

令和 4 年 4 月 18 日現在

機関番号：14202
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19H03573
研究課題名(和文) ALSに対する一本鎖治療抗体分泌型オリゴデンドロサイト前駆細胞移植治療法の開発

研究課題名(英文) A novel cell transplantation therapy for ALS using scFv-secreting OPCs

研究代表者
漆谷 真 (Urushitani, Makoto)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：60332326
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：スーパーオキシドジスムターゼ1(SOD1)の変異遺伝子は本邦の家族性ALS最大の原因である。我々は変異SOD1を特異的に認識するモノクローナル抗体D3-1の作出に成功した。ハイブリドーマ由来のscFvの作製とボルナ病ウイルスベクターへの組み込み、さらにオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)への感染によって得られる、治療scFvを分泌するOPCを変異SOD1トランスジェニックラットの髄腔に移植することで、著明な進行抑制効果と神経炎症、運動ニューロン死の抑制と変異SOD1蛋白質の除去効果を認めた。さらに炎症関連分子の発現抑制がその治療メカニズムであることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
遺伝子疾患に対する核酸治療の開発が進み、難病の治療展望に明るい光が見えてきました。我々の研究成果は変異遺伝子が作り出す蛋白質を治療標的と捉え、これまでの抗体治療の限界を細胞移植という全く異なる次元の治療法と融合させることによって、難病ALSに新しい治療の選択肢を提示しました。特に腫瘍原性や炎症を起こしにくいオリゴデンドロサイトを用いた抗体再生治療は世界初の成果です。

研究成果の概要(英文)：Genetic mutations in SOD1 are the most prevalent familial ALS cause in Japan. We designed novel regenerative immunotherapy in which scFv from D3-1 hybridoma mRNA was subcloned into a Bornavirus disease vector (BoDV) to be introduced into oligodendrocytes precursor cells (OPCs-D3-1). We generated a monoclonal antibody against misfolded SOD1, named D3-1. First, we confirmed that intrathecal infusion of full-length D3-1 antibody into H46R SOD1 transgenic rats extended the longevity. Then we injected OPC-D3-1, OPC alone, and saline as procedural control into the cisterna magna of H46R SOD1 rats. Intracisternal transplantation of OPC-D3-1 markedly slowed progression and prevented the worsening of limb functions. Moreover, we observe marked amelioration of motor neuron loss and gliosis and reduction of neuromuscular junctions. Mutant SOD1 proteins were also reduced in the spinal cords. Transcriptome analyses demonstrated the downregulation of proinflammatory molecules.

研究分野：脳神経内科

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 抗体 SOD1 移植 ウイルスベクター オリゴデンドロサイト前駆細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の 10% は家族性であるが、本邦における最大原因は superoxide dismutase 1 (SOD1) 蛋白質をコードする *SOD1* 遺伝子の突然変異で家族性 ALS の 30% 前後を占めると言われている。SOD1 遺伝子は孤発性 ALS の疾患感受性遺伝子としても注目されており、ALS の治療標的として最も注目されている分子の一つである。変異 SOD1 蛋白質はアミノ酸の置換変異を有する者が殆どであるが、それによる酵素活性の変化ではなくアミノ酸置換に基づく構造異常 (蛋白質ミスフォールディング) によって様々な細胞内外の有害なパスウェイを経て運動ニューロン変性を来すと考えられており、変異蛋白質を除去することが根治につながる治療戦略となる。

近年変異遺伝子の転写翻訳の阻止を目的とした核酸治療の開発が著しいが、SOD1 においては 200 種類以上の変異があること、現在治験が進められているトフェルセンなど、多くの創薬は野生型の SOD1 も減少させることから、長期的な安全性について懸念が残る。抗体はミスフォールド蛋白質に共通するエピトープを認識することで、野生型など清浄な構造を有する SOD1 への影響は最小限に抑えられる。しかしながら、これまで SOD1 抗体の前臨床治療における有用性は限られており、その原因の一つとして病巣へのドラッグデリバリーや抗体の治療効果を促進する環境因子の影響が示唆されてきた。致死性の神経難病である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者やモデルマウスにおいて、オリゴデンドロサイト (OLG) の成熟化と乳酸トランスポーターの発現低下による運動ニューロンへのエネルギー供与不全が明らかとなり、ALS の主要病態の一つとして注目されている。そこで我々は、病巣における OLG のターンオーバーやあるとすれば、OLG の前駆細胞であるオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) は病巣に速やかに置き換わる可能性があり、OPC の移植が治療法として考えられるが、非細胞自律性の病態が障害となる可能性があり、その要素として細胞外の変異 SOD1 の可能性を我々は提示している (Urushitani 2006)。

つまり変異 SOD1 に対する抗体治療にはドラッグデリバリーの問題が、OPC の移植治療には変異 SOD1 を含む細胞外因子の問題が想定され、その両者を克服治療が待たれる状況にある。

2. 研究の目的

本研究は、ALS 病態における OLG の分子病態の解明と OPC 移植治療法の確立、さらに細胞移植治療の壁として常に問題となる ALS 関連蛋白質の細胞間伝搬を「特異的一本鎖抗体を分泌する OPC の移植」によって阻止するというあらたな治療パラダイムの構築を目指すものである。

3. 研究の方法

(1) 変異 SOD1 特異的に認識モノクローナル抗体由来 scFv のボルナ病ウイルス (BoDV) ベクター構築増殖能を欠如させたボルナウイルスベクターを作製するために、pCAG-BoDV P/M-scFvD3-1 GFP or pCAG-BoDV P/M-GFP ベクターゲノムプラスミドとヘルパープラスミドを HEK293T 細胞に動員し、遺伝子導入し、ピューロマイシン耐性遺伝子を有する細胞を選択した。細胞を回収し、超音波破碎の後超遠心分離によってウイルスを精製した。

(2) ラット新生仔脳由来 OPC 初代培養と BoDV ベクターの感染による D3-1 分泌 OPC の作製
上記 (1) で作製した D3-1 scFv の発現と感染細胞からの分泌は、下記ラット新生仔脳由来 OPC に感染させ、培養培地中の抗体の確認と、抗体活性については免疫沈降法とウェスタンブロット法によって確認した。

(3) H46R SOD1 トランスジェニックラットへの OPC 移植治療と、ラットの表現型解析
H46R Tg ラットの発症時期に GFP Tg ラット由来の OPC, D3-1 抗体由来 scFv を発現するボルナウイルスベクターを感染させた野生型ラット由来の OPC を、生後 19 週目の発症直前の H46R SOD1 ラットの大槽からハミルトンシリンジを用いて 1 分間で投与した。体重減少や後肢開脚反射、握力などの症状バッテリーで評価し、進行抑制、寿命延長効果を評価した。

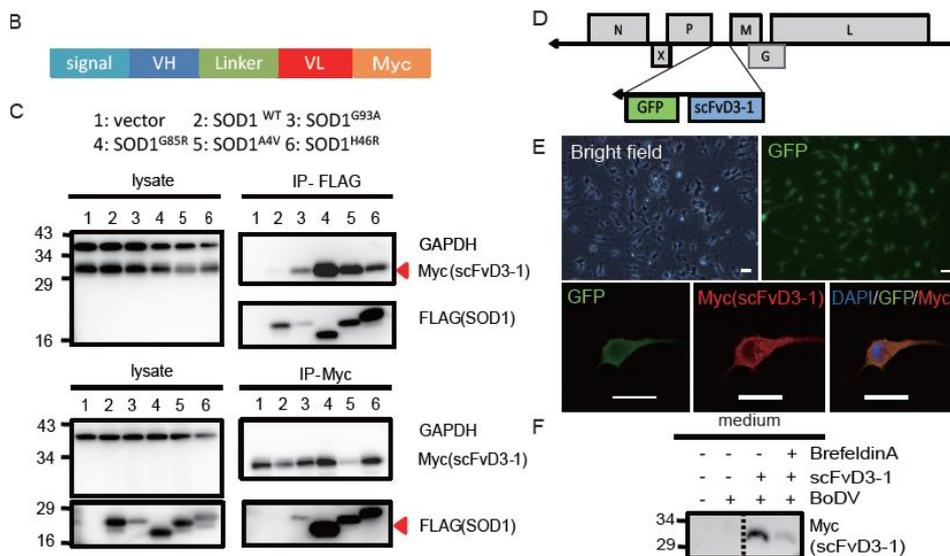
(4) ラット免疫組織化学解析とウェスタンブロットング
治療したラットを安楽死させ、脳幹と腰髄を採取した。神経炎症への影響を GFAP, Mac2, Iba1 の免疫染色にて、運動ニューロン死に対する保護効果については NeuN 染色による運動ニューロン計数と -bungarotoxin と synaptophysin の共染色を用いた神経筋接合部 (NMJ) 解析によって行う。脊髄組織中の変異 SOD1 の定量は脊髄組織ライセートを作製し界面活性剤溶性、不溶性分画の SOD1 量を Western blotting で解析した。

(5) ラット脊髄 cDNA マイクロアレイ解析
移植脊髄を採取し oligodT とランダムプライマーを用いて mRNA を採取し、cDNA マイクロアレイ

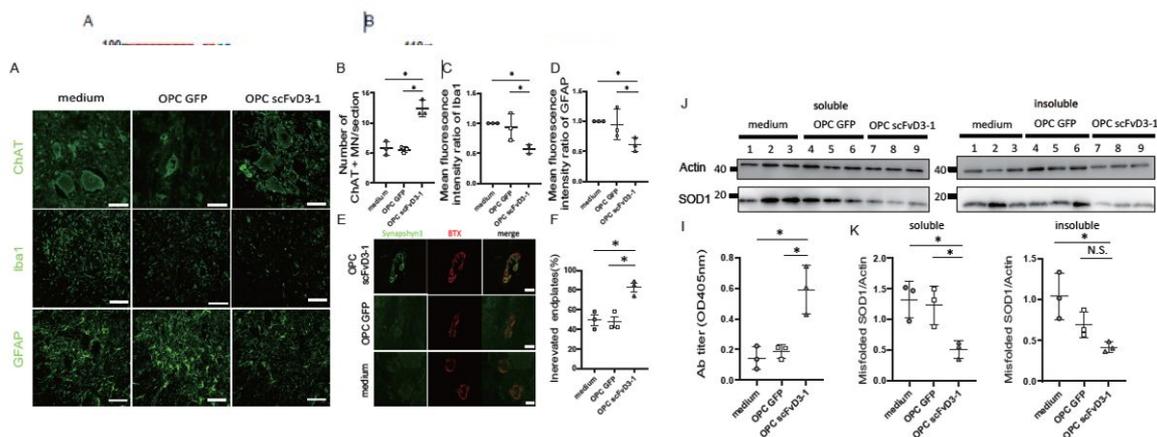
を行い、抽出分子について Gene ontology の解析と、一部分子については脊髄組織の c DNA からリアルタイム PCR 解析を行い定量化した。

4. 研究成果

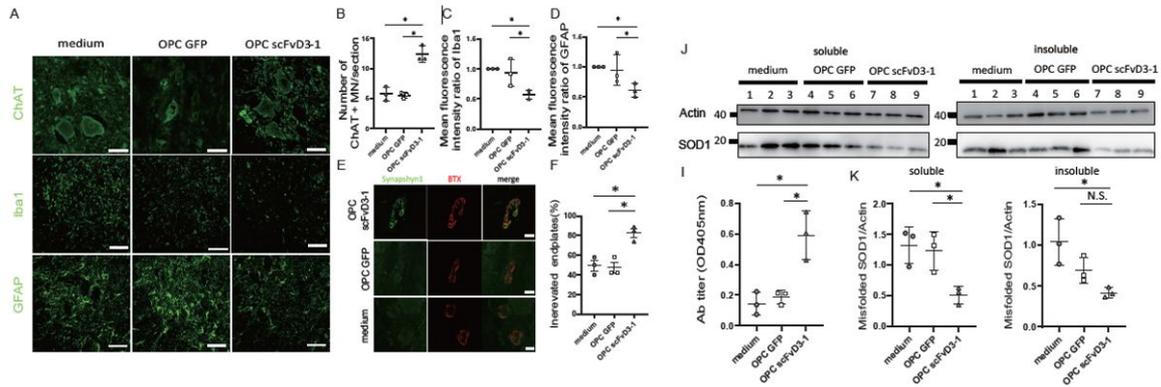
(1) ミスフォールド SOD1 特に認識モノクローナル抗体 D3-1 由来の scFv を発現するボルナウイルス (BoDV) ベクターの構築と、OPC への感染による scFv 分泌 OPC の作製に成功した。内在性の分泌シグナルを付与することで培養培地中に分泌され (B)、小胞体からゴルジ体への細胞内移送を抑制する BrefeldinA の投与によって培地中から消失したことから、scFv が古典型経路を通じて細胞外に分泌されることが示された (E, F)。また scFv (Myc) タグと野生型、4 種類の ALS 関連変異 SOD1 (FLAG タグ) を共発現させた細胞ライセートを、FLAG 抗体あるいは Myc 抗体で免疫沈降し、さらに各々 Myc 抗体と FLAG 抗体で Western blotting を行ったところ、変異 SOD1 と D3-1scFv の共沈降のみが確認され、D3-1 はミスフォールド SOD1 蛋白質を特異的に認識する抗体であることが確認された (C)。



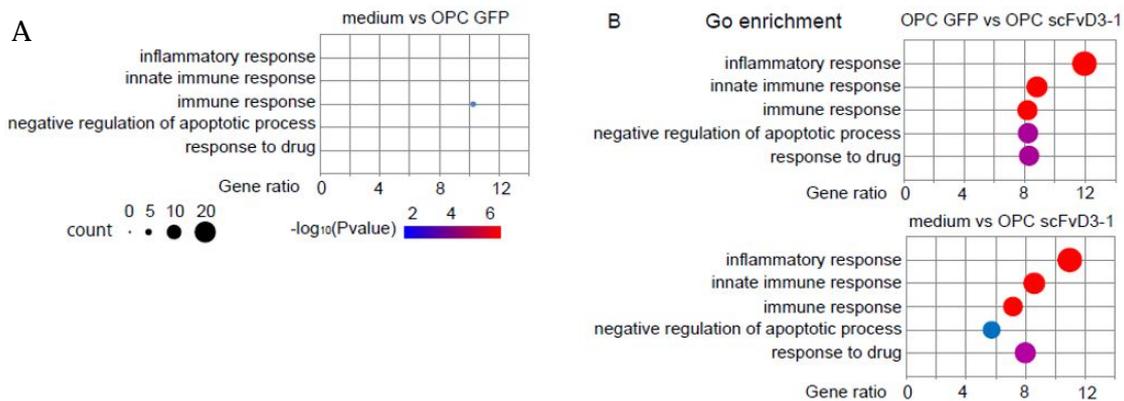
(2) D3-1 scFv 型 OPC の移植による H46R 型 SOD1 トランスジェニックラットの髄腔内移植によって、著明な寿命延長効果を認め、それらは OPC 移植単独に比しより有効であった (A)。さらに体重減少 (B)、下肢筋力 (C)、握力 (D)、下肢伸展反射 (E) のいずれにおいても、生理食塩水対照群、OPC 単独移植群に比べ有意な改善効果を示した。



3) 25 週齢、治療継続中ラット脊髄の免疫組織学検索を行った。ChAT 染色による運動ニューロン、Iba1 抗体によるミクログリア、GFAP によるアストロサイトの傾向定量によって D3-1 scFv 型 OPC は運動ニューロン減少、ミクログリア、アストロサイトの活性化のいずれにおいても最も高い抑制効果を示した (A-D)。さらにブンガロトキシンスナプトフィジンの共染色による神経筋接合部の評価においても D3-1scFv 型 OPC は有意な減少抑制効果を示した (F)。脊髄ライセートの Western blotting 解析では、不溶性と陽性 SOD1 の有意な除去効果が得られた (J, I, K)。



(4) 25 週齢のラット脊髄より mRNA を回収し cDNA マイクロアレイ解析を行ったところ、D3-1scFv 型 OPC は神経免疫、炎症反応関連分子の発現を著明に抑制した (A, B)



以上の通り、本研究を通じて OPC 移植と治療抗体の再生免疫ハイブリッドの開発に成功した。今後臨床応用に向けて、ヒト iPS を用いた OPC の誘導と適切な前臨床試験のモデルの確立によって臨床応用を目指す。これらの成果は現在国際学術誌に投稿し現在査読中である (2022 年 4 月現在)

< 引用文献 >

1. 漆谷 真. ALS に対する創薬ストラテジーと開発現状. Medical Science Digest. ニューサイエンス社, 2022
2. 漆谷 真. ALS に対する抗体療法開発の現状. 実験医学 39, 186, 2021
3. 和田英貴, 漆谷 真. ALS における免疫治療. 難病とケア 27(4): 23-26, 2021
4. 漆谷 真. 筋萎縮性側索硬化症. 特集 難病研究の進歩. 生体の科学 .71(5):2 4, 2020
5. 引網亮太, 南山素三雄, 漆谷 真. 筋萎縮性側索硬化症 - プロテノパチーの観点から. 医学のあゆみ. 273(1): 44-49, 2020
6. 漆谷 真. 筋萎縮性側索硬化症. 特集「難病研究の進歩」 生体の科学, 71, 2-4, 2020
7. 漆谷 真. 神経難病治療のニューホライズン「神経難病の治療開発 update」BIO Clinica, 35, 4-5, 2020
8. 漆谷 真. 筋萎縮性側索硬化症に対する創薬開発の現状と展望「神経難病をクスリで治す」 BRAIN and NERVE. 71 (1) 13-23, 2019
9. 漆谷 真, 玉木 良高, 引網 亮太, 南山 素三雄. ALS における免疫療法開発の現状と展望. 特集「ALS2019」 BRAIN and NERVE. 71 (11): 1289-1301, 2019.

知財・特許出願

1) 発明の名称: 筋萎縮性側索硬化症の原因となる変異型 SOD1 タンパク質に結合性を有する抗体及び抗体断片

発明者: 漆谷 真, 守村敏史, 南山素三雄, 出願人: 滋賀医科大学, 出願日: 令和 3 年 9 月 2 日
出願国: 日本、出願番号: 特願 2021-143179

2) 発明の名称: ボルナウイルスベクターを利用した医薬組成物

発明者: 朝長敬造, 漆谷 真, 南山素三雄, 出願人: 京都大学, 滋賀医科大学, 出願日: 令和 3 年 9 月 2 日, 出願国: 日本
出願番号: 特願 2021-143184

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sonoda Yuma, Yoshida Nao, Kawami Kazunori, Kitamura Akihiro, Ogawa Nobuhiro, Yamakawa Isamu, Kim Hyoh, Sanada Mitsuru, Imai Shinji, Urushitani Makoto	4. 巻 64
2. 論文標題 Short-Term Effect of Intensive Speech Therapy on Dysarthria in Patients With Sporadic Spinocerebellar Degeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Speech, Language, and Hearing Research	6. 最初と最後の頁 725 ~ 733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1044/2020_JSLHR-20-00259	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 Asada-Utsugi M., Uemura K., Kubota M., Noda Y., Tashiro Y., Uemura T. M., Yamakado H., Urushitani M., Takahashi R., Hattori S., Miyakawa T., Ageta-Ishihara N., Kobayashi K., Kinoshita M., Kinoshita A.	4. 巻 14
2. 論文標題 Mice with cleavage-resistant N-cadherin exhibit synapse anomaly in the hippocampus and outperformance in spatial learning tasks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 23-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00738-1	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 Sonoda Yuma, Yamanaka Yuya, Sawano Shinichiro, Komada Ryo, Kugo Masato, Kitamura Akihiro, Ogawa Nobuhiro, Yamakawa Isamu, Kim Hyoh, Sanada Mitsuru, Imai Shinji, Urushitani Makoto	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Amelioration of motor and nonmotor symptoms in cortical cerebellar atrophy and multiple system atrophy-cerebellar type by inpatient rehabilitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Rehabilitation Research	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MRR.0000000000000455	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 Nakamura Ryutaro, Kitamura Akihiro, Tsukamoto Takahito, Otowa Yuhei, Okamoto Naoki, Ogawa Nobuhiro, Yamakawa Isamu, Kim Hyoh, Sanada Mitsuru, Urushitani Makoto	4. 巻 0
2. 論文標題 Spinal Muscular Atrophy Type 3 Showing a Specific Pattern of Selective Vulnerability on Muscle Ultrasound	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6396-20	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 Nakata Kohei, Namiki Mariko, Kobatake Yui, Nishida Hidetaka, Sakai Hiroki, Yamato Osamu, Urushitani Makoto, Maeda Sadatoshi, Kamishina Hiroaki	4. 巻 135
2. 論文標題 Up-regulated spinal microRNAs induce aggregation of superoxide dismutase 1 protein in canine degenerative myelopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 479 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rvsc.2020.11.018	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 Nakamura Ryutaro, Kitamura Akihiro, Tsukamoto Takahito, Tamura Ryota, Ogawa Nobuhiro, Yamakawa Isamu, Kim Hyoh, Kawai Michihiro, Sanada Mitsuru, Urushitani Makoto	4. 巻 0
2. 論文標題 The Effect of Intravenous Methylprednisolone on Recurrent Exacerbation in Hematologic Malignancy-associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5917-20	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 Kawamoto Yasuhiro, Ayaki Takashi, Urushitani Makoto, Ito Hidefumi, Takahashi Ryosuke	4. 巻 415
2. 論文標題 Accumulation of HAX-1 and PARL in brainstem- and cortical-type Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116928 ~ 116928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116928	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 Kobashi Shuhei, Terashima Tomoya, Katagi Miwako, Nakae Yuki, Okano Junko, Suzuki Yoshihisa, Urushitani Makoto, Kojima Hideto	4. 巻 28
2. 論文標題 Transplantation of M2-Deviated Microglia Promotes Recovery of Motor Function after Spinal Cord Injury in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 254 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2019.09.004	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 引網 亮太, 南山 素三雄, 漆谷 真	4. 巻 273
2. 論文標題 筋萎縮性側索硬化症 プロテノパチーの観点から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 44-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 漆谷 真	4. 巻 61
2. 論文標題 筋萎縮性側索硬化症における創薬開発の現状と展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Takashi Ayaki, Kenya Murata, Kanazawa Nobuo, Akinori Uruha, Koichiro Ohmura, Kazuma Sugie, Shimpei Kasagi, Fangzhou Li, Megumi Mori, Nakajima Ran, Sasai Tsuneo, Nishino Ichizo, Satoshi Ueno, Makoto Urushitani, Fukumi Furukawa, Ito Hidefumi, Takahashi Ryosuke	4. 巻 0
2. 論文標題 Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12614	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 Shimizu Junji, Tabata Takahisa, Tsujita Yasuyuki, Yamane Tetsunobu, Yamamoto Yutaka, Tsukamoto Takahito, Ogawa Nobuhiro, Kim Hyou, Urushitani Makoto, Eguchi Yutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Propofol infusion syndrome complicated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.473	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 Minamiyama Sumio, Ueda Sakiho, Nakashima Ran, Yamakado Hodaka, Sakato Yusuke, Yamashita Hirofumi, Sawamoto Nobukatsu, Fujimoto Ryota, Nishino Ichizo, Urushitani Makoto, Mimori Tsuneyo, Takahashi Ryosuke	4. 巻 61
2. 論文標題 Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti mitochondrial antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 81 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26731	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 Kobashi Shuhei, Terashima Tomoya, Katagi Miwako, Nakae Yuki, Okano Junko, Suzuki Yoshihisa, Urushitani Makoto, Kojima Hideto	4. 巻 28
2. 論文標題 Transplantation of M2-Deviated Microglia Promotes Recovery of Motor Function after Spinal Cord Injury in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 254 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2019.09.004	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 玉木 良高, 漆谷 真	4. 巻 90
2. 論文標題 運動ニューロン疾患の抗体を用いた治療開発の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 137-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 漆谷 真, 玉木 良高, 引網 亮太, 南山 素三雄	4. 巻 7
2. 論文標題 ALSにおける免疫療法開発の現状と展望. 特集「ALS2019」	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1289-1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 漆谷 真	4. 巻 7
2. 論文標題 筋萎縮性側索硬化症に対する創薬開発の現状と展望「神経難病をクスリで治す」.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 13-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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11件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 漆谷 真
2. 発表標題 ALSの病原蛋白質に対する抗体治療戦略
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小橋修平、寺島智也、柏木駿也、櫻 美和子、中江由希、小嶋秀人、漆谷 真
2. 発表標題 Therapeutic effects of bone marrow-derived neuroprotective microglia in ALS model mice
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 Minamiyama S, Sakai M, Yamaguchi Y, Hikiami R, Tamaki Y, Shodai A, Maki T, Tomonaga K, Takahashi R, Urushitani M
2. 発表標題 novel cell transplantation therapy for familial ALS using oligodendrocyte precursor cells expressing scFv recognizing misfolded SOD1
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minamiyama S, Sakai M, Yamaguchi Y, Hikiami R, Tamaki Y, Shodai A, Makino A, Maki T, Tomonaga K, Takahashi R, Urushitani M
2. 発表標題 novel cell transplantation therapy for familial ALS using oligodendrocyte precursor cells expressing scFv specific for misfolded SOD1
3. 学会等名 30th International Symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikiami R, Minamiyama S, Asada M, Wada H, Shodai A, Morimura S, Ayaki T, Takahashi R, Urushitani M
2. 発表標題 Sequestration of RNA helicase DHX30 from mitochondrion is linked to mitochondrial dysfunction in ALS-FUS
3. 学会等名 30th International Symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Terashima T, Kobashi S, Watanabe Y, Nakanishi M, Honda N, Katagi M, Nakae Y, Ohashi N, Urushitani M, Kojima H
2. 発表標題 Combined bone marrow transplantation therapy of MNCs and growth factor expressing-MSCs for ALS
3. 学会等名 30th International Symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Urushitani
2. 発表標題 Elimination of TDP-43 inclusions linked to amyotrophic lateral sclerosis by a misfolding-specific intrabody.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society The 62nd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 漆谷 真
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症に対する免疫療法
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 漆谷 真
2. 発表標題 ALS病原蛋白質の局在に基づく抗体医療戦略
3. 学会等名 第 37 回日本神経治療学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 漆谷 真
2. 発表標題 ALS治療の近未来展望
3. 学会等名 第46回日本脳科学会 基調講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 漆谷 真
2. 発表標題 ALS免疫療法の新展開
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 教育講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 永井 良三	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の診断指針 デスク判 第8版	

1. 著者名 福井 次矢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の治療指針 2020年版 [デスク判]	

1. 著者名 福井 次矢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2015
3. 書名 今日の治療指針 2020年版 [デスク判]	

1. 著者名 永井 良三	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 不明
3. 書名 今日の診断指針 デスク判 第8版	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 異常TDP-43を分解除去する抗体断片	発明者 漆谷真、玉木良高	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02019/177138	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 筋萎縮性側索硬化症の原因となる変異型SOD1タンパク質に結合性を有する抗体及び抗体断片	発明者 漆谷 真、守村敏史、南山素三雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-143179	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ボルナウイルスベクターを利用した医薬組成物	発明者 朝長敬造、漆谷真、南山素三雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-143184	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	朝長 啓造 (Tomonaga Keizo) (10301920)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授 (14301)	

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