

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670446

研究課題名(和文)ポリグルタミン病トランスジェニックマーモセットモデルの開発とその病態解析

研究課題名(英文) Establishment and pathological analyses of transgenic marmoset models of polyglutamine diseases

研究代表者

永井 義隆 (NAGAI, Yoshitaka)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第四部・客員研究員

研究者番号：60335354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、難治性の神経変性疾患の病態解明・治療法開発へ向けて、ヒト疾患病態をより正確に反映する霊長類モデルを確立することを目的として、既に作出に成功したポリグルタミン病モデルマーモセットの病態解析を行い、ヒト疾患モデルとしての妥当性を検証した。その結果、1)3頭のSCA3トランスジェニックマーモセットにおいて、進行性の体重増加率低下、日内活動量低下、筋力低下などの表現型を認めた。2)うち2頭において、小脳、脳幹、脊髄などで神経細胞の変性・脱落、抗ポリグルタミン抗体陽性の封入体を認めた。以上の結果から、ヒトポリグルタミン病病態を反映するマーモセットモデルの樹立に成功したと結論した。

研究成果の概要(英文)：In this study, aiming to establish non-human primate models of neurodegenerative diseases, we performed pathological analyses of transgenic marmoset models of Machado-Joseph disease (MJD)/spinocerebellar ataxia type 3, one of the polyglutamine diseases. We found that three of seven SCA3 transgenic marmosets, which expressed the mutant ataxin-3 transgene at higher levels, gradually developed progressive neurological symptoms such as motor impairment and muscle weakness. Neuropathological examinations revealed significant neurodegeneration accompanied with polyglutamine inclusions in their brains. We therefore conclude that our SCA3 transgenic marmosets faithfully recapitulate human SCA3 patients' features, and are useful models for elucidating the pathophysiological mechanisms of and developing clinically-applicable therapies for neurodegenerative diseases.

研究分野：神経内科学、神経科学、分子生物学

キーワード：神経科学 脳神経疾患 ポリグルタミン病 疾患モデル 霊長類 マーモセット 遺伝子 神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎え、加齢に伴って発症するアルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン病などの神経変性疾患患者数が急増している。これらの疾患を克服することは社会的に重要な課題であるが、現状では有効な治療法は乏しい。これらの疾患の病態解明・治療法開発へ向けて、これまで様々な遺伝子改変疾病モデルマウスが開発されてきたが、げっ歯類は脳の解剖学的構造・生理学的機能や代謝経路がヒトとは大きく異なるという問題点がある。ヒト疾患病態をより正確に反映し、前臨床研究に適した疾患モデルを確立するために、脳の構造・機能や代謝経路がヒトに近い霊長類を用いた疾患モデルの開発が急務である。霊長類のうち、繁殖効率の高さからモデル動物としての適性が高いマモセットについて、遺伝子改変技術が最近確立されたが、ヒト疾患モデルは未だ開発されていない。

私たちはこれまでに、遺伝子改変技術による病態再現性に優れかつ早期発症が期待できるポリグルタミン病に着目し、その一つ脊髄小脳失調症3型(SCA3)モデルのトランスジェニックマモセットを作製した。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに私たちが作出に成功したポリグルタミン病モデルマモセットについて、その病態解析を行って、ヒト疾患モデルとしての妥当性を検証し、疾患バイオマーカーを開発する。

3. 研究の方法

(1) ポリグルタミン病モデルマモセットの樹立

ポリグルタミン病の中でも世界的に比較的患者数が多い脊髄小脳失調症3型(SCA3)/Machado-Joseph病(MJD)を対象とし、原因遺伝子 ataxin-3 内に120回の異常伸長CAGリピート配列を挿入した変異遺伝子をCMVプロモーター下に組み込んだレンチウイルスベクターを作製した。変異 ataxin-3-Q120 発現レンチウイルスベクターをマモセット初期胚に感染させ、胚移植、妊娠を経て、計7頭の産仔を得た。

(2) ポリグルタミン病モデルマモセットの行動解析

作製したSCA3トランスジェニックマモセットについて、経時的にビデオ観察、赤外線センサーによる日内活動量測定、握力測定計による筋力測定などの表現型解析を行った。また、病態進行が速かったMJD2を除く6頭について、脳MRI解析を行った。

(3) ポリグルタミン病モデルマモセットの病理学的解析

上記の発症SCA3トランスジェニックマモセットのうち、病態の進行により体重増加率がほぼ0となり、自力での摂餌が不可能となったMJD1、MJD2の2頭について、国の

法律・指針および当研究機関の霊長類研究施設倫理指針を遵守の下、安楽殺を行い、病理学および生化学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) ポリグルタミン病モデルマモセットの樹立

変異 ataxin-3-Q120 発現レンチウイルスベクターを感染させ産出した計7頭の産仔について、胎盤や線維芽細胞のPCR解析を行った。その結果、7頭すべてに変異 ataxin-3 遺伝子が導入されていることを確認した。

(2) ポリグルタミン病モデルマモセットの行動解析

表現型解析の結果、SCA3トランスジェニックマモセット7頭中変異 ataxin-3 遺伝子発現量が比較的高いMJD1、MJD2、MJD6の3頭において、生後3-4カ月頃より体重増加率が低下し、徐々に日内活動量の低下、筋力低下などの表現型が出現し、徐々に進行した。進行期には、四肢の筋力低下・関節拘縮が進行し、自力での歩行、摂食が困難となった。

脳MRI解析の結果、比較的重症のMJD1(13.5ヶ月齢)では非発症個体に比べて、小脳第4脳室の有意な開大を認めた。

(3) ポリグルタミン病モデルマモセットの病理学的解析

上記の発症SCA3トランスジェニックマモセットのうち、病態の進行により体重増加率がほぼ0となり、自力での摂餌が不可能となった2頭について、国の法律・指針および当研究機関の霊長類研究施設倫理指針を遵守の下、安楽殺実験を行った。

MJD1、MJD2の病理学的解析の結果、小脳、脊髄などで神経細胞の変性・脱落を認めた。また、脳幹、脊髄などを中心に広範囲に抗ポリグルタミン抗体陽性の封入体、抗GFAP抗体陽性のミクログリアの活性化を認めた。一方、筋肉においてもポリグルタミン封入体を認め、Rimmed vacuoleの出現を伴う慢性筋原性変化を認めた。肝臓など他の末梢臓器については、明らかな異常を認めなかった。

生化学的解析では、RT-PCR、Western blotにより脳、脊髄などの中樞神経のみならず、末梢臓器広範囲に変異 ataxin-3 遺伝子の発現を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

(以下、1-11は査読有、12-15は査読無)

- 1) Hervás R., Li L., Majumdar A., Fernández-Ramírez Mdel C., Unruh J.R., Slaughter B.D., Galera-Prat A., Santana E., Suzuki M., Nagai Y., Bruix M., Casas-Tintó S., Menéndez M., Laurents D.V., Si K., Carrión-Vázquez M. Molecular basis of Orb2 amyloidogenesis and blockade of memory consolidation. *PLoS Biol.* 14(1):

- e1002361 (2016) DOI: 10.1371/journal.pbio.1002361
- 2) Klionsky D.J., ..., Nagai Y., et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 12(1): 1-222 (2016) DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356
 - 3) Araki K., Yagi N., Ikemoto Y., Yagi H., Choong C.-J., Hayakawa H., Beck G., Sumi H., Fujimura H., Moriwaki T., Nagai Y., Goto Y., Mochizuki H. Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. *Sci. Rep.* 5: 17625 (2015) DOI: 10.1038/srep17625
 - 4) Hatanaka Y., Watase K., Wada K., *Nagai Y. Abnormalities in synaptic dynamics during development in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *Sci. Rep.* 5: 16102 (2015) DOI: 10.1038/srep16102
 - 5) Suzuki M., Fujikake N., Takeuchi T., Kohyama-Koganeya A., Nakajima K., Hirabayashi Y., Wada K., *Nagai Y. Glucocerebrosidase deficiency accelerates an accumulation of proteinase K-resistant α -synuclein and aggravates neurodegeneration in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 24(23): 6675-6686 (2015) DOI: 10.1093/hmg/ddv372
 - 6) Takahashi M., Suzuki M., Fukuoka M., Fujikake N., Watanabe S., Murata M., Wada K., Nagai Y., Hohjoh H. Normalization of overexpressed α -synuclein causing Parkinson's disease by a moderate gene silencing with RNA interference. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 4: e241 (2015) DOI: 10.1038/mtna.2015.14
 - 7) Takeuchi T., Suzuki M., Fujikake N., Popiel H.A., Kikuchi H., Futaki S., Wada K., *Nagai Y. Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein homeostasis at the multicellular organismal level. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112(19): E2497-2506 (2015) DOI: 10.1073/pnas.1412651112
 - 8) Saitoh Y., Fujikake N., Okamoto Y., Popiel H.A., Hatanaka Y., Ueyama M., Suzuki M., Gaumer S., Murata M., Wada K., *Nagai Y. p62 plays a protective role in the autophagic clearance of polyglutamine aggregates in polyglutamine disease model flies. *J. Biol. Chem.* 290(3): 1442-1453 (2015) DOI: 10.1074/jbc.M114.590281.
 - 9) Miura E., Hasegawa T., Konno M., Suzuki M., Sugeno N., Fujikake N., Geisler S., Tabuchi M., Oshima R., Kikuchi A., Baba T., Wada K., Nagai Y., Takeda A., Aoki M. VPS35 dysfunction causes retromer depletion and impairs lysosomal degradation of α -synuclein, leading to exacerbation of α -synuclein neurotoxicity in *Drosophila*. *Neurobiol. Dis.* 71: 1-13 (2014) DOI: 10.1016/j.nbd.2014.07.014
 - 10) Takeuchi T., Popiel H.A., Futaki S., Wada K., *Nagai Y. Peptide-based therapeutic approaches for treatment of the polyglutamine diseases. *Curr. Med. Chem.* 21(23): 2575-2582 (2014) DOI: 10.2174/0929867321666140217124038
 - 11) Azuma Y., Tokuda T., Shimamura M., Kyotani A., Sasayama H., Yoshida T., Mizuta I., Mizuno T., Nakagawa M., Fujikake N., Ueyama M., Nagai Y., Yamaguchi M. Identification of *ter94*, *Drosophila VCP*, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of *Caz*, *Drosophila FUS*. *Hum. Mol. Genet.* 23(13): 3467-3480 (2014) DOI: 10.1093/hmg/ddu055
 - 12) 武内敏秀、永井義隆 . エクソソームによる生体内のタンパク質恒常性の維持 . *細胞* 48 (1): 5-8 (2016)
 - 13) 高橋良輔、佐藤栄人、永井義隆、松井秀彰、望月秀樹 . パ - キンソン病の動物モデル - 最近の話題 . *Frontiers in Parkinson Disease* 9 (1): 5-13 (2016)
 - 14) 上山盛夫、藤掛伸宏、永井義隆 . その他のFTLD 異常蛋白の視点から . *Clinical Neuroscience* 33 (3): 312-314 (2015)
 - 15) 永井義隆 . ポリグルタミン病における神経変性 . *BRAIN MEDICAL* 26 (3): 225-229 (2014)
- 〔学会発表〕(計 40 件)
〔招待講演 7 件〕
- 1) Nagai Y. Toxic protein conformational transition and aggregation as a therapeutic target for the polyglutamine neurodegenerative diseases. *Cajal Institute seminar* (April 20, 2015, Madrid, Spain)
 - 2) Nagai Y., Takeuchi T., Wada K. Non-cell autonomous therapeutic effects of molecular chaperones on polyglutamine disease models via its exosome-mediated intercellular transmission. *IWBBIO 2015* (April 15-17, 2015, Granada, Spain)
 - 3) Nagai Y. Misfolding and aggregation of the polyglutamine protein and its suppression by intercellular transmission of molecular chaperone. *Hungary-Japanese Symposium on Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation* (November 17-21, 2014, Osaka, Japan)
 - 4) 石黒太郎、横田隆徳、永井義隆、石川欽也 . 神経変性疾患における RNA chaperone の働き : RNA quality control の観点から . **第10回 臨床ストレス応答学会** (H27.11.6-7、東京)
 - 5) 武内敏秀、永井義隆 . 分子シャペロンはエクソソーム細胞間伝播により細胞非自律的な治療効果を発揮する . **第34回 日本認知症学会学術集会** (H27.10.2-4、

- 青森)
- 6) 上山盛夫、石黒太郎、藤掛伸宏、今野卓哉、小山哲秀、小野寺理、石川欽也、和田圭司、永井義隆 . G4C2 リピート RNA を発現する新規 ALS/FTD モデルショウジョウバエの樹立 . **第87回 日本遺伝学会大会** (H27.9.24-26、仙台)
- 7) 石黒太郎、藤掛伸宏、佐藤望、上山盛夫、横田隆徳、和田圭司、水澤英洋、永井義隆、石川 欽也 . 異常伸長 UGGAA リピート RNA はショウジョウバエにおいて神経毒性を引き起こす . **第38回 日本神経科学学会** (H27.7.28-31、神戸)
- (一般発表 33 件)
- 8) Ueyama M., Ishiguro T., Fujikake N., Konno T., Koyama A., Onodera O., Ishikawa K., Wada K., Nagai Y. Establishment of a novel animal model of ALS/FTD expressing GGGGCC repeat RNA in *Drosophila*. **10th Brain Research Conference** (October 15-16, 2015, Chicago, IL)
- 9) Ishiguro T., Sato N., Fujikake N., Ueyama M., Yokota T., Mizusawa H., Wada K., Nagai Y., Ishikawa K. The SCA31-linked UGGAAexp repeat forms RNA foci and is translated into aggregating pentapeptide-repeat proteins in the SCA31 patient brain and *Drosophila* model. **10th Brain Research Conference** (October 15-16, 2015, Chicago, IL)
- 10) Nagai Y., Fujikake N., Kimura N., Saitoh Y., Hatanaka Y., Onodera O., Wada K. Dysfunction of microtubule-dependent transport triggers oligomerization and cytoplasmic accumulation of TDP-43, leading to neurodegeneration. **CSHL 2014 Neurodegenerative Diseases meeting: Biology & Therapeutics** (Dec 3-6, 2014, Cold Spring Harbor, NY, USA)
- 11) Saitoh Y., Fujikake N., Okamoto Y., Wada K., Nagai Y. p62 plays a protective role in the autophagic degradation of polyglutamine protein oligomers in polyglutamine disease model flies. **CSHL 2014 Neurodegenerative Diseases meeting: Biology & Therapeutics** (Dec 3-6, 2014, Cold Spring Harbor, NY, USA)
- 12) Ishiguro T., Fujikake N., Sato N., Ueyama M., Mizusawa H., Wada K., Nagai Y., Ishikawa K. Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes progressive neurodegeneration in *Drosophila*. **CSHL 2014 Neurodegenerative Diseases meeting: Biology & Therapeutics** (Dec 3-6, 2014, Cold Spring Harbor, NY, USA)
- 13) Minakawa E.N., Sharkey L.M., Chen K.-C., Thayer M., Lyons J., Ivanova M., Wada K., Nagai Y., Paulson H.L. Investigating the Role of Ubiquilin 2 (UBQLN2) in the Pathomechanism of ALS/FTD. **Gordon Research Conference on Neurobiology of Brain Disorders** (July 27-August 1, 2014, Girona, Spain)
- 14) 武内敏秀、鈴木マリ、藤掛伸宏、ポピエル明子、菊地寿枝、二木史朗、和田圭司、永井義隆 . 分子シャペロンのエクソソームを介した細胞間伝播による細胞非自律的なタンパク質の恒常性維持機構 . **第10回 臨床ストレス応答学会** (H27.11.6-7、東京)
- 15) 石黒太郎、佐藤望、藤掛伸宏、兼上明美、上山盛夫、和田圭司、水澤英洋、永井義隆、石川欽也、横田隆徳 . RNA quality controlにおける RNA chaperone の働きについて : SCA31 (UGGAA)_n リピート発現ショウジョウバエの解析を通して見えてきたこと . **第13回 神経科学研究会** (H27.10.10、東京)
- 16) 永井義隆、鈴木マリ、Anne-Marie Neumann、藤掛伸宏、和田圭司 . 神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する . **第34回 日本認知症学会学術集会** (H27.10.2-4、青森)
- 17) 武内敏秀、鈴木マリ、藤掛伸宏、ポピエル明子、菊地寿枝、二木史朗、和田圭司、永井義隆 . 分子シャペロンはエクソソームを介した細胞間伝播により個体レベルのプロテオスタシス維持に寄与している . **第7回 日本RNAi 研究会第2回 日本細胞外小胞学会** (H27.8.26-28、広島)
- 18) 上山盛夫、石黒太郎、藤掛伸宏、今野卓哉、小山哲秀、小野寺理、石川欽也、和田圭司、永井義隆 . GGGGCC リピート RNA を発現する新規 ALS/FTD モデルショウジョウバエの樹立と病態解析 . **第38回 日本神経科学学会** (H27.7.28-31、神戸)
- 19) 武内敏秀、鈴木マリ、藤掛伸宏、ポピエル明子、菊地寿枝、二木史朗、和田圭司、永井義隆 . Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to non-cell autonomous therapeutic effects on polyglutamine disease models. **第38回 日本神経科学学会** (H27.7.28-31、神戸)
- 20) 永井義隆、富岡郁夫、石橋英俊、本橋秀之、高山修、齊藤祐子、皆川栄子、ポピエル明子、プエンテスサンドラ、山本和弘、野口悟、西野一三、和田圭司、高坂新一、関和彦 . ポリグルタミン病トランスジェニックマーマーモセットの樹立 . **第56回 日本神経学会学術大会** (H27.5.20-23、新潟)
- 21) 鈴木マリ、Anne-Marie Neumann、斉藤勇

- 二、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆 .Effect of dietary conditions on *Drosophila* models of neurodegenerative diseases. **第56回日本神経学会学術大会**(H27.5.20-23、新潟)
- 22) 斉藤勇二、藤掛伸宏、岡本佑馬、和田圭司、永井義隆 .p62 plays a protective role in neurodegenerative diseases model flies. **第56回日本神経学会学術大会**(H27.5.20-23、新潟)
- 23) 石黒太郎、藤掛伸宏、佐藤望、上山盛夫、横田隆徳、和田圭司、水澤英洋、永井義隆、石川欽也 .SCA31-linked UGGAAexp RNA causes progressive neurodegeneration in *Drosophila*. **第56回日本神経学会学術大会**(H27.5.20-23、新潟)
- 24) 東裕美子、徳田隆彦、山本格、京谷茜、櫛村由紀恵、吉田誠克、水田依久子、水野俊樹、中川正法、藤掛伸宏、上山盛夫、永井義隆、吉田英樹、山口政光 . Identification of genes modulating TDP-43 by *Drosophila* ALS model. **第56回日本神経学会学術大会**(H27.5.20-23、新潟)
- 25) 佐竹渉、安藤祐子、鈴木マリ、富山弘幸、永井義隆、村山繁雄、望月秀樹、中島健二、小幡文弥、長谷川一子、武田篤、和田圭司、辻省次、山本光利、村田美穂、服部信孝、戸田達史 . Exome association study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease. **第56回日本神経学会学術大会**(H27.5.20-23、新潟)
- 26) 永井義隆、藤掛伸宏、木村展之、長野清一、斉藤勇二、小野寺理、和田圭司 . 微小管依存的 TDP-43 輸送の障害はオリゴマー形成を促進し、神経変性を惹き起こす . **第33回日本認知症学会学術集会**(H26.11.29-12.1、横浜)
- 27) 畑中悠佑、渡瀬啓、和田圭司、永井義隆 . *In vivo* イメージングによって見えてきた神経変性疾患の発達障害としての側面 . **第12回神経科学研究会**(H26.10.25、東京)
- 28) 上山盛夫、石黒太郎、藤掛伸宏、今野卓哉、小山哲秀、小野寺理、和田圭司、永井義隆 .GGGGCC リピート RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析 . **第86回日本遺伝学会大会**(H26.9.17-19、長浜)
- 29) 鈴木マリ、Anne-Marie Neumann、斉藤勇二、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆 . 神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する . **第37回日本神経科学会**(H26.9.11-13、横浜)
- 30) 斉藤勇二、藤掛伸宏、岡本佑馬、和田圭司、永井義隆 . p62/SQSTM1 はポリグルタミン病モデルショウジョウバエにおいて、ポリグルタミン蛋白質凝集体をオートファジー分解系で除去することで保護的役割を果たす . **第37回日本神経科学会**(H26.9.11-13、横浜)
- 31) Minakawa E.N., Sharkey L.M., Chen K.-C., Thayer M., Lyons J., Ivanova M., Wada K., Nagai Y., Paulson H.L. Investigating the role of ubiquilin-2 in the pathomechanism of ALS/FTD. **第37回日本神経科学会**(H26.9.11-13、横浜)
- 32) 石黒太郎、藤掛伸宏、佐藤望、水澤英洋、和田圭司、永井義隆、石川欽也 . 異常伸長 UGGAA リピート RNA はショウジョウバエにおいて神経毒性を引き起こす . **第37回日本神経科学会**(H26.9.11-13、横浜)
- 33) 永井義隆、畑中悠佑、和田圭司 . 2光子 *in vivo* イメージング解析による SCA1 マウスにおけるシナプス異常の解明 . **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 34) 藤掛伸宏、木村展之、長野清一、斉藤勇二、横関明男、小野寺理、和田圭司、永井義隆 . DCTN1 依存的輸送の障害は TDP-43 のオリゴマー形成を促進する . **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 35) 鈴木マリ、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆 . ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する . **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 36) 斉藤勇二、藤掛伸宏、岡本佑馬、和田圭司、永井義隆 . ポリグルタミン病モデルにおいて p62 はオートファジー分解系を介して保護的に作用する . **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 37) Minakawa E.N., Sharkey L.M., Chen K.-C., Thayer M., Lyons J., Ivanova M., Wada K., Nagai Y., Paulson H.L. Investigating the Role of Ubiquilin-2 in the Pathomechanism of ALS/FTD. **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 38) 東裕美子、徳田隆彦、京谷茜、吉田誠克、水田依久子、水野俊樹、中川正法、藤掛伸宏、上山盛夫、永井義隆、山口政光 . FUS-ALS モデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索 . **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 39) 三浦永美子、長谷川隆文、今野昌俊、菅野直人、大嶋龍児、菊池昭夫、鈴木マリ、永井義隆、武田篤、青木正志 . VPS35 障害はカテプシン D 活性低下を介し シヌクレイン蓄積・神経変性を惹起する . **第55回日本神経学会学術大会**(H26.5.21-24、福岡)
- 40) 石黒太郎、石川欽也、藤掛伸宏、上山盛

夫、永井義隆、和田圭司、水澤英洋 . SCA31 (UGGAA)n リポートはショウジョウバエで進行性神経障害を引き起こす . **第 55 回 日本神経学会学術大会** (H26.5.21-24、福岡)

〔図書〕(計 2 件)

- 1) Fujikake N., Takeuchi T., *Nagai Y. HSF1 activation by small chemical compounds for the treatment of neurodegenerative diseases. *Heat Shock Factor* (Nakai A. Ed., Springer Publishers, Inc.) pp. 277-292 (2016) DOI: 10.1007/978-4-431-55852-1
- 2) *Nagai Y., Minakawa E. N. Drug development for neurodegenerative diseases. *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases* (Wada K. Ed., Springer Publishers, Inc.) pp. 183-216 (2015) DOI: 10.1007/978-4-431-54541-5

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称：血液脳関門透過性ペプチド
発明者：武内敏秀、永井義隆、中川慎介、丹羽正美、道具伸也、片岡泰文、高田英友子
権利者：同上
出願人：京都大学、国立精神・神経医療研究センター、長崎大学・ファーマコセル株式会社、福岡大学
種類：特許
番号：特願 2015-052967
出願年月日：2015 年 3 月 17 日
国際出願番号：PCT/JP2016/058406
国際出願日：2016 年 3 月 16 日
国内外の別：国内、国外

名称：脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) 治療剤
発明者：石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、佐藤望、和田圭司
権利者：同上
出願人：東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター
種類：特許
番号：特願 2014-244350
出願年月日：2014 年 12 月 2 日
国内外の別：国内

名称：ALS の原因タンパク毒性を軽減する核酸
発明者：石川欽也、水澤英洋、永井義隆、横田隆徳、石黒太郎、佐藤望、和田圭司
権利者：同上
出願人：東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター
種類：特許
番号：特願 2014-244034

出願年月日：2014 年 12 月 2 日

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.med.osaka-u.ac.jp/neurother/>

<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r4/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

永井 義隆 (NAGAI, Yoshitaka)

大阪大学大学院医学系研究科

神経難病認知症探索治療学寄附講座・教授
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

神経研究所疾病研究第四部・客員研究員
研究者番号：60335354

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

関 和彦 (SEKI, Kazuhiko)

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

神経研究所モデル動物研究部・部長
研究者番号：00226630

富岡 郁夫 (TOMIOKA, Ikuo)

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・助教

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

神経研究所モデル動物研究部・客員研究員
研究者番号：30528196