

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02388

研究課題名（和文）神経軸索再生を制御するシグナル伝達の分子機構

研究課題名（英文）Molecular mechanism of signal transduction regulating axon regeneration

研究代表者

松本 邦弘（Matsumoto, Kunihiro）

名古屋大学・理学研究科・研究員

研究者番号：70116375

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 30,600,000円

研究成果の概要（和文）：神経軸索の再生は、線虫からヒトまで種を越えて保存された生命現象の一つである。軸索再生過程を精緻に制御するためには、JNK経路をはじめとする様々なシグナル伝達経路が絶妙なバランスの上に機能することが重要である。しかし、これらのシグナルの実体およびそのネットワークは未解明であった。本研究では、線虫をモデル動物として、JNK経路の周辺で機能する因子を同定し、神経の軸索再生を制御するシグナル伝達機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経軸索の再生機構の研究は、医学的には事故や疾患による神経切断や欠損の治療法を開発する上で重要であり、社会的にも喫緊の課題である。本研究により、線虫から哺乳動物まで種を超えて保存された、神経の軸索再生を制御するシグナル伝達ネットワークが解明された。今後、本研究で得られた成果は、ヒトの脊髄損傷などの神経損傷患者の治療研究の糸口になるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：The ability of axons to regenerate after damage is a fundamental and conserved property of neurons governed by intrinsic processes that regulate axon growth potential. However, these intrinsic signaling mechanisms have yet to be fully elucidated. The nematode *Caenorhabditis elegans* has recently emerged as an attractive model to dissect the mechanisms of axon regeneration in the mature nervous system. In this study, we identified a number of genes that regulate axon regeneration in *C. elegans*. Analysis of these genes shed new light on the regulation of axonal regeneration.

研究分野：シグナル伝達

キーワード：遺伝学 再生医学 シグナル伝達 神経科学 脳・神経

## 1. 研究開始当初の背景

神経軸索の再生は、線虫からヒトまで種を越えて保存された生命現象の一つである。軸索を切断された神経は、まずその切断部の先端が速やかに退縮して短くなる。その後、退縮部分から成長円錐を形成して伸長し、標的となる細胞に再び到達することにより、機能的な軸索を再形成する。この再生過程を精緻に制御するためには、様々なシグナル伝達経路が絶妙なバランスの上に機能することが重要である。しかし、これらのシグナル伝達経路の実体、およびそのネットワークは未解明である。

我々は、モデル動物である線虫を用いた研究から、MLK-1(MAPKKK) MEK-1(MAPKK) JNK(MAPK)よりなる JNK MAPK 経路が、運動神経切断後の軸索再生を正に制御することを明らかにしている。さらに、網羅的 RNAi スクリーニングにより、軸索再生制御因子の候補として、92 個の *svh* (*suppressor of vhp*) 遺伝子を分離した。このうち、*svh-1* 遺伝子は新規増殖因子を、*svh-2* 遺伝子は増殖因子受容体型チロシナーゼをコードしており、SVH-1 により活性化した SVH-2 は、MLK-1 のチロシン残基をリン酸化することで軸索再生を促進する。興味深いことに、SVH-1 は頭部感覚神経で常に発現・分泌されているが、*svh-2* は通常は神経で発現しておらず、軸索が切断された場合に切断神経でその発現が誘導される。しかし、*svh-2* 遺伝子の発現誘導がどのような因子により制御されているか、不明であった。また、MLK-1 はキナーゼドメインのアクチベーションループに存在する 355 番目のセリン残基をリン酸化されることで活性化するが、プロテインキナーゼ C (PKC) は、成虫期特異的に MLK-1 をリン酸化し活性化する。一方、幼虫期の軸索再生において、Ser-355 をリン酸化するキナーゼについては明らかでなかった。さらに、軸索再生を制御する他のシグナル伝達経路として、DLK-1(MAPKKK) MKK-4(MAPKK) p38(MAPK)よりなる p38 MAPK 経路が報告されていたが、この経路と JNK MAPK 経路との関係についても未解明であった。

## 2. 研究の目的

上述の背景を踏まえ、本研究課題では、JNK 経路を中心としたシグナル伝達ネットワークによる、神経軸索再生制御機構の解明を目指す。

## 3. 研究の方法

本研究では、(1)JNK MAPK 経路、p38 MAPK 経路、cAMP 経路からなる軸索再生制御ネットワークの解明；(2)MLK-1 の stage-specific な dual phosphorylation による活性化制御機構の解明；(3)低分子量 G タンパク質 RHO-1 による軸索再生制御機構と JNK 経路との関係解明；について、分子生物学、遺伝学、および生化学的解析を行った。基本的な解析方法は、定法に従った。軸索再生のアッセイは、D 型運動神経を 440 nm パルスレーザーにより切断し、24 時間後にその再生率を測定した。

## 4. 研究成果

(1)JNK MAPK 経路、p38 MAPK 経路、cAMP 経路からなる軸索再生制御ネットワークの解明

まず、神経軸索再生において、軸索切断後に起こる *svh-2* 遺伝子の発現誘導に関与する因子について探索を行った。92 個の *svh* 遺伝子の中から転写因子をコードする遺伝

子を選択し、それらのうち神経軸索再生率が低下するものを見出した。その結果、Etsドメインを持つ転写因子をコードする *ets-4* 遺伝子が同定された。そこで、軸索切断による *svh-2* 遺伝子の発現誘導について解析した結果、*ets-4* の欠損変異体では *svh-2* 遺伝子の発現誘導が起これないことが確認された。さらに、*ets-4* 変異体の神経軸索再生率の低下は、*svh-2* 遺伝子を別のプロモーターにより切断神経で恒常的に発現させることで抑圧された。したがって、*ets-4* が神経軸索再生において、軸索切断依存的な *svh-2* 遺伝子の発現誘導に必要であることが示唆された。また、ETS-4 が cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) によってリン酸化されること、PKA を活性化するセカンドメッセンジャー cAMP の合成酵素アデニル酸シクラーゼの欠損変異体では、軸索切断による *svh-2* 遺伝子の発現誘導が起きないことを見出した。リン酸化模倣型の ETS-4 を発現させただけでは *svh-2* 遺伝子の発現誘導は起これず、その発現が軸索切断依存的であったことから、cAMP PKA ETS-4 経路に加えて、別の経路も *svh-2* 遺伝子発現誘導に必要であると想定された。そこで、この経路を探索した結果、Ca<sup>2+</sup> p38 MAPK C/EBP 型転写因子 CEBP-1 経路が関与することが判明した。*svh-2* 遺伝子のプロモーター領域には、Ets 結合モチーフと C/EBP 結合モチーフが隣接している部分があり、それらのモチーフに変異を入れると、軸索切断による *svh-2* 遺伝子の発現誘導が起これなくなる。一方、Ca<sup>2+</sup> 経路と cAMP 経路の両方を活性化させると、神経切断非依存的に *svh-2* 遺伝子の発現が誘導される。生化学的解析から、ETS-4 は CEBP-1 と複合体を形成し、この複合体形成は ETS-4 の PKA によるリン酸化に依存している。以上の結果から、軸索切断により cAMP PKA ETS-4 経路と Ca<sup>2+</sup> p38 MAPK CEBP-1 経路の両方が活性化して集約されることで、ETS-4/CEBP-1 複合体が形成され、*svh-2* 遺伝子の発現が誘導されることが明らかになった。以上の成果は、PLoS Genetics 誌(2015)に論文として発表した。

(2)MLK-1 の stage-specific な dual phosphorylation による活性化制御機構の解明  
(i)MAPKKK である MLK-1 は、受容体チロシンキナーゼ SVH-2 によりチロシン残基がリン酸化されることで、アダプタータンパク質 SHC-1 を介した MEK-1 MAPKK との複合体形成が促進される。一方、MLK-1 のキナーゼ活性は、キナーゼドメインのアクチベーションループに存在する 355 番目のセリン残基がリン酸化されることで活性化される。この様に、軸索再生において、MLK-1 はチロシン残基とセリン残基の dual phosphorylation による制御を受けている。MLK-1 Ser-355 のリン酸化は、stage-specific に 2 つの異なるキナーゼが担っている。成虫期の軸索再生では、PKC が MLK-1 Ser-355 のリン酸化を行うが、幼虫期の軸索再生において MLK-1 Ser-355 をリン酸化するキナーゼは不明であった。そこで、このキナーゼの探索を行った結果、PAK タイプのキナーゼ MAX-2 が関与することを突き止めた。一般的に、PAK は低分子量 G タンパク質 Rac との結合により活性化される。そこで、軸索再生において MAX-2 の上流で機能する低分子量 G タンパク質を探索した結果、Rac タイプの低分子量 G タンパク質 CED-10 を同定した。これまでの研究から、CED-10 は死細胞の貪食を貪食細胞側で制御する因子であり、接着分子であるインテグリンにより c-Src を介して活性化された CrkII/ELMO/Dock180 から構成される Rac GDP/GTP 交換因子 (GEF) が、CED-10 の上流で機能することが分かっていた。そこで、この GEF 複合体の軸索再生への関与を解析した結果、幼虫期特異的に GEF 複合体が CED-10 の上流で、軸索再生を制御することが明らかとなった。以上の成果は、Journal of Neuroscience 誌(2016)に論文として発表した。

(ii)哺乳動物における死細胞の貪食において、インテグリンは死細胞表面に露出したホスファチジルセリン (PS) をアダプタータンパク質 MFG-E8 を介して認識することで、貪食を促進する。そこで、MFG-E8 と同様に PS に結合する分泌因子が線虫の軸索再生で機能している可能性を考え、*svh* 遺伝子の中から候補を探索した結果、新規分泌因子 TTR-11 を同定した。生化学的解析により、TTR-11 はインテグリンと PS の両方に結合する。また、遺伝学的解析から、TTR-11 は CED-10 の上流で機能することが明らかになった。これまでの研究から、PS は細胞膜の細胞質側に存在し、通常の状態では細胞外に提示されない。そこで、PS が軸索切断後に細胞外に提示されるのか、PS 結合タンパク質である哺乳動物 MFG-E8 の C2 ドメインを用いたレポータータンパク質を線虫で発現させて検討した。その結果、PS が軸索切断後数分で切断領域周辺の細胞外領域に蓄積することが明らかになった。次に、PS の細胞外提示に関与する因子を探索した結果、ABC トランスポーター CED-7 が、軸索切断後の PS 提示に必要であること、*ced-7* 欠損変異体では軸索再生率が低下することが確認された。この軸索再生率低下は、CED-7 を切断神経で発現することでレスキューできたことから、CED-7 は切断神経で軸索再生を制御することが示唆された。さらに、CED-7 の上流の因子を探索した結果、カスパーゼ 3 の線虫ホモログ CED-3 が、軸索再生および軸索切断後の切断領域周辺への PS 提示に必要であることが判明した。CED-3 の上流ではカルシウムシグナルが機能していること、CED-3 は CED-7 の C 端の細胞質ドメイン領域を切断することで CED-7 を活性化し、軸索再生を促進することが示された。以上の結果から、以下の様なモデルが提示できる。軸索切断により細胞質に流入したカルシウムが CED-3 を活性化し、活性化された CED-3 が CED-7 の C 端を切断することで活性化し、PS の細胞外への提示を促す。次に、TTR-11 が細胞外に提示された PS を介してインテグリンに結合し活性化することで、軸索再生を促進する。以上の成果は、Nature Communications 誌(2018)に論文として発表した。

### (3)低分子量 G タンパク質 RHO-1 による軸索再生制御機構と JNK 経路との関係解明

(i)これまでに、Rho の GTP アーゼ活性化因子 (GAP) の線虫ホモログ *rga-5* が、軸索再生を負に制御することを見出していた。そこで、Rho シグナル伝達経路による軸索再生制御機構の解明を目指した。まず、Rho GEF の線虫ホモログについて、軸索再生への関与を検討した結果、哺乳動物 LARG の線虫ホモログ *rhgf-1* が成虫期特異的な軸索再生に必要であることを見出した。上述のように、成虫期特異的な軸索再生は PKC による MLK-1 のリン酸化により制御されている。一方、PKC はジアシルグリセロール (DAG) により活性化すること、Rho の線虫ホモログ RHO-1 は線虫の DAG キナーゼ DGK の一つ DGK-1 に結合することから、RHGF-1 が RHO-1 を介して DGK-1 を負に制御し、PKC の活性化因子 DAG の量を高く維持することで、PKC MLK-1 経路を活性化する可能性が考えられる。そこで、遺伝学的解析を行った結果、ドミナントネガティブ型の RHO-1 が軸索再生率を低下させること、*dgk-1* 欠損変異が *rhgf-1* 変異、RGA-5 多量発現による軸索再生率低下の表現型を抑圧することが判明した。これらの結果から、先の可能性が支持された。

では、RHGF-1 の上流は何であろうか？哺乳動物では、LARG が 3 量体 G タンパク質  $G\alpha_{12}$  と結合して活性化されることが報告されている。そこで、線虫の  $G\alpha_{12}$  ホモログ *gpa-12* 欠損変異体について解析した結果、*rhgf-1* と同様に *dgk-1* の上流で軸索再生を制御することが明らかになった。さらに、線虫の感覚神経において GPA-12 の上流で機能する

ことが報告されている 7 回膜貫通型受容体 SER-7 も、切断神経において軸索再生を制御することが明らかになった。SER-7 はセロトニン受容体であることから、セロトニンが軸索再生を促進する可能性が期待される。そこで、線虫のセロトニン合成酵素である TPH-1 について解析した結果、*tph-1* 欠損変異体で軸索再生が低下することが判明した。また、*tph-1* 欠損変異体での軸索再生率低下が、外部からセロトニンを供給することでレスキューされたことから、軸索再生率の低下が確かにセロトニンの欠乏によるものであることが示された。線虫においてセロトニンは、ADF、NSM、HSN 神経で特異的に発現している。そこで、これらの神経の内、どの神経がセロトニンによる軸索再生制御に関与するか確認するために、これらの神経細胞単独、または全部で *tph-1* 遺伝子を発現させ、*tph-1* 変異体の軸索再生の低下をレスキューできるか試みた。しかし、いずれの場合もレスキューされなかった。一方、軸索切断神経である D 型運動神経に特異的なプロモーターで *tph-1* を発現させた時に、*tph-1* 変異体の再生率低下の表現型がレスキューされた。D 型運動神経は GABA 産生神経であり、本来はセロトニンを産生しない。しかし、軸索を切断すると、一過的にセロトニン合成酵素の発現およびセロトニンの産生が切断神経で誘導された。同様の一過的発現は、同じくセロトニンを産生しない感覚神経である PLM 神経においても観察されたことから、軸索切断によるセロトニンの産生は D 型運動神経特異的ではないことが示された。さらに、軸索切断による *tph-1* 遺伝子の発現誘導は、低酸素誘導因子 HIF-1 に依存することが明らかになった。以上の結果から、軸索切断によって切断神経が一過的にセロトニン産生神経になることが、軸索再生に必要であることが明らかとなった。以上の成果は、Nature Communications 誌(2016)に論文として発表した。

(ii) Rho の下流で機能する因子として、Rho kinase (ROCK) が知られている。そこで、線虫の ROCK ホモログ *let-502* の欠損変異体について解析した結果、*let-502* の欠損変異体で軸索再生率が顕著に低下することが明らかになった。しかし、*let-502* 変異体は、前述の *rhgf-1* 変異体のように *dgk-1* 変異で抑圧されなかったことから、*rhgf-1* とは別経路で機能すると考えらる。さらに、癌抑制遺伝子 BRCA2 の線虫ホモログ *brc-2* が、*let-502* を介して神経軸索再生を制御することが示された。また、BRC-2 と結合する因子として LIM ドメインタンパク質 ALP-1 を同定し、*alp-1* 欠損変異体においても軸索再生率が低下すること、ALP-1 が LET-502 とミオシン軽鎖 MLC-4 と結合することを見出した。これらの解析から、*let-502*、*alp-1*、*brc-2* はいずれも、切断軸索末端で起こる MLC-4 のリン酸化を誘導することで、軸索再生を制御することが示された。以上の成果は、Cell Reports 誌(2018)に論文として発表した。

本研究成果から、線虫をモデル動物とした神経軸索再生制御機構の解析により、PS、セロトニン、Ca<sup>2+</sup>シグナルを起点とした、軸索再生を制御するシグナル伝達ネットワークが明らかになった。ここで登場する因子は、全て哺乳動物のホモログ、あるいは機能的に対応する因子であることから、ヒトを含む哺乳動物でも同様のシグナル伝達経路が軸索再生制御において機能することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Hanafusa Hiroshi, Kedashiro Shin, Tezuka Motohiro, Funatsu Motoki, Usami Satoshi, Toyoshima Fumiko, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 17
2. 論文標題 PLK1-dependent activation of LRRK1 regulates spindle orientation by phosphorylating CDK5RAP2	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1024 ~ 1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncb3204	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 Li Chun, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Axon Regeneration Is Regulated by Ets-C/EBP Transcription Complexes Generated by Activation of the cAMP/Ca2+ Signaling Pathways	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1005603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1005603	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 Alam Tanimul, Maruyama Hiroki, Li Chun, Pastuhov Strahil Iv., Nix Paola, Bastiani Michael, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Axotomy-induced HIF-serotonin signalling axis promotes axon regeneration in <i>C. elegans</i>	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 10388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms10388	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 Pastuhov Strahil Iv., Fujiki Kouta, Tsuge Anna, Asai Kazuma, Ishikawa Shouiti, Hirose Kazuya, Matsumoto Kunihiro, Hisamoto Naoki	4. 巻 36
2. 論文標題 The Core Molecular Machinery Used for Engulfment of Apoptotic Cells Regulates the JNK Pathway Mediating Axon Regeneration in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 9710 ~ 9721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0453-16.2016	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 Morioka Sho, Sai Kazuhito, Omori Emiri, Ikeda Yuka, Matsumoto Kunihiro, Ninomiya-Tsuji Jun	4. 巻 35
2. 論文標題 TAK1 regulates hepatic lipid homeostasis through SREBP	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3829 ~ 3838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2015.453	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 Hisamoto Naoki, Nagamori Yuki, Shimizu Tatsuhiro, Pastuhov Strahil Iv., Matsumoto Kunihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 The C. elegans Discoidin Domain Receptor DDR-2 Modulates the Met-like RTK-JNK Signaling Pathway in Axon Regeneration	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006475	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 Sai Kazuhito, Morioka Sho, Takaesu Giichi, Muthusamy Nagendran, Ghashghaei H. Troy, Hanafusa Hiroshi, Matsumoto Kunihiro, Ninomiya-Tsuji Jun	4. 巻 129
2. 論文標題 TAK1 determines susceptibility to endoplasmic reticulum stress and leptin resistance in the hypothalamus	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 1855 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.180505	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 Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Signal transduction cascades in axon regeneration: insights from C. elegans.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr. Opin. Genet. Dev.	6. 最初と最後の頁 54-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gde.2017.01.010	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 Choudhary, B., Kamak, M., Ratnakaran, N., Kumar, J., Awasthi, A., Li Chun, Nguyen, K., Matsumoto Kunihiro, Hisamoto Naoki, Koushika, S.P.	4. 巻 13
2. 論文標題 UNC-16/JIP3 regulates early events in synaptic vesicle protein trafficking via LRK-1/LRRK2 and AP complexes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS Genet.	6. 最初と最後の頁 1007100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007100	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 Hisamoto Naoki, Tsuge Anna, Pastuhov Strahil Iv., Shimizu Tatsuhiro, Hanafusa Hiroshi, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Phosphatidylserine exposure mediated by ABC transporter activates the integrin signaling pathway promoting axon regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05478-w	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 Shimizu Tatsuhiro, Pastuhov Strahil Iv., Matsumoto Kunihiro, Hisamoto Naoki	4. 巻 24
2. 論文標題 The C. elegans BRCA2 ALP/Enigma complex regulates axon regeneration via a Rho GTPase-ROCK-MLC phosphorylation pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1880-1889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.07.049	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 Sakai Yoshiki, Hanafusa Hiroshi, Pastuhov Strahil Iv., Shimizu Tatsuhiro, Li Chun, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 TDP 2 negatively regulates axon regeneration by inducing SUMOylation of an Ets transcription factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e47517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201847517	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 Hisamoto Naoki, Shimizu Tatsuhiro, Asai Kazuma, Sakai Yoshiki, Pastuhov Strahil Iv., Hanafusa Hiroshi, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 39
2. 論文標題 C. elegans Tensin Promotes Axon Regeneration by Linking the Met-like SVH-2 and Integrin Signaling Pathways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5662 ~ 5672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2059-18.2019	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 Hanafusa Hiroshi, Yagi Takuya, Ikeda Haruka, Hisamoto Naoki, Nishioka Tomoki, Kaibuchi Kozo, Shirakabe Kyoko, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 132
2. 論文標題 LRRK1 phosphorylation of Rab7 at S72 links trafficking of EGFR-containing endosomes to its effector RILP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs228809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.228809	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 Shimizu Tatsuhiro, Kato Yuka, Sakai Yoshiki, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro	4. 巻 213
2. 論文標題 N-Glycosylation of the Discoidin Domain Receptor Is Required for Axon Regeneration in Caenorhabditis elegans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 491 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/genetics.119.302492	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21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 アラム タニムル、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 A tensin3 homolog SVH-6 regulates axon regeneration by stabilization of a MET-like receptor tyrosine kinase SVH-2.
3. 学会等名 国際線虫学会 20th International C.elegans Meeting (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 パストゥホフ ストラヒル、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 Regulation of axon regeneration by dying cell-recognition signaling
3. 学会等名 Japan Australia meeting on Cell Death (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 清水、達太、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 A C.elegans BRCA2 homolog regenerates axon regeneration via Rho-MLC signaling cascade.
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 柘植 杏菜、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 TTR-11, a transthyretin like factor, regulates axon regeneration in C. elegans.
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 パストゥホフ ストラヒル、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 Regulation of axon regeneration by axotomy-induced serotonin signaling
3. 学会等名 First Indian C. elegans meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 李 春、松本 邦弘、久本 直毅
2. 発表標題 Axon regeneration is regulated by Ets-C/EBP transcription complexes generated by activation of the cAMP/Ca2+ signaling pathways
3. 学会等名 7th Asia-pacific C.elegans Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 アラム タニムル、丸山 裕生、李 春、ストラヒル パストゥホフ、ニックス パオラ、パスティアーニ マイケル、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 Axotomy-induced HIF-serotonin signalling axis promotes axon regeneration in C. elegans
3. 学会等名 CeNeuro2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 アラム タニムル、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 Rhoシグナル伝達経路はアクチン/ミオシン細胞骨格の再構成を介して線虫の神経軸索再生を制御する
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柘植 杏菜、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 細胞死シグナルによる神経軸索再生の制御機構
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 清水 達太、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 乳癌原因遺伝子BRCA2の線虫ホモログBR C-2はRho-ROCK-MLCリン酸化経路で神経軸索再生を制御する
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 バストッフホフ ストラヒル、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 細胞死認識経路による神経軸索再生促進機構
3. 学会等名 「酸素生物学」と「ダイニングコード」合同若手会議
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 The role of serotonin in <i>C. elegans</i> axon regeneration
3. 学会等名 International Workshop on NeuroScience
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mikiko Takeo, Yuka Kato, Kunihiro Matsumoto, Naoki Hisamoto
2. 発表標題 N glycosylation is required for axon regeneration in <i>Caenorhabditis elegans</i> through modification of discoidin domain receptor
3. 学会等名 21st International <i>C. elegans</i> Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 達太、松本 邦弘、久本 直毅
2. 発表標題 線虫EnigmaホモログによるRhoキナーゼ シグナルを介した神経軸索再生制御
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会 合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹生 実希子、松本 邦弘、久本 直毅
2. 発表標題 線虫においてコンドロイチン硫酸は加齢依存的な神経軸索の再生能低下に関与する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会 合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 達太、ストラヒル パストゥホフ、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 Discoidin Domain Receptor DDR-2 Modulates the Met-like RTK-JNK Signaling Pathway in Axon Regeneration.
3. 学会等名 21st International C. elegans Conference
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuhiko Shimizu, Strahil Iv. Pastuhov, Hiroshi Hanafusa, Kunihiro Matsumoto, and Naoki Hisamoto
2. 発表標題 The C. elegans BRCA2-ALP/Enigma complex regulates axon regeneration via a Rho GTPase-ROCK-MLC phosphorylation pathway
3. 学会等名 2018 Asia-Pacific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井 芳樹、清水 達太、Strahil Iv. Pastuhov、松本 邦弘、久本 直毅
2. 発表標題 乳がん原因遺伝子による神経軸索再生の制御機構
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 達太、久本 直毅、松本 邦弘
2. 発表標題 RNA編集による線虫の神経軸索の再生制御機構
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹生 実希子、松本 邦弘、久本 直毅
2. 発表標題 線虫の神経軸索再生におけるインシュリンシグナル経路とHGF様増殖因子シグナル経路との関係
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ストラヒル パストゥホフ、柘植 杏菜、松本 邦弘、久本 直毅
2. 発表標題 Cell death-recognition pathway promotes axon regeneration
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----