

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07364

研究課題名(和文)オートファジー機構を介したTDP-43の生理機能及び毒性発揮機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of physiological and pathological roles of TDP-43 through autophagic machinery

研究代表者

橋本 唯史 (Hashimoto, Tadafumi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授

研究者番号：30334337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症患者の運動ニューロンや前頭側頭葉変性症の神経細胞では、TDP-43あるいはFUSの蓄積が認められているが、TDP-43、FUSがどのような機序で神経毒性を発揮するか明らかではなかった。本研究では、TDP-43がULK1 mRNAと相互作用して、オートファジーを制御するとともに、ULK1がTDP-43の神経毒性に関与することを見出し、TDP-43による毒性発揮機序の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊髄前角の運動ニューロンが変性脱落することにより、重篤な筋萎縮を引き起こす神経難病である筋萎縮性側索硬化症において、どのような機序で運動乳線が神経変性を起こすのか不明であった。本研究ではタンパク質の品質管理に重要な機構であるオートファジーが、TDP-43の神経毒性に関与することを明らかにした。この結果はこれまで根本治療薬のなかった筋萎縮性側索硬化症に、新たな治療標的を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：Aberrant accumulation of TDP-43 or FUS in the affected motor neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a pathological feature of ALS, however the molecular mechanisms whereby TDP-43 induced the neurodegeneration remained unclear. Here, we found that ULK1 mRNA was interacted with TDP-43, and knockdown of TDP-43 reduced the level of protein of ULK1. Knockdown of TDP-43 also reduced the level of LC3-II, indicating that TDP-43 has an important role in the regulation of autophagy. Moreover, ULK1 deficient mice exhibited severer motor dysfunction in the AAV9-TDP-43 model. These data suggest that autophagy regulates neurodegeneration induced by TDP-43.

研究分野：病態生化学

キーワード：TDP-43 FUS 筋萎縮性側索硬化症 前頭側頭葉変性症

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、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患は、進行性に神経細胞が変性脱落することにより発症する神経疾患であり、病理学的に、変性神経細胞内に疾患を特徴づける病理構造物が出現することが知られている。脊髄前角の運動ニューロンが変性脱落することにより、重篤な筋萎縮を引き起こす筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) や、前頭様や側頭葉の神経細胞が脱落することにより、精神症状や認知症を引き起こす前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL) では、いずれも神経細胞にユビキチン陽性細胞質封入体が発見することが知られ、その共通した封入体構成成分として TDP-43 (Neumann, *Science*, 2006; Arai, *Biochem Biophys Res Commun*, 2006)、及び FUS (Kwiatkowski, *Science*, 2009; Vance, *Science*, 2009) が同定された。さらに、常染色体優性遺伝形式の家族性 ALS (familial ALS, FALS) 家系 ALS10 において TDP-43 をコードする遺伝子に、また ALS6 において FUS をコードする遺伝子に点突然変異が同定され、TDP-43、FUS は神経変性疾患を引き起こす原因タンパク質である可能性が示唆された。そこで、TDP-43 蓄積を伴う疾患を総称して TDP-43 プロテノパチー、FUS 蓄積を伴う疾患を総称して FUS プロテノパチーと呼ぶ疾患概念が提唱された。しかし、TDP-43 プロテノパチー、FUS プロテノパチーにおいて、TDP-43、FUS がいかなる分子機序で神経変性を引き起こすか不明であった。

### 2. 研究の目的

TDP-43 及び FUS はいずれも RNA 認識領域を持ち RNA processing に関与するタンパク質である (図 1)。さらに、TDP-43、FUS はいずれもストレス時にストレス顆粒に局在することが知られているが、その病的意義は明らかではない。本研究では、特に TDP-43 に焦点を当て、TDP-43 がオートファジーを誘導してストレス顆粒のターンオーバーに関与し、その異常が神経変性発症に関与するのではないか、との仮説に立脚し、オートファジー経路を介した TDP-43 の整理機能及び神経変性発症に関与する分子機序を解明する。

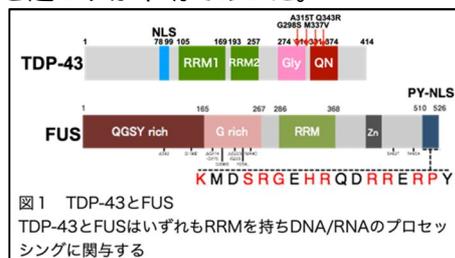


図1 TDP-43とFUS

TDP-43とFUSはいずれもRRMを持ちDNA/RNAのプロセッシングに関与する

### 3. 研究の方法

予備検討において、TDP-43 を複眼に過剰発現することで進行性の神経変性を呈する TDP-43 トランスジェニックショウジョウバエ (TDP-43 tg fly, Ihara, *Hum Mol Genet*, 2013) において、オートファジー開始因子である Atg1 mRNA の発現が上昇していることを見出した。そこで、ショウジョウバエ複眼において TDP-43、FUS tg fly (Matsumoto, *Hum Mol Genet*, 2018) における神経毒性にオートファジーが関連するか RNAi 系統との交配により明らかにする。さらに、TDP-43、FUS tg fly を用いて TDP-43、FUS が神経毒性を発揮する機序を tg fly、あるいは RNAi 系統との交配により明らかにする。

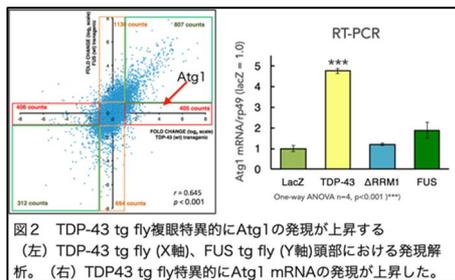


図2 TDP-43 tg fly複眼特異的にAtg1の発現が上昇する (左) TDP-43 tg fly (X軸)、FUS tg fly (Y軸) 頭部における発現解析。 (右) TDP43 tg fly特異的にAtg1 mRNAの発現が上昇した。

また、TDP-43 と Atg1 の哺乳類ホモログ ULK1 の相互作用がオートファジーを制御するか否か検討するため、マウス神経芽細胞腫 Neuro2a を用い、ノックダウン実験を用いて明らかにする。さらに、アデノ随伴ウイルスセロタイプ 9 (AAV9) 発現系を用い、TDP-43 を中枢神経系に発現するマウスを作成し、ULK1 が TDP-43 の神経毒性に与える影響を明らかにする。

### 4. 研究成果

TDP-43 tg fly において、オートファジー関連遺伝子の欠損は神経毒性を軽減させる

Atg1 は TDP-43 tg fly 頭部で発現が上昇したが、FUS tg fly 頭部で発現上昇は認められなかった (図 2)。そこで、Atg1 が TDP-43 tg fly における複眼変性に与える影響を検討するため、TDP-43 tg fly と Atg1 RNAi 系統を交配させた。その結果、TDP-43 tg fly で観察された複眼厚の菲薄化、空胞変性が回復することが分かった (図 3)。一方 FUS tg fly と Atg1 RNAi 系統を交配させてもそのような複眼変性の回復は認められなかった (図 3)。さらに、オートファジー 関連遺伝子が TDP-43 tg fly における複眼変性に与える影響を検討するため、Atg3、Atg6、Atg13 の RNAi 系統と TDP-43 tg fly を交配させて検討したところ、いずれも統計学

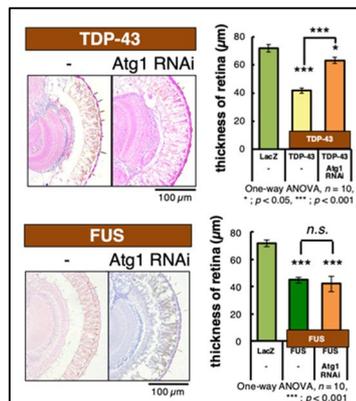


図3 Atg1のノックダウンによりTDP-43 tg flyの複眼変性が回復する Atg1 RNAi系統を、TDP-43 tg fly (上段)、FUS tg fly (下段) と交配したショウジョウバエの免疫組織化学的解析結果

的有意に複眼変性を回復させることが分かった。これらの結果から、オートファジー経路は TDP-43 の毒性発揮に参与するが、FUS の毒性発揮には関与しない可能性が示唆された。

Neuro-2a 細胞において TDP-43 は *Ulk1* mRNA と相互作用し、オートファジ誘導に關する

Atg1 の哺乳類ホモログ ULK1 の mRNA が TDP-43 と結合するか検討するため、Neuro-2a 細胞において免疫沈降 PCR 法で検討した。その結果、TDP-43 は *Ulk1* mRNA とその RNA 認識領域を介して相互作用することが分かった (図 4)。そこで、TDP-43 のノックダウン実験により TDP-43 がオートファジー活性に影響を与えるか検討を行った。その結果、TDP-43 の siRNA により、ULK1 タンパク質量が低下し、オートファジーマーカーである LC3-II 量も低下することが分かった (図 5)。TDP-43 siRNA による LC3-II 量の低下は lysosome 阻害剤である bafilomycin A1、chloroquine の投与下でも観察されたことから、TDP-43 はオートファジー経路に關する可能性が考えられた。さらに、CRISPR/cas9 を用い、*ULK1* 遺伝子 exon 28 中の UG repeat を欠損させたところ、TDP-43 のノックダウンによる ULK1 タンパク質発現低下が抑制され、TDP-43 は *ULK1* 遺伝子 exon 28 中の UG repeat と相互作用して、その発現を制御する可能性が示唆された。

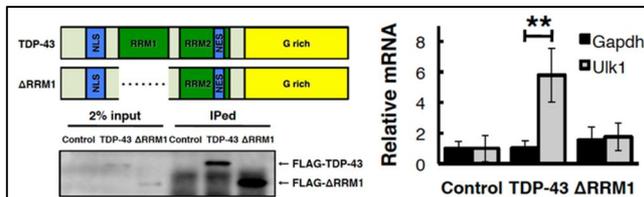


図4 TDP-43はULK1 mRNAと相互作用する Neuro-2a細胞においてTDP-43、及びRRM1を欠損したTDP-43を発現させ、免疫沈降後、ULK1 mRNAをRT-PCR法で検出した。その結果TDP-43はULK1 と特異的に相互作用する

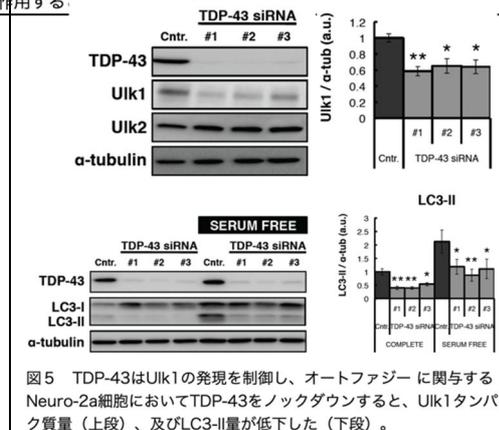


図5 TDP-43はULK1の発現を抑制し、オートファジーに關する Neuro-2a細胞においてTDP-43をノックダウンすると、ULK1タンパク質量(上段)、及びLC3-II量が低下した(下段)。

アデノ随伴ウイルスを用いた新規 TDP-43 プロテノパチー、FUS プロテノパチーモデルマウスの作出

TDP-43、FUS の神経毒性を評価するため、FLAG 標識したヒト TDP-43 あるいは FUS を神経細胞特異的プロモーターhSynapsinI 下に繋いだコンストラクトを作成し、AAV9 にパッケージした。AAV9-TDP-43、あるいは AAV9-FUS を P1 マウス側頭静脈より導入し、1 ヶ月後免疫組織化学的に解析したところ、大脳、及び脊髄のニューロンに TDP-43、FUS の発現が認められた。さらに導入 3、6 ヶ月後に rotarod test を行ったところ、TDP-43、FUS を発現したマウスいずれも 6 ヶ月齢において統計学的有意に強調運動機能が低下することが分かった。一方 3、6 ヶ月後組織化学的に検討を行ったが、神経細胞の脱落は認められなかった。これらの結果から、新たな TDP-43、FUS の発現特異的に運動機能障害を呈する新たなモデルマウスの作出に成功した。

AAV9-TDP-43 マウスにおいて、ULK1 の欠損は運動機能障害を増悪させる

で作出した AAV-TDP-43 モデルを用い、ULK1 が TDP-43 に与える影響を検討した。ULK1 欠損マウスに AAV-TDP-43 を発現させたところ、ホモ欠損マウスに発現させると個体が離乳時まで死亡すること、また、ヘテロ欠損マウスに発現させると、運動機能障害が増悪することを見出した。この結果はほ乳類において ULK1 は TDP-43 の神経毒性に防衛的に働いている可能性を示唆するものであった。

ataxin-2 のノックダウンは TDP-43、CREST の神経毒性を減弱させるが、FUS の神経毒性には影響しない

ataxin-2 をコードする *ATXN2* 遺伝子 exon1 の CAG repeat の高度な伸長は脊髄小脳変性症を引き起こすが、中程度の伸長は ALS の発症リスクを上昇させることが知られている (Elden, *Nature*, 2010)。そこで、ataxin-2 が TDP-43、CREST、FUS の毒性に關するか ataxin-2 の RNAi 系統を用いて検討を行った。その結果、TDP-43、CREST tg fly 複眼における神経変性は ataxin-2 の RNAi によって減弱したが (図 6, Park, *PLoS Genet*, 2019)、FUS tg fly 複眼における神経変性には影響を与えなかった。この結果は、Ataxin-2 が TDP-43 及び CREST による神経毒性に關する可能性を示唆するものであった。

Neat1\_1 の過剰発現は TDP-43 の毒性を減弱させるが、FUS の神経毒性には影響しない

近年、TDP-43 や FUS は paraspeckles や stress granules といった膜を持たない細胞内オルガネラに局在することが示唆されている。Long non-coding RNA である Neat1\_1 は paraspeckles に濃縮

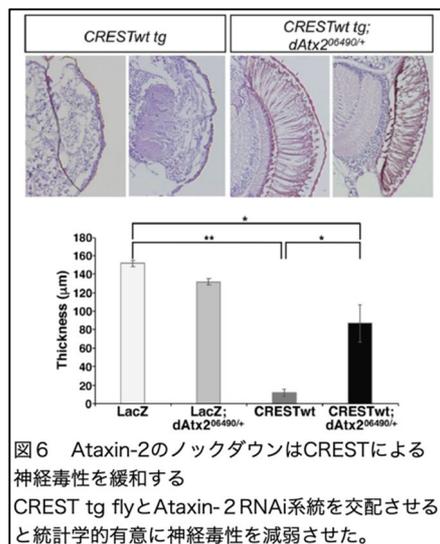


図6 Ataxin-2のノックダウンはCRESTによる神経毒性を緩和する CREST tg flyとAtaxin-2 RNAi系統を交配させると統計学的有意に神経毒性を減弱させた。

されることから、TDP-43、FUS の毒性に Neat1\_1 が関与するか否か、TDP-43、FUS tg fly の複眼に Neat1\_1 を過剰発現させて検討を行った。その結果 Neat1\_1 の過剰発現で TDP-43 tg fly の複眼変性が回復したが、FUS tg fly における複眼変性の回復は認められなかった (Matsukawa, *RNA Biol*, 2021)。この結果は、Neat1\_1 が TDP-43 の神経毒性に関与する可能性を示唆するものであった。

hnRNP3 のノックダウンは FUS の神経毒性を増悪させる

hnRNP3 と FUS は stress granules において、共同在することが知られている。そこで hnRNP3 が FUS の神経毒性に与える影響を明らかにするため、FUS tg fly において hnRNP3 のショウジョウバエ ホモログ Hrb87F の RNAi 系統と交配して検討を行った。その結果、Hrb87F のノックダウンにより FUS tg fly の複眼毒性が増悪化することが分かり (An, 論文投稿中)、hnRNP3 は FUS の神経毒性に防御的に関与する可能性を示唆された。

CK1  $\delta/\epsilon$  は FUS をリン酸化し、その神経毒性を減弱させる

CK1 はタウや  $\alpha$ -synuclein、TDP-43 など神経変性疾患に関する病因タンパク質をリン酸化して、その毒性に関与することが知られている。そこで、CK1 が FUS をリン酸化してその毒性発揮に影響を与えるか検討を行った。In vitro において CK1 $\delta$  と FUS をインキュベートしたところ、CK1 $\delta$  は、FUS の 10 箇所 Ser/Thr をリン酸化することが分かった。さらに HEK293 細胞において CK1 $\delta$  あるいは CK1 $\epsilon$  を発現させると、FUS の Ser182 がリン酸化されることが分かり、CK1 $\alpha$  ではそのようなリン酸化は認められなかった。さらに、FUS tg fly にヒト CK1 $\delta$  あるいはショウジョウバエの CK1 $\delta$  ホモログ Dco を過剰発現させたところ、FUS tg fly の複眼毒性が回復することが分かった (図 7, Kishino, 論文投稿中)。これらの結果、CK1 $\delta/\epsilon$  は FUS をリン酸化することで、構造変化を促し、毒性を緩和しうることが明らかとなった。

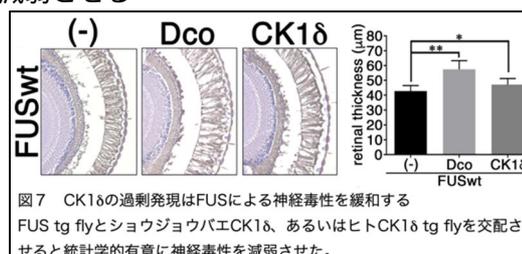


図7 CK1 $\delta$ の過剰発現はFUSによる神経毒性を緩和する  
FUS tg fly とショウジョウバエCK1 $\delta$ 、あるいはヒトCK1 $\delta$  tg fly を交配させると統計学的有意に神経毒性を減弱させた。

#### 参考文献

1. Taisei Matsumoto, Koji Matsukawa, Naruaki Watanabe, Yuya Kishino, Hayato Kunugi, Ryoko Ihara, Tomoko Wakabayashi, **Tadafumi Hashimoto**, and Takeshi Iwatsubo: Self-assembly of FUS through its low-complexity domain contributes to neurodegeneration. *Human Molecular Genetics*, 27: 1353-1365, 2018
2. Sangeun Park, Sei-Kyoung Park, Naruaki Watanabe, **Tadafumi Hashimoto**, Takeshi Iwatsubo, Tatyana A. Shelkovernikova, Susan W Liebman: Calcium-responsive transactivator (CREST) toxicity is rescued by loss of PBP1/ATXN2 function in a novel yeast proteinopathy model and in transgenic flies. *PLoS Genetics* 15(8), e1008308, 2019
3. Koji Matsukawa, Michail S. Kukharsky, Sei-Kyoung Park, Sangeun Park, Naruaki Watanabe, Takeshi Iwatsubo, **Tadafumi Hashimoto**, Susan W. Liebman, Tatyana A. Shelkovernikova: Long non-coding RNA NEAT1\_1 ameliorates TDP-43 toxicity in *in vivo* models of TDP-43 proteinopathy. *RNA Biol.*, 1-9, 2021
4. Haiyan An, Gioana Litscher, Wenbin Wei, Naruaki Watanabe, **Tadafumi Hashimoto**, Takeshi Iwatsubo, Vladimir L Buchman, Tatyana A. Shelkovernikova: Compositional analysis of ALS-linked stress granule-like structures reveals factors and cellular pathways dysregulated by mutant FUS under stress. *submitted*
5. Yuka Kishino, Koji Matsukawa, Taisei Matsumoto, Tomoko Wakabayashi, Takashi Nonaka, Fuyuki Kametani, Masato Hasegawa, **Tadafumi Hashimoto**, Takeshi Iwatsubo: Casein kinase 1 $\delta/\epsilon$  phosphorylates fused in sarcoma (FUS) and ameliorates FUS-mediated neurodegeneration. *submitted*

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tomoko Wakabayashi, Kazuki Yamaguchi, Kentaro Matsui, Toshiharu Sano, Tetsuya Kubota, Tadafumi Hashimoto, Ayako Mano, Kaoru Yamada, Yuko Matsuo, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Takeshi Iwatsubo	4. 巻 14
2. 論文標題 Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer 's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-019-0315-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Miki Eto, Tadafumi Hashimoto, Takao Shimizu, Takeshi Iwatsubo	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterization of the unique in vitro effects of unsaturated fatty acids on the formation of amyloid beta fibrils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0219465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219465	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Sangeun Park, Sei-Kyoung Park, Naruaki Watanabe, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo, Tatyana A. Shelkovich, Susan W Liebman	4. 巻 15
2. 論文標題 Calcium-responsive transactivator (CREST) toxicity is rescued by loss of PBP1/ATXN2 function in a novel yeast proteinopathy model and in transgenic flies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008308	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Haruka Munezane, Hiroaki Oizumi, Tomoko Wakabayashi, Shu Nishio, Tomoko Hirasawa, Takashi Sato, Akihiro Harada, Tomoyuki Yoshida, Takahiro Eguchi, Yuji Yamanashi, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo	4. 巻 29
2. 論文標題 Roles of collagen XXV and its putative receptors PTP s/d in intramuscular motor innervation and congenital cranial dysinnervation disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 4362-4376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.11.112	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Abe Y, Ikegawa N, Yoshida K, Muramatsu K, Hattori S, Kawai K, Murakami M, Tanaka T, Goda W, Goto Zm, Yamamoto T, Hashimoto T, Yamada K, Shibata T, Misawa H, Mimura M, Tanaka KF, Miyakawa T, Iwatsubo T, Hata J, Niikura T, Yasui M	4. 巻 8
2. 論文標題 Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-00936-3	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsumoto Taisei, Matsukawa Koji, Watanabe Naruaki, Kishino Yuya, Kunugi Hayato, Ihara Ryoko, Wakabayashi Tomoko, Hashimoto Tadafumi, Iwatsubo Takeshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Self-assembly of FUS through its low-complexity domain contributes to neurodegeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1353 ~ 1365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mann David M. A., Davidson Yvonne S., Robinson Andrew C., Allen Nancy, Hashimoto Tadafumi, Richardson Anna, Jones Matthew, Snowden Julie S., Pendleton Neil, Potier Marie-Claude, Laquerri?re Annie, Prasher Vee, Iwatsubo Takeshi, Strydom Andre	4. 巻 136
2. 論文標題 Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer ' s disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer ' s disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 569 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-018-1866-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Bannai Taro, Mano Tatsuo, Chen Xigui, Ohtomo Gaku, Ohtomo Ryo, Tsuchida Takeyuki, Koshi-Mano Kagari, Hashimoto Tadafumi, Okazawa Hitoshi, Iwatsubo Takeshi, Tsuji Shoji, Toda Tatsushi, Iwata Atsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion shifts the equilibrium of amyloid oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39494-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Tadafumi, Fujii Daisuke, Naka Yasushi, Kashiwagi-Hakozaki Mayu, Matsuo Yuko, Matsuura Yusuke, Wakabayashi Tomoko, Iwatsubo Takeshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Collagenous Alzheimer amyloid plaque component impacts on the compaction of amyloid- plaques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-01075-5	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsukawa Koji, Kukharsky Michail S., Park Sei-Kyoung, Park Sangeun, Watanabe Naruaki, Iwatsubo Takeshi, Hashimoto Tadafumi, Liebman Susan W., Shelkvnikova Tatyana A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Long non-coding RNA NEAT1_1 ameliorates TDP-43 toxicity in in vivo models of TDP-43 proteinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2020.1860580	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

[学会発表] 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tadafumi Hashimoto, Yasushi Naka, Kashiwagi-Hakozaki Mayu, Tomoya Tajiri, Takeshi Iwatsubo
2. 発表標題 Soluble high-molecular weight oligomers of amyloid-beta peptide derived from the brains of APP transgenic mice induce cerebral amyloid-beta deposits
3. 学会等名 Neuroscience2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naruaki Watanabe, Koji Matsukawa, Mark Suarez-Calvet, Dorothee Dormann, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo
2. 発表標題 Role of arginine methylation in the intercellular transmission of FUS
3. 学会等名 Neuroscience2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 箱崎眞結、仲泰史、深山正久、牛久哲男、橋本唯史、岩坪威
2. 発表標題 脳内で アミロイド蓄積を誘発する可溶性高分子量A オリゴマーの同定
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 粉川明日香、大野裕太郎、橋本唯史、岩坪威
2. 発表標題 ヒト型とマウス型apolipoprotein EがA の凝集及び蓄積に与える影響の相違
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadafumi Hashimoto, Taisei Matsumoto, Yuya Kishino, Koji Matsukawa, Naruaki Watanabe, Tomoko Wakabayashi, Takeshi Iwatsubo
2. 発表標題 FUS induces neurodegeneration through its low-complexity domain in the drosophila retina.
3. 学会等名 Neuroscience2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mayu Hakozaiki-Kashiwagi, Yasushi Naka, Tomohiko Tajiri, Masashi Fukayama, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo
2. 発表標題 Characterization of the seed Abeta oligomers in the brains of APP transgenic mice
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 粉川明日香、大野裕太郎、橋本唯史、岩坪威
2. 発表標題 ヒト型とマウス型apolipoprotein EがAbeta脳内dynamicsに与える影響の相違
3. 学会等名 第37回日本認知症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 箱崎眞結、仲泰史、田尻智也、深山正久、橋本唯史、岩坪威
2. 発表標題 アミロイド斑蓄積のseedとして働く可溶性Abetaオリゴマーの同定
3. 学会等名 第37回日本認知症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊成晃、松川浩二、橋本唯史、岩坪威
2. 発表標題 FUSの細胞間伝播機序に関する研究
3. 学会等名 第37回日本認知症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊成晃、松川浩二、Marc Suarez-Calvet、Dorothee Dormann、橋本唯史、岩坪威
2. 発表標題 アルギニンメチル化がFUSの細胞間伝播に与える影響の解析
3. 学会等名 第39回日本認知症学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------