

令和元年5月14日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08276

研究課題名(和文) 脊髄小脳失調症と脂質代謝異常

研究課題名(英文) Spinocerebellar ataxia and disturbance in lipid metabolism

研究代表者

関 貴弘 (Seki, Takahiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：50335650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：様々な原因遺伝子で発症する脊髄小脳失調症(SCA)の共通の発症分子機序を解明するため、中性脂質を貯蔵する細胞小器官である脂肪滴(Lipid droplet, LD)に注目し解析を行った。SCA21、SCA34、SCA38及びSCA3の原因となる変異タンパク質をHeLa細胞に発現させると、野生型タンパク質発現時と比較してLD数の減少が観察された。一方、SCA14変異タンパク質を発現させると、逆にLD数は顕著に増大した。SCA原因タンパク質発現によりいずれもLD数が変化したことから、細胞内の脂質代謝異常が様々な遺伝子異常で発症するSCA発症の共通の分子基盤となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SCAは原因遺伝子座の違いによりSCA1-48に分類されており、様々な原因遺伝子が同定されているが、その遺伝子がコードするタンパク質の機能は様々である。しかし、SCAでは小脳の萎縮と運動失調という共通の症状が観察されるため、発症には共通の分子機序が存在すると想定されるが、現在までにその共通の分子機序は分かっていない。本研究はその共通の分子機序の一つとして脂質代謝異常を提唱するものであり、学術的意義は大きい。また、脂質代謝異常がSCAに共通の治療薬・予防薬の開発に向けた新たな治療標的となることが期待され、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the common pathogenic mechanism of spinocerebellar ataxia, which is caused by various causal genes, we analyzed lipid droplets (LDs), which are organelles containing neutral lipids. When we expressed the causal proteins of SCA21, SCA34, SCA38 and SCA3 in HeLa cells, LDs were significantly decreased compared with the cells expressing wild-type proteins. On the other hand, LDs were significantly increased by the expression of SCA14-causing protein. These findings strongly suggest that disturbance of intracellular lipid metabolism would be a common molecular basis in the pathogenesis of SCA.

研究分野：神経薬理学、神経科学

キーワード：脊髄小脳失調症 脂肪滴 リピドミクス解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊髄小脳失調症(SCA)は小脳性の運動失調を主症状とする脊髄小脳変性症のうち、常染色体優性遺伝性ものを指し、原因遺伝子座の違いにより現時点でSCA1-41に分類されている。SCAのいくつかは原因遺伝子がCAGリピートの伸長を伴うポリグルタミン病であるが、多くは遺伝子のミスセンス変異やナンセンス変異が原因で引き起こされる。

最近、SCA21がtransmembrane protein 240(TMEM240)というタンパク質のミスセンス変異またはナンセンス変異が原因であると報告された。TMEM240は他のタンパク質との相同性が低く、タンパク質の発現部位や機能が不明である。申請者はこのTMEM240の機能を解明するため、TMEM240にタグを付けたタンパク質を培養細胞に過剰発現させた。TMEM240発現細胞では多くの小胞が形成され、TMEM240はその小胞の周囲に局在することが分かった。この小胞は他の細胞小器官のマーカーとほとんど共局在しなかったが、一部のTMEM240は脂肪滴(Lipid droplet, LD)の周囲に局在した。しかし、細胞全体でみると、LD数はTMEM240発現で減少した。以上の結果から、TMEM240は細胞内の中性脂肪の蓄積を制御する機能を持つことが明らかとなった。

一方、他のSCAではSCA34でelongation of very long chain fatty acids 4(ELOVL4)、SCA38でelongation of very long chain fatty acids 4(ELOVL5)のミスセンス変異が原因として同定されている。ELOVLは長鎖脂肪酸の合成に関わる酵素であり、この変異により細胞内脂質代謝異常が起こる可能性が高い。また、申請者はSCA14の原因であるprotein kinase Cγ(PKCγ)のミスセンス変異が膜脂質であるジアシルグリセロールとの結合性低下を引き起こすことを解明している。

2. 研究の目的

上記の背景から、様々なSCAにおいて、細胞内脂質代謝異常が起こっており、SCA発症の共通の分子機序の一つとなっている可能性が考えられる。本研究は、SCA発症の共通の分子機序として脂質代謝異常の関与を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) SCA原因タンパク質発現細胞におけるLD形成の定量解析

様々なSCA原因タンパク質(SCA21: TMEM240, SCA34: ELOVL4, SCA38: ELOVL5, SCA14: PKCγ, SCA3: ataxin-3(ATXN3)、それぞれ野生型とSCA患者で見つかった変異型)をHeLa細胞に発現させ、免疫染色により発現細胞を同定すると共に、LDをBodipy 493/503(1 μg/mL)もしくはNile Red(100 ng/mL)で蛍光染色し、共焦点顕微鏡で発現細胞におけるLDを撮影し、LD数の定量解析を行った。

(2) SCA原因タンパク質発現細胞におけるリピドミクス解析

野生型及び変異型のTMEM240、ELOVL4及びELOV5を発現させたHeLa細胞を回収し、理化学研究所メタローム研究チームのの有田 誠先生、池田和貴先生に依頼し、リピドミクス解析を行い、SCA原因タンパク質の発現で変化する脂質成分の特定を試みた。

4. 研究成果

*研究成果は未発表データがほとんどであるため、具体的なデータの数値や画像の公表を控えることをご了承下さい。

(1) SCA原因タンパク質の発現がLD数に及ぼす影響

まず、予備検討により野生型タンパク質の発現がLD形成を負に制御することが分かっているTMEM240について検討を行った。野生型及びSCA21変異型(T80M, R116C) TMEM240にFLAG tagを融合させたタンパク質を発現させたHeLa細胞において、LD数を定量したところ、予備検討と同様に野生型TMEM240-FLAGの発現でLD数は若干ながらも有意に減少していた。一方、SCA21型TMEM240-FLAGを発現させたHeLa細胞では、LD数は野生型と比べてもさらに減少していた。

次に、野生型及びSCA34変異型(L168F, W246G) ELOVL4にFLAG tagを融合させたタンパク質を発現させたHeLa細胞において、LD数を定量したところ、野生型FLAG-ELOVL4の発現により、顕著なLD数の増加が見られた。これは、ELOVL4が脂肪酸合成を促進させた結果を反映していると考えられる。SCA34変異型FLAG-ELOVL4を発現させたHeLa細胞でも同様の解析を行ったところ、L168F発現細胞では野生型と同様のLD数の増大が観察された。一方、W246G発現細胞では野生型発現細胞と比較してLD数は少なく、コントロールの未発現細胞と同程度のLD数が観察された。

同様に野生型及びSCA38変異型(L72V, G230V) ELOVL5にFLAG tagを融合させたタンパク質を発現させたHeLa細胞において、LD数を定量したところ、野生型FLAG-ELOVL5発現細胞ではELOVL4の時と同様にLD数の顕著な増加が観察された。SCA38変異型FLAG-ELOVL5発現細胞でも同様の検討を行った。L72V発現細胞ではLD数は未発現細胞と同程度であり、野生型で観察されたLD数の増大は観察されなかった。G230V発現細胞ではG230Vの凝集体形成が高頻度で観察された。LD数を凝集体のある細胞、ない細胞に分けて検討したところ、凝集体の有無でLD数に影響は観察されなかったが、どちらの細胞でもLD数は未発現細胞と比較しても低下していた。以上の結果より、LD形成に影響すると考えられるTMEM240及び脂肪酸合成に関するELOVL4、ELOVL5発現細胞では、いずれもSCA患者で観察された変異を導入することで、野生型発現細胞と比べてLD数が減少することが明らかとなった。

続いて、野生型及びSCA14変異型(S119P, G128D) PKCγに緑色蛍光タンパク質であるAzami Greenを融合させたPKCγ-AGをHeLa細胞に発現させ、同様の検討を行った。野生型PKCγ-AGの

発現は未発現細胞と比較して LD 数に影響しなかったが、SCA14 変異型 PKC γ -AG 発現はいずれも LD 数を顕著に増大させた。

最後に、脂質との関連が報告されていない SCA 原因タンパク質 ATXN3 についても同様の検討を行った。ATXN3 はポリグルタミン(polyQ)鎖を有し、健常人ではその長さが 40 以下であるが、SCA3 患者ではその長さが伸長し、50 以上となっている。緑色蛍光 GFP と融合させた GFP-ATXN3 の野生型 (Q28) 及び SCA3 変異型 (Q84) を発現させた HeLa 細胞で同様の LD 数の検討を行った。野生型 GFP-ATXN3 は LD 数に影響しなかった。一方、SCA3 変異型 GFP-ATXN3 は細胞内で凝集体を形成しやすい傾向を示した。SCA3 変異型 GFP-ATXN3 発現細胞の中で、凝集体を有さないものについては LD 数に大きな影響はなかったが、凝集体を有する細胞では LD 数が顕著に減少していた。

以上の結果を表 1 にまとめて表記した。SCA 原因タンパク質の種類によりより違いはあるものの、検討した SCA 原因タンパク質の全てで野生型タンパク質発現細胞と比べて、LD 数に顕著な違いが観察された。過去の報告で、脂質成分の一つであるセラミドが減少するマウス (Zao L et al, PLoS Genet, 7, e1002063 (2011)) 及びセラミドが蓄積するマウス (Lee H et al, Stem Cells, 28, 821-831 (2010)) ではいずれも小脳プルキンエ細胞の脱落や小脳失調が観察されることから、脂質成分のバランスが崩れることが SCA 発症の共通の分子基盤の一つになっているのかもしれない。

Table 1 SCA 原因タンパク質発現による HeLa 細胞での Lipid droplet 数の変化

タンパク質 (SCA)	Lipid droplet 数の変化 (未発現細胞と比較して)	
	野生型	SCA 変異型
TMEM240 (SCA21)		
ELOVL4 (SCA34)		
ELOVL5 (SCA38)		
PKC γ (SCA14)		
ATXN3 (SCA3)		

(2) SCA 原因タンパク質発現細胞におけるリピドミクス解析

野生型及び変異型の TMEM240, ELOVL4 及び ELOV5 を発現させた HeLa 細胞について、リピドミクス解析を行ったところ、SCA21 変異 TMEM240 発現細胞では特定の脂質成分が増大していることが観察された (未発表データであるため、特定した成分に関する記載は避ける)。一方、ELOVL4 及び ELOVL5 発現細胞では野生型及び SCA 変異型発現細胞のいずれにおいても脂質成分の変化は観察されなかった。ELOVL は脂肪酸合成に関わるタンパク質であるため、野生型でも変化が見られないのは明らかにおかしい。その後、解析に用いた細胞では ELOVL4 及び ELOVL5 の発現レベルがかなり低いことが明らかとなり、この発現量の低さが変化がないという結果に繋がったと想定される。今後は ELOVL4 及び ELOVL5 の安定発現細胞を作製するなどを行ない、再度リピドミクス解析を行う必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 18 件)

1. Kurauchi Y, Yoshimaru Y, Kajiwaru Y, Yamada T, Matsuda K, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: N⁺, K⁺-ATPase inhibition causes hyperactivity and impulsivity in mice via dopamine D2 receptor-mediated mechanism. *Neuroscience Research*, in press (2019), DOI: 10.1016/j.neures.2018.10.001
2. Tsutsumi R, Hori Y, Seki T, Kurauchi Y, Sato M, Oshima M, Hisatsune A, Katsuki H: Involvement of exosomes in dopaminergic neurodegeneration by microglial activation in midbrain slice cultures. *Biochemical and biophysical research communications*, 511:427-433 (2019), DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.076
3. Kinoshita K, Matsumoto K, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: A Nurr1 agonist amodiaquine attenuates inflammatory events and neurological deficits in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroimmunology*, 330:48-54 (2019), DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.02.010
4. Kurauchi Y, Haruta M, Tanaka R, Sasagawa K, Ohta J, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: Propranolol prevents cerebral blood flow changes and pain-related behaviors in migraine model mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 508:445-450 (2019), DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.173
5. Seki T, Sato M, Konno A, Hirai H, Kurauchi Y, Hisatsune A, Katsuki H: d-Cysteine promotes dendritic development in primary cultured cerebellar Purkinje cells via hydrogen sulfide production. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 93:36-47 (2018), DOI: 10.1016/j.mcn.2018.10.002

6. Seki T, Sato M, Kibe Y, Ohta T, Oshima M, Konno A, Hirai H, Kurauchi Y, Hisatsune A, Katsuki H: Lysosomal dysfunction and early glial activation are involved in the pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 21 caused by mutant transmembrane protein 240. *Neurobiology of Disease*, 120:34-50 (2018), DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.022
7. Yamakawa T, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: Endogenous Nitric Oxide Inhibits, Whereas Awakening Stimuli Increase, the Activity of a Subset of Orexin Neurons. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 41:1859-1865 (2018), DOI: 10.1248/bpb.b18-00633
8. Nakazono A, Adachi N, Takahashi H, Seki T, Hamada D, Ueyama T, Sakai N, Saito N: Pharmacological induction of heat shock proteins ameliorates toxicity of mutant PKC γ in spinocerebellar ataxia type 14. *Journal of Biological Chemistry*, 293:14758-14774 (2018), DOI: 10.1074/jbc.RA118.002913
9. Kurauchi Y, Noma K, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: Na⁺, K⁺-ATPase inhibition induces neuronal cell death in rat hippocampal slice cultures: Association with GLAST and glial cell abnormalities. *Journal of Pharmacological Sciences*, 138:167-175 (2018), DOI: 10.1016/j.jphs.2018.09.004
10. Takahashi S, Hisatsune A, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H: Polysulfide protects midbrain dopaminergic neurons from MPP⁺-induced degeneration via enhancement of glutathione biosynthesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137:47-54 (2018), DOI: 10.1016/j.jphs.2018.04.004
11. Miyahara T, Adachi N, Seki T, Hide I, Tanaka S, Saito N, Irifune M, Sakai N: Propofol induced diverse and subtype-specific translocation of PKC families. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137:20-29 (2018), DOI: 10.1016/j.jphs.2018.03.008
12. Fujita I, Nobunaga M, Seki T, Kurauchi Y, Hisatsune A, Katsuki H: Cystamine-mediated inhibition of protein disulfide isomerase triggers aggregation of misfolded orexin-A in the Golgi apparatus and prevents extracellular secretion of orexin-A. *Biochemical and biophysical research communications*, 489:164-170 (2017), DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.05.118
13. Anan J, Hijioka M, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: Cortical hemorrhage-associated neurological deficits and tissue damage in mice are ameliorated by therapeutic treatment with nicotine. *Journal of Neuroscience Research*, 95:1838-1849 (2017), DOI: 10.1002/jnr.24016
14. Hijioka M, Anan J, Ishibashi H, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Koga T, Yokomizo T, Shimizu T, Katsuki H: Inhibition of Leukotriene B4 Action Mitigates Intracerebral Hemorrhage-Associated Pathological Events in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360:399-408 (2017), DOI: 10.1124/jpet.116.238824
15. Sato M, Seki T, Konno A, Hirai H, Kurauchi Y, Hisatsune A, Katsuki H: Fluorescent-based evaluation of chaperone-mediated autophagy and microautophagy activities in cultured cells. *Genes to Cells*, 21:861-873 (2016), DOI: 10.1111/gtc.12390
16. Dulla YA, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Shudo K, Katsuki H: Regulatory mechanisms of vitamin D₃ on production of nitric oxide and pro-inflammatory cytokines in microglial BV-2 cells. *Neurochemical Research*, 41:2848-2858 (2016), DOI: 10.1007/s11064-016-2000-3
17. Takaoka Y, Takahashi M, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Shudo K, Katsuki H: Retinoic acid receptor agonist Am80 inhibits CXCL2 production from microglial BV-2 cells via attenuation of NF- κ B signaling. *International Immunopharmacology*, 38:367-376 (2016), DOI: 10.1016/j.intimp.2016.06.025
18. Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H: Na⁺, K⁺-ATPase dysfunction causes cerebrovascular endothelial cell degeneration in rat prefrontal cortex slice cultures. *Brain Research*, 1644:249-257 (2016), DOI: 10.1016/j.brainres.2016.05.025

{学会発表} (計 88 件)

1. 関 貴弘: 培養小脳プルキンエ細胞を用いた脊髄小脳失調症予防薬の効率的な探索
第 92 回日本薬理学会年会 2019 年 3 月 16 日(大阪)
2. 関 貴弘: 硫化水素産生を介した D-システインの小脳保護薬としての有用性
第 92 回日本薬理学会年会 2019 年 3 月 15 日(大阪)
3. 堀コリア、関 貴弘、他 7 名: Aromatic-turmerone 類縁体は中脳スライスカルチャーにおいてドパミンニューロンを保護する 第 92 回日本薬理学会年会 2019 年 3 月 15 日(大阪)
4. 佐藤正寛、関 貴弘、他 3 名: グルコセブレロシダーゼ阻害がシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジーに及ぼす影響 第 92 回日本薬理学会年会 2019 年 3 月 14 日(大阪)
5. Masahiro Sato, Takahiro Seki, 他 6 名: Establishment of a novel method to assess the activities of microautophagy and chaperone-mediated autophagy. ASCB/EMBO meeting 2018 2018 年 12 月 9 日(San Diego, USA)
6. 佐藤正寛、関 貴弘、他 3 名: グルコセブレロシダーゼ阻害がシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性に及ぼす影響 第 41 回日本分子生物学会年会 2018 年 11 月 29 日
7. 堀コリア、関 貴弘、他 7 名: Aromatic-turmerone 類縁体の中脳ドパミン神経保護作用
第 35 回日本薬学会九州支部大会 2018 年 11 月 17 日(福岡)

8. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: グルココルチコイドがシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性に及ぼす影響 日本レチノイド研究会 第 29 回学術集会 2018 年 10 月 28 日(熊本)
9. 大島 睦, 関 貴弘, 他 4 名: 細胞外 exosome と細胞内オートファジー活性のクロストーク 第 10 回日本 RNAi 研究会, 第 5 回日本細胞外小胞学会 2018 年 8 月 30 日(広島)
10. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: グルココルチコイドがシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性に及ぼす影響 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018 2018 年 8 月 25 日(福岡)
11. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: グルココルチコイドがシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性に及ぼす影響 生体機能と創薬シンポジウム 2018 2018 年 8 月 23 日(福岡)
12. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: グルココルチコイドがシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジーに及ぼす影響 第 41 回日本神経科学大会 2018 年 7 月 27 日(神戸)
13. 関 貴弘, 他 6 名: D-cysteine が培養小脳プルキンエ細胞の樹状突起発達に及ぼす影響 第 41 回日本神経科学大会 2018 年 7 月 27 日(神戸)
14. 太田智子, 関 貴弘, 他 5 名: 脊髄小脳失調症 21 型モデルマウスにおいて運動失調がおこるメカニズムの解明 第 41 回日本神経科学大会 2018 年 7 月 26 日(神戸)
15. Masahiro Sato, Takahiro Seki, 他 5 名: Effect of glucocorticoids on chaperone-mediated autophagy and microautophagy. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018 2018 年 7 月 5 日(京都)
16. Takahiro Seki, 他 4 名: Disturbance of intracellular lipid strage in cell models of several types of spinocerebellar ataxia. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018 2018 年 7 月 5 日(京都)
17. Tomoko Ohta, Takahiro Seki, 他 3 名: Elucidation of the how mechanism glial cells are activated by the neural model cells of spinocerebellar ataxia type 21 in a cell death-independent manner. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018 2018 年 7 月 2 日(京都)
18. 関 貴弘, 他 6 名: D-Cysteine は硫化水素産生を介して、培養小脳 Purkinje 細胞の樹状突起発達を促進する 第 133 回日本薬理学会近畿部会 2018 年 6 月 1 日(広島)
19. 関 貴弘, 他 6 名: D-cysteine が初代培養小脳 Purkinje 細胞の樹状突起発達に及ぼす影響 第 71 回日本酸化ストレス学会・第 18 回日本 NO 学会合同学術集会 2018 年 5 月 18 日(京都)
20. 関 貴弘, 他 8 名: 脊髄小脳失調症の原因となる変異 transmembrane protein 240 の小脳神経細胞への発現は神経細胞死を起こさずにグリオーシス及び運動機能障害を引き起こす 日本薬学会第 138 年会 2018 年 3 月 28 日(金沢)
21. 井寺晃子, 関 貴弘, 他 4 名: 筋萎縮性側索硬化症に関連した UBQLN2 の変異がオートファジー・リソソーム系タンパク質分解に及ぼす影響 日本薬学会第 138 年会 2018 年 3 月 28 日(金沢)
22. 太田智子, 関 貴弘, 他 3 名: 脊髄小脳失調症 21 型モデル細胞を用いた神経細胞死非依存的グリア細胞活性化のメカニズムの解明 日本薬学会第 138 年会 2018 年 3 月 26 日(金沢)
23. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: デキサメタゾンがシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジーに及ぼす影響 2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017) 2017 年 12 月 8 日(神戸)
24. 関 貴弘, 他 6 名: D Cysteine が初代培養小脳プルキンエ細胞の樹状突起発達に及ぼす影響 2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017) 2017 年 12 月 6 日(神戸)
25. 大島 睦, 関 貴弘, 他 4 名: 神経細胞由来エキソソームがミクログリア活性化に及ぼす影響 2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017) 2017 年 12 月 6 日(神戸)
26. 関 貴弘, 他 6 名: D-Cysteine が初代培養小脳 Purkinje 細胞の樹状突起発達に及ぼす影響 第 70 回日本薬理学会西南部会 2017 年 11 月 18 日(鹿児島)
27. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: デキサメタゾンがシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジーに及ぼす影響 第 47 回日本神経精神薬理学会 2017 年 9 月 28 日(札幌)
28. 堤 麗帆, 関 貴弘, 他 4 名: 薬物誘発パーキンソン病モデルにおけるドパミン神経障害への exosome の関与解明 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 2017 年 8 月 26 日(京都)
29. 堤 麗帆, 関 貴弘, 他 4 名: 薬物誘発パーキンソン病モデルにおけるドパミン神経障害への exosome の関与解明 生体機能と創薬シンポジウム 2017 2017 年 8 月 25 日(京都)
30. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: ラパマイシンは哺乳細胞におけるマイクロオートファジーを活性化する 第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 22 日(千葉)
31. 関 貴弘, 他 7 名: 脊髄小脳失調症の原因となる変異 transmembrane protein 240 は細胞内脂質代謝と小脳プルキンエ細胞の形態を調節する 第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 21 日(千葉)
32. 大島 睦, 関 貴弘, 他 4 名: 神経細胞由来エキソソームがミクログリア活性化に及ぼす影響 第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 21 日(千葉)
33. 太田智子, 関 貴弘, 他 6 名: 脊髄小脳失調症の原因となる変異 transmembrane protein 240 を小脳に発現するマウスは神経変性を伴わない早期の運動失調を示す 第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 20 日(千葉)
34. 佐藤正寛, 関 貴弘, 他 5 名: ラパマイシンは哺乳細胞におけるマイクロオートファジーを活性化する 第 90 回日本薬理学会年会 2017 年 3 月 17 日(長崎)
35. 木部友貴, 関 貴弘, 他 5 名: アデノ随伴ウイルスベクターを用いた脊髄小脳失調症 21 型モデルマウスの作製 第 90 回日本薬理学会年会 2017 年 3 月 16 日(長崎)

36. 井寺晃子、関 貴弘、他 4 名: ALS に関連した ubiquilin 2 の変異がオートファジー・リソソーム系タンパク質分解に及ぼす影響 第 90 回日本薬理学会年会 2017 年 3 月 16 日(長崎)
37. 佐藤正寛、関 貴弘、他 5 名: 新規評価法を用いたシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性を調節する化合物の評価 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 12 月 2 日(横浜)
38. 堤 麗帆、関 貴弘、他 4 名: 薬物誘発パーキンソン病モデルにおけるドパミン神経障害と exosome の関連 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 12 月 1 日(横浜)
39. 木部友貴、関 貴弘、他 5 名: アデノ随伴ウイルスベクターを用いた脊髄小脳失調症 21 型モデルマウスの作製 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日(横浜)
40. 関 貴弘、他 8 名: 脊髄小脳失調症 21 型原因タンパク質 transmembrane protein240(TMEM240)は小胞形成とオートファジー・リソソーム系の機能異常を引き起こす 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日(横浜)
41. 大島 睦、関 貴弘、他 4 名: 細胞外 exosome と細胞内オートファジー活性のクロストーク 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日(横浜)
42. 関 貴弘、他 4 名: プロテインジスルフィドイソメラーゼ阻害が視床下部オレキシン神経に及ぼす影響 第 69 回日本薬理学会西南部会 2016 年 11 月 26 日(松山)
43. 佐藤正寛、関 貴弘、他 5 名: 蛍光標識をベースとしたシャペロン介在性オートファジーとマイクロオートファジーの新規評価法確立 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016 2016 年 8 月 24 日(仙台)
44. 堤 麗帆、関 貴弘、他 4 名: パーキンソン病誘発モデルにおけるドパミン神経変性へのエキソソームの関与 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 21 日(横浜)
45. 佐藤正寛、関 貴弘、他 5 名: 初代培養神経細胞におけるマイクロオートファジーとシャペロン介在性オートファジーの可視化 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 21 日(横浜)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

※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、研究者個人に帰属されます。