれ以上の改善が起らなかったのに対し、LOTUS タンパク質投与群では損傷後 7 日目以降も機能回復が見られて有意な機能改善を示した (図 3)。

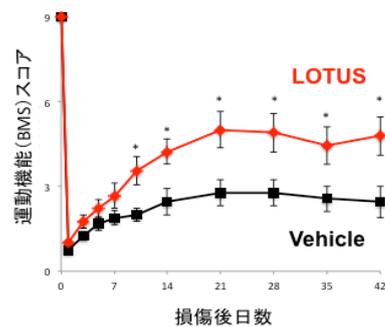


図3 LOTUS投与による脊髄損傷後の運動機能回復能

## (3) 視神経障害における LOTUS の効能

視神経損傷モデルを作製し、硝子体に注入したアデノ随伴ウイルスを介して LOTUS を視神経に過剰発現させたところ、有意に視神経の再生が認められた (Hirokawa et al., 2017)。また、硝子体に可溶性 LOTUS タンパク質 (s-LOTUS) を注入して LOTUS を外来性に補填して LOTUS の効能を検討したところ、遺伝子導入の場合と同様に有意に視神経の再生が認められた (Kawakami et al., 2018)。これらの結果から、LOTUS の外来性導入によって視神経障害においても神経再生が誘起され、将来的な治療法として有用であると考えられた。

## (4) スーパーLOTUS 作製の試み

LOTUS は糖タンパク質であるため、タンパク質の構造解析に不向きな糖鎖修飾を一定の付加条件におく必要があるため、HEK293S 細胞という N 型糖鎖を均一化する細胞株に精製用タグを N 末側に付加した全長 LOTUS を発現させて大量精製を試みたが、精製過程において凝集体が多数出現したために純度の高い精製 LOTUS タンパク質を取得することができなかった。凝集体の責任領域として 4 箇所のシステイン残基を同定し、それらのアラニン置換変異体を作製したところ、凝集性が減少した。しかしながら、タンパク質製剤の生産や、X 線および中性子回折・散乱法による LOTUS の構造解析に敵うレベルの単量体純度には至らなかった。現在、さらに高純度の単量体を取得するために発現細胞系を検討し直したり、精製過程の方法を再検討している。一方、LOTUS の NgR1 結合部位を LOTUS の C 末端側約 150 アミノ酸残基と同定した (Kurihara et al., 2012)。この結合ドメインのアミノ酸配列情報を基に数種のソフトウェアを用いて 2 次元構造や予想 3 次元構造を解析したところ、2 箇所の塩基性アミノ酸による NgR1 との結合部位が予想されたので、予想結合部位の点変異体を作製して NgR1 との結合親和性を解析して結合責任領域を同定した。現在、その結合責任領域を含んだ生理機能活性を有する最小の LOTUS タンパク質の精製を試みている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 8件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ito, S., Nagoshi, N., Tsuji, O., Shibata, S., Shinozaki, M., Kawabata, S., Kojima, K., Yasitake, K., Hirokawa, T., Matsumoto, M., Takei, K., Nakamura, M., and Okano, H. | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>LOUTS inhibits neuronal apoptosis and promotes tract regeneration in contusive spinal cord injury model mice.   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>eNeuro   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>doi.10.1523/ENEURO.0303-18  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Kawakami, Y., Saito, Y., Nakagawa, R., Kurihara, Y., and Takei, K.   | 4. 巻<br>683             |
| 2. 論文標題<br>The soluble form of LOTUS inhibits Nogo receptor type 1-mediated signaling induced by B lymphocyte stimulator and chondroitin sulfate proteoglycans.                    | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Neuroscience Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>61-68     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Kawakami, Y., Kurihara, Y., Saito, Y., Fujita, Y., Yamashita, T., and Takei, K.  | 4. 巻<br>38              |
| 2. 論文標題<br>The soluble form of LOTUS inhibits Nogo receptor-mediated signaling by interfering with the interaction between Nogo receptor type 1 and p75 neurotrophin receptor      | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>2589-2604 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Hirokawa, T., Zou, Y., Kurihara, Y., Jiang, Z., Sakakibara, Y., Ito, H., Funakoshi, K., Kawahara, N., Goshima, Y., Strittmatter, S.M., and Takei, K.                     | 4. 巻<br>7               |
| 2. 論文標題<br>Regulation of axonal regeneration by the level of function of endogenous Nogo receptor antagonist LOTUS   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>12119     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>doi.10.1038/s41598-017-12449-6  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>該当する            |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Takase, H., Kurihara, Y., Yokoyama, T., Kawahara, N, and Takei, K.                        | 4. 巻<br>12             |
| 2. 論文標題<br>LOTUS overexpression accelerates neuronal plasticity after focal brain ischemia in mice. | 5. 発行年<br>2017年        |
| 3. 雑誌名<br>Plos One  | 6. 最初と最後の頁<br>e0184258 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi.10.1371/journal.pone.0184258  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-              |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kurihara, Y., Saito, Y., and Takei, K.  | 4. 巻<br>356           |
| 2. 論文標題<br>Blockade of chondroitin sulfate proteoglycans-induced axonal growth inhibition by LOTUS. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>265-274 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuroscience.2017.05.034                                      | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Ueno, R., Takase, H., Suenaga, J., Kishimoto, M., Kurihara, Y., Takei, K., Kawahara, N., and Yamamoto, T.                                   | 4. 巻<br>323          |
| 2. 論文標題<br>Axonal regeneration and functional recovery driven by endogeneous Nogo receptor antagonist LOTUS in a rat model of unilateral pyramidotomy | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Experimental Neurology  | 6. 最初と最後の頁<br>113068 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113068   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-            |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kurihara, Y., Takai, T., and Takei, K.   | 4. 巻<br>-           |
| 2. 論文標題<br>Nogo receptor antagonist LOTUS exerts suppression on axnal growth-inhibiting receptor PIR-B | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Jornal of Neurochemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>15013 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>DOI:10.1111/jnc.15013  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-           |

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>竹居光太郎                        |
| 2. 発表標題<br>神経再生阻害因子の制御分子LOTUSによる神経損傷の修復 |
| 3. 学会等名<br>第40回神経組織培養研究会（招待講演）          |
| 4. 発表年<br>2018年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>竹居光太郎                               |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSによる脳内環境制御：神経再生医療技術への展開 |
| 3. 学会等名<br>2018年度生理学研究所研究会「神経発達・再生研究会」（招待講演）   |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>竹居光太郎                             |
| 2. 発表標題<br>内在性Nogo受容体アンタゴニストLOTUSの神経再生医療への適用 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会（招待講演）                 |
| 4. 発表年<br>2018年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>栗原裕司, 竹居光太郎                                       |
| 2. 発表標題<br>Nogo-PirB相互作用により誘発される軸索伸長阻害に対する神経回路形成因子LOTUSの抑制効果 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会                                       |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>手塚はるな, 川上裕, 高宅博和, 栗原裕司, 竹居光太郎                                   |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの可溶性タンパク質のN末端側29-532aaはNgR1シグナル阻害機能をもつ構成的分泌ドメインである |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>西田遼平, 杉山礼奈, 栗原裕司, 竹居光太郎     |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの記憶・認知機能における役割 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会                 |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>川上裕, 齋藤優, 中川良太, 栗原裕司, 竹居光太郎                           |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの可溶性タンパク質はBLyS, CSPGsに誘起されるNgR1シグナルを抑制する |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>則末優衣, 西田遼平, 栗原裕司, 竹居光太郎     |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの中樞神経系における発現様式 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会                 |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>廣川智子, 栗原裕司, 竹居光太郎            |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSを利用した神経再生促進法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第39回神経組織培養研究会                |
| 4. 発表年<br>2017年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hirokawa, T., Kurihara, Y., and Takei, K.  |
| 2. 発表標題<br>Promotion of nerve regeneration and functional recovery after spinal cord injury by an endogenous Nogo receptor antagonist LOTUS |
| 3. 学会等名<br>Annual Meeting of Society for Neuroscience (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>川上裕, 栗原裕司, 齋藤優, 中川良太, 藤田幸, 山下俊英, 竹居光太郎                                       |
| 2. 発表標題<br>The soluble form of LOTUS suppresses Nogo receptor type 1-mediated signaling |
| 3. 学会等名<br>第60回日本神経化学会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>廣川智子, 栗原裕司, 竹居光太郎   |
| 2. 発表標題<br>Promotion of nerve regeneration and functional recovery after spinal cord injury by an endogenous Nogo receptor antagonist, LOTUS |
| 3. 学会等名<br>第60回日本神経化学会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>西田遼平, 石川理恵, 喜田聡, 竹居光太郎   |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの記憶機能における役割 |
| 3. 学会等名<br>第41回神経組織培養研究会            |
| 4. 発表年<br>2019年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kawakami, Y., Kurihara, Y., and Takei, K.   |
| 2. 発表標題<br>The soluble form of LOTUS suppresses Nogo receptor signaling by inhibiting Nogo receptor-p75 NTR interaction. |
| 3. 学会等名<br>Annal Meeting of Society for Neuroscience (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Nishida, R., Ishikawa, R., Kida, S., and Takei, K.                          |
| 2. 発表標題<br>The role of the neural circuit formation factor LOTUS in cognitive function |
| 3. 学会等名<br>Annal Meeting of Society for Neuroscience (国際学会)                            |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>栗原裕司, 太田悠葵, 川崎ナナ, 竹居光太郎                   |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSは細胞接着分子との相互作用によって神経突起伸長を促進する |
| 3. 学会等名<br>第42回神経科学会・第62回日本神経化学会合同大会                 |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>松林潤平, 西田遼平, 高橋慶太, 竹居光太郎   |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの発現制御機構      |
| 3. 学会等名<br>第42回神経科学会・第62回日本神経化学会合同大会 |
| 4. 発表年<br>2019年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>杉山礼奈, 西田遼平, 竹居光太郎                  |
| 2. 発表標題<br>運動誘発性成体海馬神経新生に伴う神経回路形成因子LOTUSの発現変動 |
| 3. 学会等名<br>第42回神経科学会・第62回日本神経化学会合同大会          |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>西田遼平, 石川理恵, 喜田聡, 竹居光太郎    |
| 2. 発表標題<br>神経回路形成因子LOTUSの記憶機能における役割  |
| 3. 学会等名<br>第42回神経科学会・第62回日本神経化学会合同大会 |
| 4. 発表年<br>2019年                      |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)             | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)              | 備考 |
|-------|---------------------------------------|------------------------------------|----|
| 連携研究者 | 禾 晃和<br>(Nogi Terukazu)<br>(40379102) | 横浜市立大学・生命医科学研究科・准教授<br><br>(22701) |    |