

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07970

研究課題名(和文) 神経変性疾患の病因蛋白質の毒性軽減による病態抑止治療法の開発

研究課題名(英文) Reducing toxicity of disease-causative molecules with the aim of developing therapies for neurodegenerative diseases

研究代表者

足立 弘明 (Adachi, Hiroaki)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：40432257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：HIKESHIは熱ストレスに対する細胞の防御機構を増強して細胞死を抑制するが、実際に、CRISPR-Cas9システムを用いたHIKESHIのノックアウトが変異したポリグルタミン病の病因蛋白質を選択的に蓄積させることを私たちは見いだした。さらに、HIKESHIを高発現すると、ポリグルタミン病の変異蛋白質の分解がより促進されることも見いだした。HIKESHIを高発現するマウスモデルと歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)との交配を実施し、HIKESHI高発現の神経症状の改善効果について解析中である。この方法は、従来にない神経変性疾患の治療や予防法として新たな展開になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、代表的な神経変性疾患であるポリグルタミン病の病態を明らかにし、有効な病態抑止治療を開発することを目的とした。分子シャペロンを核内へ運搬する役割を果たすHIKESHIは熱ストレスに対する細胞の防御機構を増強して細胞死を抑制するが、実際に、HIKESHIの高発現による分子シャペロンの細胞内発現分布の変動や部位特異的なシャペロン機能の増強が神経変性疾患の病態の改善につながることを本研究によって見いだした。これらの調節因子の誘導による病因蛋白質を選択的に強力に分解する治療法を開発することは、従来にない神経変性疾患の治療や予防法として新たな展開になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In chronic neurodegenerative diseases such as polyglutamine (polyQ), commonly observed phenotypes include the abnormal accumulation of disease-causing proteins and the formation of nuclear and cytoplasmic inclusions. We examined the effects of HIKESHI overexpression in cultured cell models of neurodegenerative diseases. HIKESHI overexpression preferentially decreased the expression of mutant atrophin-1 in the neuronal cell models. HIKESHI overexpression also demonstrated the therapeutic effects in the transgenic mouse model of dentatorubral-pallidoluysian atrophy. These findings demonstrated that HIKESHI enhanced the preferential degradation of the disease-causative proteins.

研究分野：神経内科学

キーワード：ポリグルタミン病 球脊髄性筋萎縮症 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 HIKESHI 凝集体形成抑制 分子シャペロン 毒性軽減

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

(1) 変異蛋白質分解系と神経変性疾患：オートファジーと分子シャペロン-ユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) は、細胞内の変異蛋白質を分解するシステムとして重要であるが、多くの神経変性疾患では、神経変性の原因となる変異蛋白質が、このオートファジーと UPS の機能を凌駕して神経組織内で不溶性の凝集体を形成したり、あるいは蓄積する過程で細胞毒性をもたらす、神経細胞が変性し細胞死に至る。多くの神経変性疾患は、中年期以降に発症し、加齢と共にこれらの蛋白質分解系の機能が衰えてくるのが成人発症の一つの原因と考えられている。このように、オートファジーや分子シャペロン-UPS の機能の増強あるいは維持は、神経変性疾患の治療の戦略として重要であるが、これらのシステムを利用した有効な治療法は未だ確立されていない。我々はこれまでに、神経変性疾患の一つである SBMA のトランスジェニックモデルマウスを作成し、このマウスでオートファジーのアダプター分子である p62 の発現量を変化させたり、分子シャペロン Hsp70, Hsp90, Hsp105 などの発現を増加させたり、その機能を調節したりすることによって、神経変性疾患モデルマウスの神経機能障害の改善や神経細胞内への変異蛋白質の蓄積が押さえられることを明らかにしてきた。本研究では、これらをさらに発展させて、HIKESHI と分子シャペロンの協働による強力な治療法の開発を目指した。

(2) 変異蛋白質分解系の調節促進因子と治療への展開：分子シャペロンを核内へ運搬する役割を果たす HIKESHI は熱ストレスに対する細胞の防御機構を増強して細胞死を抑制するとされ、注目されていた。この HIKESHI の活性化機序は、十分に明らかにされていなかった。また、Heat shock protein (Hsp) あるいは分子シャペロンと呼ばれている蛋白質による変異蛋白質の安定化は強力であるが、変異蛋白質の選択的な分解を誘導する治療法も開発途上であった。分子シャペロンは、生体 (細胞) が熱ショックに曝されると活性化され、変性して凝集しやすくなった蛋白質を refold、あるいは分解する。また、HIKESHI が熱ストレスに対する細胞の防御機構を増強して、細胞死を抑制することも明らかになり、分子シャペロンの細胞内での局在変化も細胞の機能改善に重要と考えられていた。従って、分子シャペロン-UPS の重要な調節因子を探索して、これらの調節因子の誘導による病因蛋白質を選択的に強力に分解する治療法を開発することは、従来にない神経変性疾患の治療や予防法として新たな展開になると考えられていた。研究対象は遺伝性神経変性疾患であるポリグルタミン病とし、変異蛋白質分解系の分子標的を探索同定することを目的とした。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の原因はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子の、歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA) は atrophin-1 遺伝子の、脊髄小脳変性症 1 型 (SCA1) は ataxin-1 遺伝子の CAG リピートの異常延長である。今回は、これらの遺伝子改変モデルを使用して研究した。

2. 研究の目的

(1) HIKESHI の高発現による治療効果の検討

近年、神経変性疾患の発症機構として、細胞内の蛋白質の品質管理、特に蛋白質の立体構造の正常と異常を区別して、損傷蛋白質を選択的に分解除去する機構が破綻していることが示唆されている。UPS は、細胞内の変異蛋白質を処理して無毒化する品質管理機構として重要であり、この UPS が効率よく働くには、蛋白質の立体構造の異常を認識する分子シャペロンが介在することが必要である。分子シャペロンを核内へ運搬する役割を果たす HIKESHI は熱ストレスに対

する細胞の防御機構を増強して細胞死を抑制する。そこで、HIKESHI の高発現による分子シャペロンの細胞内発現分布の変動や部位特異的なシャペロン機能の増強が病態の改善につながるかをポリグルタミン病の培養細胞及びマウスモデルを用いて検討する。

(2) TFEB の役割

オートファジーでは、TFEB がマスターレギュレーターとしてその活性化にかかわり、また、p62, neighbor of BRCA1 gene 1 (NBR1)、optineurin などの蛋白が、ユビキチン化蛋白質、ユビキチン化蛋白質凝集体、ユビキチン化ミトコンドリア、ユビキチン化バクテリアをオートファゴソームに選択的に輸送するレセプター、ないしはユビキチン化基質をオートファゴソーム形成部位に集めるアダプター分子として機能して、病因蛋白質を選択的に分解する機構が提唱されてきた。そこで、AR、atrophin-1、ataxin-1 を分子標的とし、TFEB 高発現による HIKESHI 高発現への効果の有無を検討した。私たちは、芍薬の抽出物であるペオニフロリンを用いて、TFEB の発現量が増加してオートファジーが活性化されている現象を見い出しており、神経変性疾患の治療法として実現可能な治療法となる可能性があると考えられた。

3. 研究の方法

1) 神経培養細胞モデルにおける HIKESHI 高発現による効果の検討

ヒト神経培養細胞モデルでは、様々な HIKESHI の発現量で、変異した AR、ataxin-1 の発現量の減少効果を検討した。減少効果のメカニズムを探るために、それらの分子の分解課程におけるオートファジーのレギュレーターである TFEB との相互作用について調べた。神経細胞の培養実験に当たっては、P1 レベルの実験室で、ベクターの構築から培養までの一連の実験を行った。各培養細胞モデルは、正常および異常延長したポリグルタミン鎖を含有する AR 遺伝子発現ベクター、正常および異常延長したポリグルタミン鎖を含有する ataxin-1 遺伝子発現ベクターを発現するヒト神経培養細胞 (Neuro2a) モデルを使用した。逆に siRNA などの核酸解析法を用いて HIKESHI の発現量を低下させて、AR、atrophin-1、ataxin-1 の発現量に及ぼす影響もウエスタンブロット法で検討した。

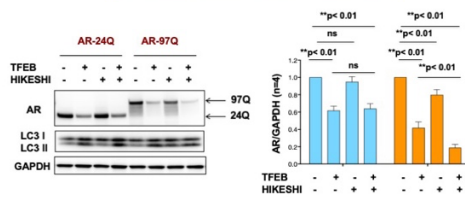
(2) マウスモデルにおける HIKESHI 高発現による治療効果の検討

オートファジー活性化による治療法を開発するために、私たちは chicken β -actin プロモーターの調節下で HIKESHI を高発現するマウスを作製した。DRPLA マウスモデルは、異常延長した CAG リピートをもつヒトの全長の atrophin-1 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス (DRPLA マウス) を用いた。DRPLA マウスは、進行性の運動障害とてんかん発作を来す。DRPLA マウスモデルと HIKESHI 高発現マウスを交配して、HIKESHI 高発現の効果を解析した。さらに、免疫組織化学などの病理学的検索、ウエスタンブロットなどを用いた蛋白発現解析および電子顕微鏡による凝集体の形態観察などにより分子生物学的に検討する。特に、ウエスタンブロットや病理学的解析により変異蛋白質の細胞内凝集体の形状や蓄積の程度を定性、定量的に解析する。

4. 研究成果

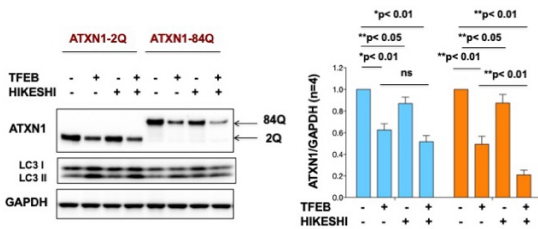
(1) HIKESHI の高発現によって変異した AR の分解が促進され、TFEB との両者の高発現ではさらに促進された。

HIKESHI は変異ARの発現量を減少



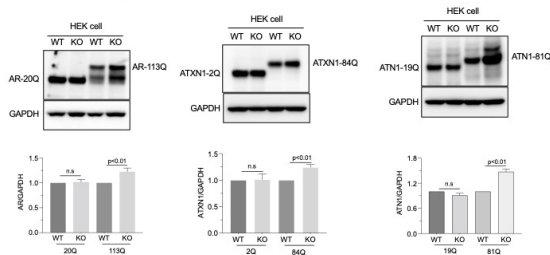
(2) HIKESHI の高発現によって変異した SCA-1 の分解が促進され、TFEB との両者の高発現ではさらに促進された。

HIKESHIは変異ATXN1の発現量を減少



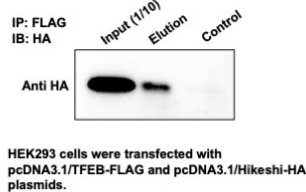
(3) HIKESHI の発現の消失によって変異した AR と ataxin-1 が蓄積した。

HIKESHIの減少は変異蛋白質の発現を増加させる

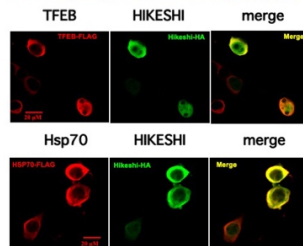


(4) TFEB と HIKESHI は相互作用した。

TFEB とHIKESHI は相互作用する



TFEB や Hsp70 はHIKESHIと共存する



分子シャペロンを核内へ運搬する役割を果たす HIKESHI は熱ストレスに対する細胞の防御機構を増強して細胞死を抑制するが、実際に、CRISPR-Cas9 システムを用いた HIKESHI のノックアウトが変異したポリグルタミン病の病因蛋白質を選択的に蓄積させることを私たちは見出した。さらに、HIKESHI を高発現すると、ポリグルタミン病の変異蛋白質の分解がより促進されることも見いだした。そこで、DRAMA マウスモデルに対して HIKESHI 高発現による治療的介入実験を行っている。今後は、分子シャペロンの重要な調節因子をマウスモデルでも探索して、これらの調節因子の誘導による蛋白質分解経路を利用した、病因蛋白質を選択的に強力に分解する治療法を開発する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18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 Minakawa EN, Popiel HA, Tada M, Takahashi T, Yamane H, Saitoh Y, Takahashi Y, Ozawa D, Takeda A, Takeuchi T, Okamoto Y, Yamamoto K, Suzuki M, Fujita H, Ito C, Yagihara H, Saito Y, Watase K, Adachi H, Katsuno M, Mochizuki H, Shiraki K, Sobue G, Toda T, Wada K, Onodera O, Nagai Y.	4. 巻 143
2. 論文標題 Arginine is a disease modifier for polyQ disease models that stabilizes polyQ protein conformation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1811-1825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa115	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 Masaki Hiromi, Watanabe Keita, Kakeda Shingo, Ide Satoru, Sugimoto Kohichiro, Ueda Issei, Hamamura Toshihiko, Hisanaga Sachi, Toyota Tomoko, Akamatsu Naoki, Shimajiri Shohei, Yamamoto Junkoh, Nishizawa Shigeru, Adachi Hiroaki, Korogi Yukunori	4. 巻 38
2. 論文標題 Hippocampal sclerosis without visually detectable hippocampal MRI abnormalities: automated subfield volumetric analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-020-01019-y	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 Iritani O, Okuno T, Miwa T, Makizako H, Okutani F, Kashibayashi T, Suzuki K, Hara H, Mori E, Omoto S, Suzuki H, Shibata M, Adachi H, Kondo K, Umeda-Kameyama Y, Kodera K, Morimoto S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal-lobe shrinkage as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas and global brain as in Kihon-Checklist frailty/dependence in older subjects with progression of normal cognition to Alzheimer's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 291-298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14128	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 Hamatani S, Hirano Y, Sugawara A, Isobe M, Kodama N, Yoshihara K, Moriguchi Y, Ando T, Endo Y, Takahashi J, Nohara N, Takamura T, Hori H, Noda T, Tose K, Watanabe K, Adachi H, Gondo M, Takakura S, Fukudo S, Shimizu E, Yoshiuchi K, Sato Y, Sekiguchi A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Eating Disorder Neuroimaging Initiative (EDNI): a multicenter prospective cohort study protocol for elucidating the neural effects of cognitive behavioral therapy for eating disorders.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e042685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-042685	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 Ohnari K, Adachi H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Electrophysiological findings in neuromyelitis optica spectrum disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 On J Neur & Br Disord	6. 最初と最後の頁 420-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32474/OJNBD.2021.05.000203	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 Halievski Katherine, Xu Youfen, Haddad Yazeed W., Tang Yu Ping, Yamada Shinichiro, Katsuno Masahisa, Adachi Hiroaki, Sobue Gen, Breedlove S. Marc, Jordan Cynthia L.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Muscle BDNF improves synaptic and contractile muscle strength in Kennedy's disease mice in a muscle type specific manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP279208	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 Miyata Mari, Kakeda Shingo, Hashimoto Tomoyo, Ide Satoru, Okada Kazumasa, Adachi Hiroaki, Korogi Yukunori	4. 巻 51
2. 論文標題 Facial nerve atrophy in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Evaluation with fast imaging employing steady state acquisition (FIESTA)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 757 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26890	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 Iida Madoka, Sahashi Kentaro, Kondo Naohide, Nakatsuji Hideaki, Tohna Genki, Tsutsumi Yutaka, Noda Seiya, Murakami Ayuka, Onodera Kazunari, Okada Yohei, Nakatochi Masahiro, Tsukagoshi Okabe Yuka, Shimizu Shinobu, Mizuno Masaaki, Adachi Hiroaki, Okano Hideyuki, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12282-7	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 Miyata Mari, Kakeda Shingo, Hashimoto Tomoyo, Korogi Yukunori, Adachi Hiroaki	4. 巻 406
2. 論文標題 The facial nerve atrophy with spinal and bulbar muscular atrophy patients (SBMA): Three case reports with 3D fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116461 ~ 116461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116461	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 Ide Satoru, Kakeda Shingo, Adachi Hiroaki, Miyata Mari, Iwanaka Yukio, Okada Kazumasa, Korogi Yukunori	4. 巻 403
2. 論文標題 Detection of dentate nuclei abnormality in a patient with dentatorubral-pallidolusian atrophy using the quantitative susceptibility mapping	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 97 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.06.020	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 Miyata M, Kakeda S, Toyoshima Y, Ide S, Okada K, Adachi H, Wang Y, Korogi Y.	4. 巻 61
2. 論文標題 Potential usefulness of signal intensity of cerebral gyri on quantitative susceptibility mapping for discriminating corticobasal degeneration from progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1251-1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-019-02253-6	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 Kondo Naohide, Tohnai Genki, Sahashi Kentaro, Iida Madoka, Kataoka Mayumi, Nakatsuji Hideaki, Tsutsumi Yutaka, Hashizume Atsushi, Adachi Hiroaki, Koike Haruki, Shinjo Keiko, Kondo Yutaka, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 11
2. 論文標題 DNA methylation inhibitor attenuates polyglutamine induced neurodegeneration by regulating Hes5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e8547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201708547	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 Mizuguchi Takeshi, Toyota Tomoko, Adachi Hiroaki, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Miyatake Satoko	4. 巻 64
2. 論文標題 Detecting a long insertion variant in SAMD12 by SMRT sequencing: implications of long-read whole-genome sequencing for repeat expansion diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 191 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0551-7	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 Halievski Katherine, Nath Samir, Katsuno Masahisa, Adachi Hiroaki, Sobue Gen, Breedlove S., Lieberman Andrew, Jordan Cynthia	4. 巻 20
2. 論文標題 Disease Affects Bdnf Expression in Synaptic and Extrasynaptic Regions of Skeletal Muscle of Three SBMA Mouse Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1314 ~ 1314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061314	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 Mitsuhashi Satomi, Frith Martin C., Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Toyota Tomoko, Adachi Hiroaki, Oma Yoko, Kino Yoshihiro, Mitsuhashi Hiroaki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Tandem-genotypes: robust detection of tandem repeat expansions from long DNA reads	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-019-1667-6	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 Mizuguchi T, Toyota T, Miyatake S, Mitsuhashi S, Doi H, Kudo Y, Kishida H, Hayashi N, Tusburaya RS, Kinoshita M, Fukuyama T, Fukuda H, Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Takata A, Miyake N, Kato M, Tanaka F, Adachi H, Matsumoto N.	4. 巻 144
2. 論文標題 Complete sequencing of expanded SAMD12 repeats by long-read sequencing with Cas9-mediated enrichment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1103 - 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab021	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 Ohnari K, Okada K, Mafune K, Kusunoki S, Adachi H.	4. 巻 91
2. 論文標題 Unclassified subtype of Guillain-Barre syndrome is associated with quick recovery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 313-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2021.07.025.	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 Fujita Yuya, Iwata Shigeru, Nakano Kazuhisa, Adachi Hiroaki, Tanaka Yoshiya	4. 巻 61
2. 論文標題 Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus detected using extravascular spillage signal on dynamic magnetic resonance imaging (Ktrans)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 S1102 ~ S1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab757	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hiroaki Adachi, Zhe Huang, Qiang Qiang, Kazumasa Okada, Keiko Ohnari, Tomoyo Hashimoto, Tomoko Toyota, Yukio Iwanaka
2. 発表標題 Effects of the overexpression of TFEB in cellular and mouse models of spinal and bulbar muscular atrophy
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroaki Adachi, Zhe Huang, Qiang Qiang, Kazumasa Okada, Keiko Ohnari, Tomoyo Hashimoto, Tomoko Toyota, Yukio Iwanaka
2. 発表標題 Effects of the overexpression of TFEB in cellular and mouse models of neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 足立弘明
2. 発表標題 COVID-19感染による神経障害
3. 学会等名 第70回九州支部生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Adachi H, Huang Z, Okada K, Ohnari K, Hashimoto T, Toyota T, Iwanaka Y.
2. 発表標題 Dynactin-1 and TRAPPC9 implicate autophagosome-lysosome fusion in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xu Y, Katsuno M, Adachi H, Sobue G, Breedlove SM, Jordan CL.
2. 発表標題 Defects in muscle ion channels contribute to motor dysfunction in spinal and bulbar muscular atrophy.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立 弘明, 黄 哲, 岡田 和将, 大成 圭子, 橋本 智代, 豊田 知子, 岩中 行己男
2. 発表標題 Dynactin-1 implicates autophagosome-lysosome fusion defects in the neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Adachi, Zhe Huang, Kazumasa Okada, Keiko Ohnari, Tomoyo Hashimoto, Tomoko Toyota
2. 発表標題 Dynactin-1 and TRAPPC9 implicates autophagosome-lysosome fusion defects in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.
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 Toyota T, Huang Z, Okada K, Sato T, Tsuji S, Adachi H.
2. 発表標題 Perampanel administration to the Q129 and Q113 DRPLA transgenic mice.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Adachi, Zhe Huang, Kazumasa Okada, Keiko Ohnari, Tomoyo Hashimoto, Tomoko Toyota, Yukio Iwanaka
2. 発表標題 TFEB over-expression reduces mutant AR protein and ameliorates phenotypes of the SBMA transgenic mouse model
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoko Toyota, Zhe Huang, Kazumasa Okada, Toshiya Sato, Shoji Tsuji, Hiroaki Adachi
2. 発表標題 Perampanel improves the epilepsy phenotype by the phosphorylation of GluA1 in the DRPLA transgenic mice
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 足立弘明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 西日本新聞社	5. 総ページ数 232
3. 書名 産業医が診る働き方改革 増補改訂版	

1. 著者名 足立弘明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針	

1. 著者名 足立弘明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079
3. 書名 今日の診断指針	

1. 著者名 足立弘明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2000ページ
3. 書名 今日の治療指針 ミオクローヌス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子グループ 産業医科大学神経内科学講座 http://uoeh-neurology.org/activity/molecular.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	豊田 知子 (Toyota Tomoko) (30596432)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	

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
---------	---------