

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06899

研究課題名（和文）AAV中和抗体を回避する試み：脳内への遺伝子導入を繰り返し可能にする技術の開発

研究課題名（英文）Development of a technique that allows repeatable gene transfer into the brain using AAV vectors

研究代表者

今野 歩（Konno, Ayumu）

群馬大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：40509048

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：マウスの血液脳関門（BBB）を高効率に透過できるアデノ随伴ウイルスベクター AAV-PHP.Bは、静脈内投与により脳へ高効率に遺伝子を送達することができる。しかしながら、PHP.Bを一度でも投与した個体内には、中和抗体が作られるため、2度目の静脈投与による遺伝子導入は実施できなかった。本研究では、PHP.Bとは中和抗体が交差しない異なる種類のAAVを元にしたBBB透過型ベクターBR1Nを新規に開発した。これを用いる事により、PHP.Bを投与した個体においても、静脈投与による脳への遺伝子導入を実施する事が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したBR1NはAAV血清型2(AAV2)を元にしたBBB透過型AAVベクターである。現在、多くの研究者がBBB透過型AAVベクターを開発しているが、その元になっているのはAAV9である。AAV9は他の血清型に比べて、高いBBB透過能を持つ事が知られていたのがその要因である。一方本研究では、これまでBBB透過能が知られていなかったAAV2を元にして作製した変異体が、マウスBBBの透過能を示す事を明らかにした。このことは、AAVベクターのカプシド開発に新たな道を開くものと考えている。

研究成果の概要（英文）：Adeno-associated virus (AAV)-PHP.B, a capsid variant of AAV serotype 9 (AAV9), is highly permeable to the blood-brain barrier (BBB) of mice, and can deliver genes to the brain with high efficiency by intravenous administration. However, because neutralizing antibodies are produced in individuals once PHP.B has been administered, gene transfer by a second intravenous administration are not possible. In this study, we developed a new BBB-transducing vector, BR1N, based on a different type of AAV (AAV2) that does not cross neutralizing antibodies with PHP.B. Using this vector, gene transfer to the brain by intravenous administration was possible even in individuals which had received PHP.B. We reported a research paper containing these results in Molecular Therapy - Methods & Clinical Development.

研究分野：神経科学

キーワード：遺伝子治療 アデノ随伴ウイルスベクター AAVベクター 血液脳関門

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アデノ随伴ウイルスベクターPHP.B (AAV-PHP.B; 以下 PHP.B と表記) は、血液脳関門 (BBB) を高効率に透過できるウイルスベクターであり、静脈内投与(静注)により、週齢を問わずマウスの脳全域への遺伝子導入が可能である。研究代表者らは以前の研究から、PHP.B を静注した個体血中において、速やかに中和抗体が産生され、二度目以降の静注による遺伝子導入が完全に阻害されることを見いだしていた (Shinohara & Konno et al, 2018)。このため、脳全域への遺伝子導入が一度しか行えないため、PHP.B の応用性を限定的なものにしていた。

2. 研究の目的

本研究では、期間を空けて PHP.B を繰り返し静注しても、脳全域への遺伝子導入が可能となる技術を確認することを目的として研究を実施した。この目的のために、免疫学を専門とする研究分担者と協力し、免疫抑制による手法、中和抗体から免れる方法などを介して本課題に取り組んだ。

3. 研究の方法

(1) 免疫抑制剤を用いた方法

当初予定していた免疫抑制剤を用いた方法に関しては、タクロリムス (FK506) とヒドロキシクロロキン (HCQ) を用いた。1 回目の静注の 1 週間前から毎日免疫抑制剤を投与し、赤色蛍光タンパク質を発現する PHP.B を 1 回目に静注した。その後、1 週間毎日同様に免疫抑制剤を投与し続け、2 回目として緑色蛍光タンパク質を発現する PHP.B を静注した。もし、免疫抑制の効果が現れれば、2 回目に静注した GFP 遺伝子の発現が十分に観察されるはずである。

(2) 中和抗体が交差しない血清型を利用し、繰り返し遺伝子導入を可能にする方法

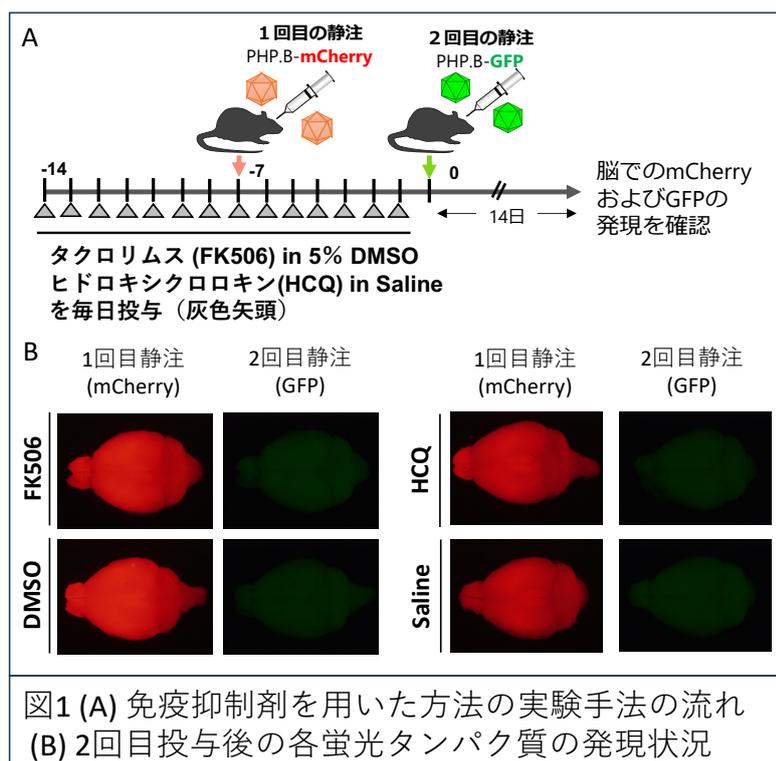
AAV ベクターには様々な血清型があり、カプシドを構成するアミノ酸配列は共通する部分もあるが、相互に異なっている。このため、血清型の組合せによっては中和抗体が交差しない。このため、PHP.B の元になっている AAV 血清型 9 (AAV9) とは異なる種類の AAV の血清型を元に、BBB 透過型の AAV ベクターが新規に作出できれば、繰り返しの遺伝子導入が可能となる。研究代表者は、本研究期間中に AAV 血清型 2 (AAV2) を元にした新規 BBB 透過型 AAV ベクターである AAV2-BR1N を偶然に見いだした。これを用いた繰り返し遺伝子導入を実施した。

4. 研究成果

(1) 免疫抑制剤を用いた方法

免疫抑制剤を用いた方法では、図 1 A に示すとおりタイムスケジュールで実験を行った。免疫抑制剤投与下のマウスにおいて、最初に mCherry を発現する PHP.B を静注し、1 週間後に GFP を発現する PHP.B を静注した。さらに 14 日後に、マウスの脳を取り出し、各蛍光タンパク質の発現状況を比較した。

その結果、FK506 と HCQ のいずれの群でも、2 回目に静注した GFP の発現が全く観察されず、コントロールである溶媒を投与した個体と全く差が見られなかった。この結果は、1 回目の投与時に生じた PHP.B に対する中和抗体が、2 回目に投与した PHP.B の感染を完全に阻害した事を示しており、いずれの免疫抑制剤でも中和抗体の産生を抑えることができなかった事を強く示唆している。これら免疫抑制剤は文献上で報告のある最大投与量で検討しており、このような大量の AAV ベクターを静脈投与する状況下においては、免疫抑制剤のみで、中和抗体の産生を十分に抑える事は困難である事が示唆された。



(2) 中和抗体が交差しない血清型を利用し、繰り返し遺伝子導入を可能にする方法

一方、本研究とは異なる研究から研究代表者は、異なる血清型の AAV ベクターにおいてマウスの BBB を透過する AAV-BR1N (以下 BR1N と記載) を見いだした。BR1N とは、脳血管内皮への感染性が高い BR1 と 1 アミノ酸残基のみ異なる (Q→N) 変異体である。より具体的には、「BR1 は AAV2 の 588 番目と 589 番目のアミノ酸残基の間に GNRGTEWDA というペプチド配列を挿入する事により、脳血管内皮への指向性が得られた」との論文中の記載を元に、AAV2 に本ペプチドを挿入した AAV2 (=BR1N) を作製した。しかしながら、実際にはこれ以外に AAV2 の 587 番目のアミノ酸が Q に置き換わる変異が本来の BR1 には入っていた (図 2 A)。この BR1 および BR1N をマウスの静脈内に投与したところ、BR1 は既報の通り、脳血管内皮に感染したのに対し、BR1N は BBB を透過し、脳内のニューロンを初めとした脳内の細胞に感染していた (図 2 B)。たった 1 アミノ酸残基の違いで BBB を透過するようになるという驚きの結果であった。

さらにこの新規 BBB 透過型の AAV ベクターは AAV2 由来であるため、PHP. B の中和抗体とは交差しないのではないかと考え、実験を行った。1 回目の静脈投与に、GFP を発現する BR1N または PHP. eB (PHP. B の高効率版; Chan et al., 2017) を用い、2 回目の静脈投与に mCherry を発現する PHP. eB または BR1N を用いて実験を行った (図 3 A)。その結果、いずれの場合でも、脳における mCherry の発現が十分に観察された (図 3 B)。この結果から、それぞれの中和抗体は交差反応を起こさない事が強く示唆された。以上の事から、PHP. (e)B と新規に見いだした BR1N により、少なくとも 2 回までは、静脈投与による繰り返しの遺伝子導入が行える手法を確立することに成功した。これらの結果は、研究論文として発表済みである (Kawabata et al., 2023)。

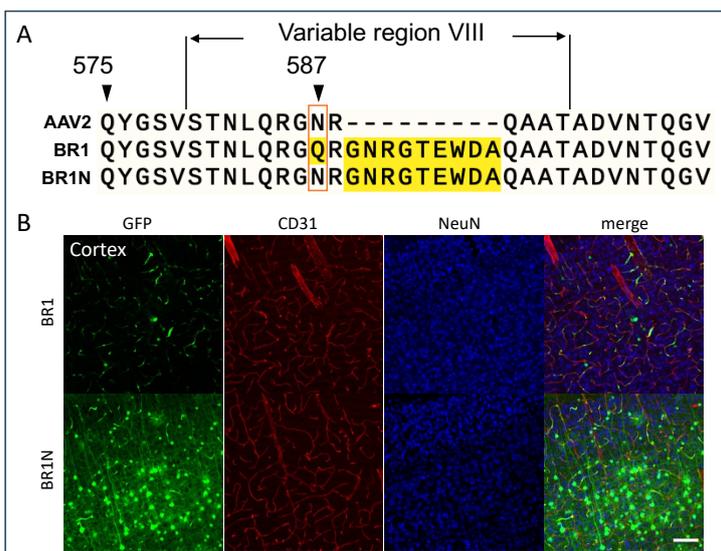


図 2 (A) 各 AAV2 変異体の配列データ (B) 脳内での GFP 発現と免疫染色の結果

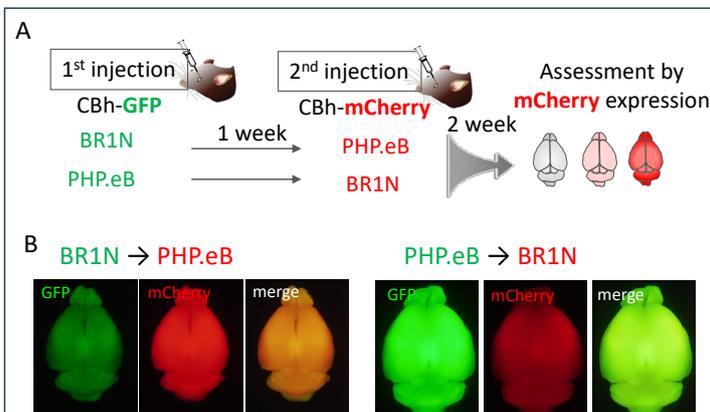


図 3 (A) 各 AAV2 変異体の配列データ (B) 脳内での GFP および mCherry の発現結果

Reference

Kawabata H, Konno A, Matsuzaki Y, Hirai H (2023) A blood-brain barrier-penetrating AAV2 mutant created by a brain microvasculature endothelial cell-targeted AAV2 variant. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023 Mar 2; 29:81-92. eCollection 2023 Jun 8. PMID: 36970652, doi: 10.1016/j.omtm.2023.02.016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 11件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Radhiyanti Putri T., Konno Ayumu, Matsuzaki Yasunori, Hirai Hirokazu | 4. 巻 756 |
| 2. 論文標題 Comparative study of neuron-specific promoters in mouse brain transduced by intravenously administered AAV-PHP.eB | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neuroscience Letters | 6. 最初と最後の頁 135956 ~ 135956 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.135956 | 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 Ohta Tomoko, Morikawa Yuri, Sato Masahiro, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro | 4. 巻 343 |
| 2. 論文標題 Therapeutic potential of d-cysteine against in vitro and in vivo models of spinocerebellar ataxia | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Experimental Neurology | 6. 最初と最後の頁 113791 ~ 113791 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2021.113791 | 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 Kawakami Ryo, Matsui Miki, Konno Ayumu, et al. | 4. 巻 255 |
| 2. 論文標題 Urinary FABP1 is a biomarker for impaired proximal tubular protein reabsorption and is synergistically enhanced by concurrent liver injury | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Pathology | 6. 最初と最後の頁 362 ~ 373 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5775 | 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 Suzuki Akinobu, Kosugi Sakurako, Murayama Emi, Sasakawa Eri, Ohkawa Noriaki, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Inokuchi Kaoru | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 A cortical cell ensemble in the posterior parietal cortex controls past experience-dependent memory updating | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27763-x | 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 Watanabe Masashi, Takahashi Nobutaka, Hosoi Nobutake, Konno Ayumu, Yamamoto Hikaru, Yasui Hiroyuki, Kawachi Mika, Horii Takuro, Matsuzaki Yasunori, Hatada Izuho, Hirai Hirokazu | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 Protein kinase C in cerebellar Purkinje cells regulates Ca ²⁺ -activated large-conductance K ⁺ channels and motor coordination | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2113336119 | 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 Hirai Hirokazu, Fukai Yuuki, Konno Ayumu, Hosoi Nobutake | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Electrophysiological and Imaging Analysis of GFP-Tagged Protein Kinase C Translocation in Cerebellar Purkinje Cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Cerebellum | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-022-01384-6 | 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 Konno Ayumu, Hirai Hirokazu | 4. 巻 346 |
| 2. 論文標題 Efficient whole brain transduction by systemic infusion of minimally purified AAV-PHP.eB | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods | 6. 最初と最後の頁 108914 ~ 108914 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2020.108914 | 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 Hoshino Chiaki, Konno Ayumu, Hosoi Nobutake, Kaneko Ryosuke, Mukai Ryo, Nakai Junichi, Hirai Hirokazu | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 GABAergic neuron-specific whole-brain transduction by AAV-PHP.B incorporated with a new GAD65 promoter | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Brain | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00746-1 | 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 Yasui Hiroyuki, Matsuzaki Yasunori, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu | 4. 巻 462 |
| 2. 論文標題 Global Knockdown of Retinoid-related Orphan Receptor in Mature Purkinje Cells Reveals Aberrant Cerebellar Phenotypes of Spinocerebellar Ataxia | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 328 ~ 336 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.04.004 | 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 Sato Masahiro, Ueda Erika, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro | 4. 巻 528 |
| 2. 論文標題 Glucocorticoids negatively regulates chaperone mediated autophagy and microautophagy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 199 ~ 205 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.132 | 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 Sato Masahiro, Ohta Tomoko, Morikawa Yuri, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Ataxic phenotype and neurodegeneration are triggered by the impairment of chaperone mediated autophagy in cerebellar neurons | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology | 6. 最初と最後の頁 198 ~ 209 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12649 | 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 Sugimoto Hisako, Horii Takuro, Hirota Jun-Na, Sano Yoshitake, Shinoda Yo, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Ishizaki Yasuki, Hirase Hajime, Hatada Izuho, Furuichi Teiichi, Sadakata Tetsushi | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 The Ser19Stop single nucleotide polymorphism (SNP) of human PHYH1PL affects the cerebellum in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Brain | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00766-x | 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 Sato Masahiro, Seki Takahiro, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi | 4. 巻 140 |
| 2. 論文標題 Rapamycin activates mammalian microautophagy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences | 6. 最初と最後の頁 201 ~ 204 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.05.007 | 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 Hosoi Nobutake, Shibasaki Koji, Hosono Mayu, Konno Ayumu, Shinoda Yo, Kiyonari Hiroshi, Inoue Kenichi, Muramatsu Shin-ichi, Ishizaki Yasuki, Hirai Hirokazu, Furuichi Teiichi, Sadakata Tetsushi | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Deletion of Class II ADP-Ribosylation Factors in Mice Causes Tremor by the Nav1.6 Loss in Cerebellar Purkinje Cell Axon Initial Segments | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 6339 ~ 6353 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2002-18.2019 | 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 Matsumoto Katsuhiko, Mitani Tomoki T., Horiguchi Shuhei A., Kaneshiro Junichi, Murakami Tatsuya C., Mano Tomoyuki, Fujishima Hiroshi, Konno Ayumu, Watanabe Tomonobu M., Hirai Hirokazu, Ueda Hiroki R. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Advanced CUBIC tissue clearing for whole-organ cell profiling | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Protocols | 6. 最初と最後の頁 3506 ~ 3537 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-019-0240-9 | 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 Oe Yuki, Wang Xiaowen, Patriarchi Tommaso, Konno Ayumu, Ozawa Katsuya, Yahagi Kazuko, Hirai Hirokazu, Tian Lin, McHugh Thomas J., Hirase Hajime | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Distinct temporal integration of noradrenaline signaling by astrocytic second messengers during vigilance | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 471 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14378-x | 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 Kawabata Hayato, Konno Ayumu, Matsuzaki Yasunori, Hirai Hirokazu | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 A blood-brain barrier-penetrating AAV2 mutant created by a brain microvasculature endothelial cell-targeted AAV2 variant | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development | 6. 最初と最後の頁 81 ~ 92 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2023.02.016 | 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 Jin Mingyue, Matsumoto Sakiko, Ayaki Takashi, Yamakado Hodaka, Taguchi Tomoyuki, Togawa Natsuko, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Nakajima Hiroshi, Komai Shoji, Ishida Ryuichi, Chiba Syuhei, Takahashi Ryosuke, Takao Toshifumi, Hirotsune Shinji | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 DOPAnization of tyrosine in α -synuclein by tyrosine hydroxylase leads to the formation of oligomers | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34555-4 | 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 Okada Yukihiro, Hosoi Nobutake, Matsuzaki Yasunori, Fukai Yuuki, Hiraga Akito, Nakai Junichi, Nitta Keisuke, Shinohara Yoichiro, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Development of microglia-targeting adeno-associated viral vectors as tools to study microglial behavior in vivo | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04200-3 | 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 Wang Xiaowen, Delle Christine, Asiminas Antonis, Akther Sonam, Vittani Marta, Brögger Peter, Kusk Peter, Vo Camilla Trang, Radovanovic Tessa, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Fukuda Masahiro, Weikop Pia, Goldman Steven A., Nedergaard Maiken, Hirase Hajime | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Liver-secreted fluorescent blood plasma markers enable chronic imaging of the microcirculation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports Methods | 6. 最初と最後の頁 100302 ~ 100302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2022.100302 | 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 Tokuyama T, Uosaki H, Sugiura A, Nishitai G, Takeda K, Nagashima S, Shiiba I, Ito N, Amo T, Mohri S, Nishimura A, Nishida M, Konno A, Hirai H, Ishido S, Yoshizawa T, Shindo T, Takada S, Kinugawa S, Inatome R, Yanagi S | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Protective roles of MITOL against myocardial senescence and ischemic injury partly via Drp1 regulation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 104582 ~ 104582 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104582 | 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 Inada Kengo, Hagihara Mitsue, Tsujimoto Kazuko, Abe Takaya, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kiyonari Hiroshi, Miyamichi Kazunari | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 Plasticity of neural connections underlying oxytocin-mediated parental behaviors of male mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neuron | 6. 最初と最後の頁 2009 ~ 2023.e5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2022.03.033 | 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 Ueda Erika, Ohta Tomoko, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 D-Cysteine Activates Chaperone-Mediated Autophagy in Cerebellar Purkinje Cells via the Generation of Hydrogen Sulfide and Nrf2 Activation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 1230 ~ 1230 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11071230 | 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 Hirai Hirokazu, Fukai Yuuki, Konno Ayumu, Hosoi Nobutake | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Electrophysiological and Imaging Analysis of GFP-Tagged Protein Kinase C Translocation in Cerebellar Purkinje Cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Cerebellum | 6. 最初と最後の頁 776 ~ 783 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-022-01384-6 | 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 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 今野歩、平井宏和 |
| 2. 発表標題 アデノ随伴ウイルスベクターの超簡易精製法 |
| 3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 今野 歩（平井 宏和、日置 寛之、小林 和人 編集） | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 285 |
| 3. 書名 1章 各ウイルスベクターの特徴と作製の基本：2 - AAVベクター in 「決定版 ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド」 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 今野 歩（平井 宏和、日置 寛之、小林 和人 編集） | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 285 |
| 3. 書名 2章 ウイルスベクターを用いた遺伝子導入プロトコール：6 - 静脈投与によるマウス脳全域への遺伝子導入 in 「決定版 ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド」 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| アデノ随伴ウイルスベクターを迅速に作製する手法を開発 - 遺伝子治療/脳神経科学の基礎研究を加速 - https://www.gunma-u.ac.jp/information/78181 抑制性ニューロンだけに外来遺伝子を発現させる手法を開発 https://www.gunma-u.ac.jp/information/89316 群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経再生医学分野 https://synapse.dept.med.gunma-u.ac.jp/ 高齢者の体が震える原因とは？「本態性振戦」の発症メカニズムをマウスの脳から探る https://academist-cf.com/journal/?p=11209 臓器内の全細胞を調べる革新技術 https://www.riken.jp/press/2019/20191213_1/index.html 心理状態に応じて変化するグリア細胞の活性化様式を発見 https://www.riken.jp/press/2020/20200204_1/index.html |
|---|

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 |
|-------------------|--|---|----|
| 研究 分 担 者 | 渡邊 康春 (Watanabe Yasuharu) (80646307) | 富山県薬事総合研究開発センター・その他部局等・主任研究員 (83206) | |

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 | | | |
|---------|-------------------------------|--------------------|--|--|
| デンマーク | コペンハーゲン大学 | | | |
| 米国 | オレゴン健康科学大学 | カリフォルニア大学サンフランシスコ校 | | |
| カナダ | University of Western Ontario | | | |