

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22110005

研究課題名（和文）運動ニューロン疾患におけるニューロサーキット変性の病態解明と治療法開発

研究課題名（英文）Elucidation of molecular pathogenesis in motor neurocircuit degeneration and development of therapy for motor neuron diseases

研究代表者

勝野 雅央（Katsuno, Masahisa）

名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：50402566

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 77,600,000 円

研究成果の概要（和文）：成人発症の運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症および球脊髄性筋萎縮症とに共通するニューロサーキットの分子機構について、細胞・マウスモデルを用いて解析した。その結果、HSF-1, TGF-beta, CGRP1, PPARgammaなどが両者に共通する分子であり、これらの分子の機構異常が運動ニューロン変性に寄与すること、およびその是正により運動ニューロン変性が軽減されることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We investigated the pathomechanism for adult-onset motor neuron diseases: amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), and identified HSF-1, TGF-beta, CGRP1, and PPARgamma, as common pathogenic molecules for these disorders. We also clarified that compounds that restore the function of these molecules ameliorate motor neuron degeneration in animal models of ALS and SBA.

研究分野：神経内科学

キーワード：神経変性疾患 運動ニューロン 筋萎縮性側索硬化症 球脊髄性筋萎縮症 骨格筋

1. 研究開始当初の背景

運動ニューロン疾患は上位運動ニューロンおよび下位運動ニューロンのいずれかあるいは両方が障害される神経変性疾患であり、全身の筋力低下・筋萎縮が進行し運動機能が失われるとともに、呼吸筋麻痺による呼吸不全や誤嚥による呼吸器感染を合併する。成人発症の運動ニューロン疾患の大多数は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) であるが、いずれも根本治療法はなく、致命的な経過をたどる。研究代表者らは SBMA を対象とし、モデルマウスの解析から推定される分子病態に基づき男性ホルモン低下療法の臨床試験を実施し、神経変性疾患の分野では先駆けとなるトランスレーショナルリサーチを進めてきた。また、運動ニューロン変性の病態に細胞内輸送に関わるモーター蛋白質 dynactin 1 の発現低下や TDP-43 の機能低下が関与していることを明らかにしてきた。しかし、神経細胞機能障害から細胞死に至る分子機構は依然として不明な点が多く、SBMA や ALS においてなぜ運動ニューロンが選択的に障害を受けるとについては明確な回答が得られていない。そこで、SBMA と ALS に共通する病態を分子レベルで解明することができれば、運動ニューロンの選択的障害の分子機構を理解し、治療法の開発を進めることができると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、SBMA と ALS における運動ニューロン変性の病態について、両疾患に共通する分子メカニズムを明らかにした上で、ニューロサーキットの機能回復を目的とした分子標的治療法を開発する。まず SBMA の培養細胞・動物モデルおよび患者剖検組織などを用い分子シグナル異常に関わる分子機構を明らかにし、シグナルの下流の遺伝子発現などを解析する。同様の検討を ALS に対しても行い、両疾患におけるシグナル異常の共通点と差異を明らかにする。さらに、分子シグナルの異常と転写障害・細胞内輸送障害・細胞周期異常などの病態との関係についても解析し、運動ニューロン変性を誘導する分子を同定する。こうした病態関連分子の発現を遺伝学的に調整することで病態に変化が生じるか否かを検討した上で、シグナルを是正する低分子化合物をスクリーニングし、動物モデルを用いた安全性・有効性の評価を行い、探索的臨床試験への展開へと繋げる。

3. 研究の方法

SBMA の細胞・マウスモデルにおいて、細胞周期調節に関与する分子の発現レベル・分布を解析し、発現レベルの変化を同定する。次に、初代培養ニューロンに強制的に支部なる

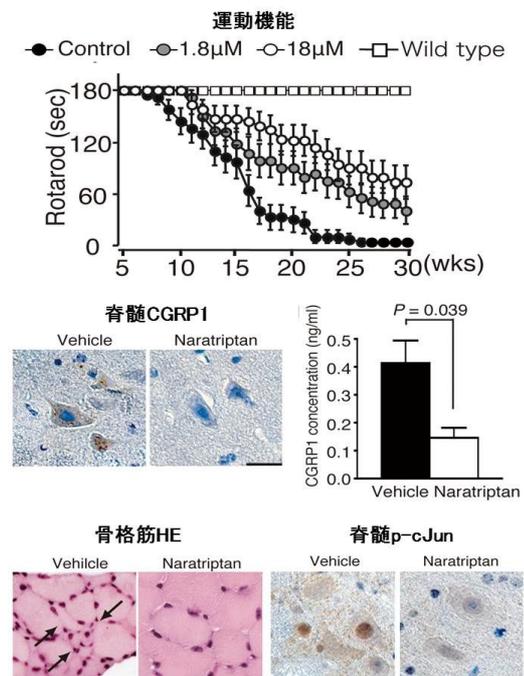
異常を誘導し、細胞活性の測定・細胞形態の観察および遺伝子発現解析を行い、ニューロン変性の制御分子を同定する。また、SBMA モデルマウス脊髄を用い、発症前から発現が変化している遺伝子をマイクロアレイ解析により同定する。同定された分子に作用する低分子化合物を同定し、それを SBMA モデルマウスに投与した際の効果を解析する。

4. 研究成果

(1) SBMA における CGRP1-JNK シグナルの異常を標的とした治療法開発

SBMA モデルマウスの脊髄から抽出した mRNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、発症前から発現が亢進する遺伝子として同定した calcitonin/calcitonin-related polypeptide (CGRP1) が SH-SY5Y 細胞で過剰発現すると細胞死を誘導すること、および CGRP1 のノックダウンや薬物的阻害により SBMA の原因蛋白質である変異アンドロゲン受容体の毒性を抑制することを明らかにした。その分子機序として、CGRP1 が c-Jun のリン酸化を介して JNK シグナルを活性化すること、および変異アンドロゲン受容体の細胞毒性が JNK 阻害剤によって抑制されることが示された。さらに、natriptan などのセロトニン受容体アゴニストが CGRP1 のプロモーター活性を抑制し、培養細胞およびマウス脊髄の双方において蛋白質レベルで CGRP1 の発現量を低下させ、SBMA モデルマウスの運動機能および病理所見を改善することを明らかにした (図1)(Minamiyama et al., *Nat Med.* 2012)。

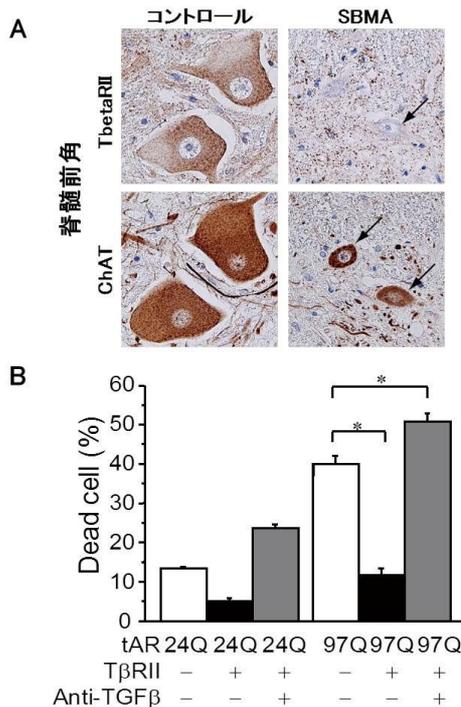
図1. NaratriptanのSBMAマウスへの投与



(2) SBMA における TGF-beta シグナル異常と細胞周期異常を標的とした治療法開発

ポリグルタミン病に共通する分子メカニズムとしてヒストンアセチル化障害に起因する転写障害が注目されている。ヒストンのアセチル化によって最も影響を受けやすい遺伝子群として TGF-beta シグナル関連分子が知られている。SBMA モデルマウス脊髄および培養細胞モデルにおいて TGF-beta 関連遺伝子の発現を解析したところ、変異 AR が TGF-beta 受容体である Tbeta RII の転写を抑制し (図 2A) TGF-beta シグナルを阻害すること (図 2B) を明らかにした (Katsuno et al., *J Neurosci.* 2010)。TGF-beta シグナルは細胞周期を抑制する作用を有していることから AR-97Q マウスにおける細胞周期について解析した結果、脊髄運動ニューロンでは p21 や p15 などの発現が低下し、細胞周期の G1/S 期マーカーであるリン酸化 Rb やサイクリン D1 および M 期マーカーである PCNA の発現が増加し、E2F1 の核内集積が亢進していた。SBMA マウスの運動ニューロンでは BrdU の取り込みが認められたが、非病変部である小脳のプルキンエ細胞では異常な取り込みは認められなかったことなどから、SBMA における運動ニューロン変性過程には、TGF-beta シグナルの破綻による細胞周期の異常が寄与していると考えられた。

図2. SBMAにおけるTGF-betaシグナル異常

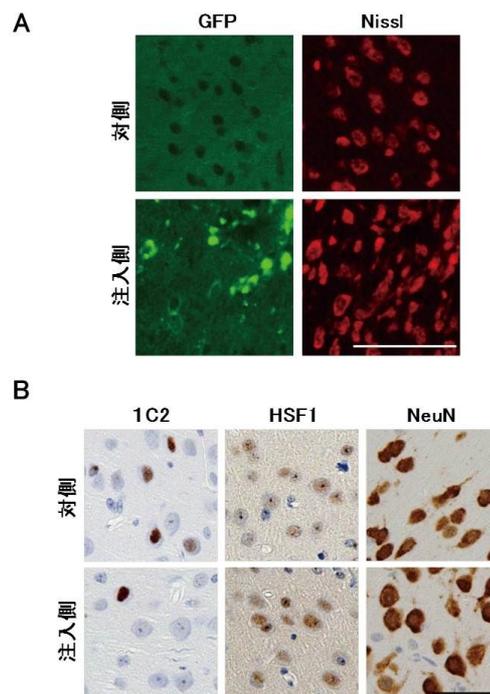


(3) HSF-1 によるポリグルタミン病の病態抑制

AR-97Q マウスでは、Hsp70 の発現制御分子のうち Heat shock factor-1 (Hsf-1) の発現量の少ない組織に変異 AR が集積しやすい傾向が認められた。例えば、中枢神経系において

Hsf-1 が核に高発現している小脳プルキンエ細胞などでは変異 AR の集積は乏しく、Hsf-1 の核内発現が少ない脊髄運動ニューロンなどでは変異 AR の集積が高頻度にみられた。一般臓器においても Hsf-1 が核に多く発現している肝臓や下垂体などには進行期になっても変異 AR の集積はみられず、Hsf-1 の核内発現が弱い膵臓などには変異 AR の集積を多数認めた。SBMA 患者の剖検組織を用いた解析においても、同様の傾向が認められた。次に Hsf-1 をヘテロで欠損させた AR-97Q マウスを作成し、その病変分布を解析したところ、AR-97Q に比べて AR-97Q・Hsf-1^{+/-} では、本来変異 AR が全く集積しない肝臓や下垂体などにも核内への変異 AR 集積が観察され、肝機能障害もみられた。また、中枢神経系でも Hsf-1 欠損による Hsp70 の発現低下に伴い、大脳皮質や小脳プルキンエ細胞、脊髄運動ニューロンなどで変異 AR の集積が増加し、ニューロンサイズの縮小やグリオーシスの増悪などの病理学的変化と、生存期間短縮、筋力低下など表現型の増悪が認められた。次にレンチウイルスベクターを用いてヒト HSF-1 を AR-97Q マウス的大脑に過剰発現させたところ、HSF-1 が発現した部位では変異 AR の核内集積が抑制され、ニューロンサイズの改善が認められた。(図 3A, B) (Kondo et al., *Nat Commun.* 2013)。

図3. HSF1によるSBMAの病態抑制

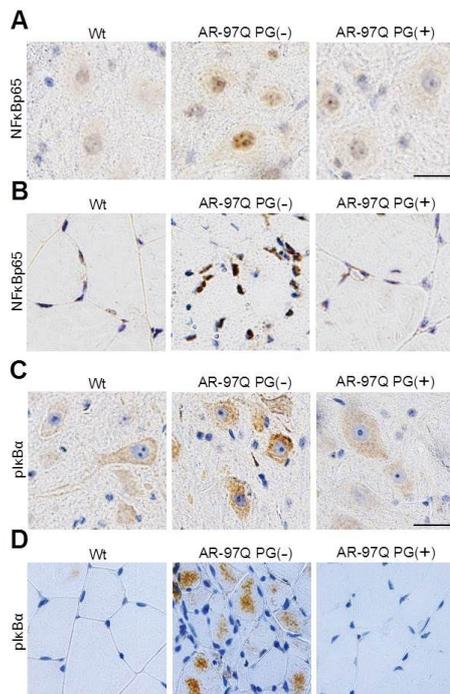


(4) PPARgamma アゴニストによるポリグルタミン病の治療法開発

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) アゴニストである pioglitazone (PG) を AR-97Q マウス発症前 (6 週齢) から粉末飼料に混和して ad

libitum に経口投与したところ、AR-97Q マウスの病態進行は、体重、Rotarod、握力、生存率の全てのパラメーターにおいて PG 投与により有意に改善した。さらに、神経症状発症後（8 週齢）に治療を開始した場合の効果も検討したところ、6 週齢からの治療開始よりは効果が弱かったものの、PG 投与により有意な運動機能・寿命の改善をみとめた。病理学的には、脊髄と骨格筋における変異 AR の核内集積は治療前後で変化がなかったものの、運動ニューロンと骨格筋の萎縮改善、アストログリア増生の抑制をみとめた。さらにウエスタンブロット・免疫組織化学等の手法を用いて解析したところ、SBMA モデルマウスでは野生型マウスと比較して、ミトコンドリア機能の低下、酸化ストレスの上昇、運動ニューロンや骨格筋における NFκB シグナルの活性化（図 4）グリア細胞機能の変化がみとめられたが、これらの分子変化は PG 投与により改善した。SBMA マウスモデルの脊髄と骨格筋において、酸化ストレスや NFκB シグナルの活性化において類似した分子学的変化をみとめたことから、神経のみならず骨格筋も重要な治療の対象であることが示された（Iida et al., *Hum Mol Genet.* 2015）。

図4. SBMAマウスにおけるNFκBシグナル異常

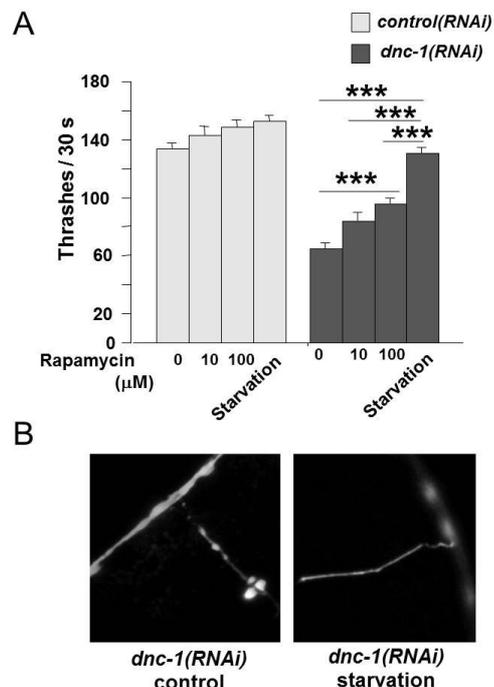


(5) 逆行性軸索輸送障害による運動ニューロン変性の機序解明

これまでの検討において SBMA モデルマウスの運動ニューロンでは逆行性軸索輸送のモーター蛋白質である dynactin-1 の発現が低下し、それに伴う逆行性軸索輸送の障害が運動ニューロン変性に寄与していることが明らかとなっている（Katsuno et al., *J Neurosci.* 2006）。Dynactin-1 が SBMA と ALS

に共通する病態関連分子であるか否かを明らかにするため、患者剖検組織を用いて解析したところ、孤発性 ALS 患者の脊髄前角細胞では dynactin-1 の発現レベルが低下していることが明らかとなった。そこで、孤発性 ALS の病態を反映する動物モデルとしてコリン作動性ニューロン（運動ニューロン）特異的に dnc-1 (dynactin-1 の線虫相同体) の発現を抑えるベクターを用い、dnc-1 ノックダウン線虫を作成したところ、著明な運動機能障害を呈し、孤発性 ALS 患者に早期より見られる運動ニューロンの軸索の変性（軸索腫大）を認め、オートファゴソムの異常蓄積が認められた。その分子基盤として、dnc-1 ノックダウン線虫ではオートファゴソムの軸索輸送の著明な低下が認められ、飢餓により著明な表現型の改善がみられることを明らかにした（図 5A, B）。飢餓ではチュープリンのアセチル化が促進され、オートファゴソムの逆行性軸索輸送が活性化されることから、チュープリンのアセチル化は運動ニューロン疾患の新たな治療ターゲットとなることが示された（Ikenaka et al., *Plos One* 2013）。

図5. Rapamycinによるdnc-1 KD線虫の運動機能改善



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 22 件) 全て査読あり

- Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, Adachi H, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Ikenaka K, Watanabe H, Yamamoto M, Kishida K, Sobue G. (2015) Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet.* 24: 314-329.

2. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, Sobue G. (2014) Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 71: 172-179.
3. Chua JP, Reddy SL, Merry DE, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Robins DM, Lieberman AP. (2014) Transcriptional activation of TFEB/ZKSCAN3 target genes underlies enhanced autophagy in spinobulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 23: 1376-1386.
4. Tohnai G, Adachi H, Katsuno M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Qiang Q, Ding Y, Watanabe H, Yamamoto M, Ohtsuka K, Sobue G (2014) Paeoniflorin eliminates a mutant AR via NF-YA-dependent proteolysis in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 23: 3552-3565.
5. Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Yamamoto M, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. (2014) Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 82, 1813-1821.
6. Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, Fujioka Y, Udagawa T, Masuda A, Ohno K, Katsuno M, Sobue G. (2013) The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons. *FEBS Open Bio.* 4: 1-10.
7. Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, Iguchi Y, Udagawa T, Watanabe H, Katsuno M, Ohno K, Sobue G. (2013) FUS-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD. *Sci Rep.* 3: 2388.
8. Takagi S, Iguchi Y, Katsuno M, Ishigaki S, Ikenaka K, Fujioka Y, Honda D, Niwa J, Tanaka F, Watanabe H, Adachi H, Sobue G. (2013) RNP2 of RNA recognition motif 1 plays a central role in the aberrant modification of TDP-43. *PLoS One* 8: e66966.
9. Doi H, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Qiang Q, Tanaka F, Yanagawa T, Warabi E, Ishii T, Sobue G. (2013) p62/SQSTM1 differentially removes the toxic mutant androgen receptor via autophagy and inclusion formation in a spinal and bulbar muscular atrophy mouse model. *J Neurosci.* 33: 7710-7727.
10. Iguchi Y, Katsuno M, Niwa JI, Takagi S, Ishigaki S, Ikenaka K, Kawai K, Watanabe H, Yamanaka K, Takahashi R, Misawa H, Sasaki S, Tanaka F, Sobue G. (2013) Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration. *Brain* 136: 1371-1382.
11. Suga N, Katsuno M, Koike H, Banno H, Suzuki K, Hashizume A, Mano T, Iijima M, Kawagashira Y, Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. (2014) Schwann cell involvement in the peripheral neuropathy of spinocerebellar ataxia type 3. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 40: 628-639.
12. Ikenaka K, Kawai K, Katsuno M, Huang Z, Jiang YM, Iguchi Y, Kobayashi K, Kimata T, Waza M, Tanaka F, Mori I, Sobue G. (2013) dnc-1/dynactin 1 knockdown disrupts transport of autophagosomes and induces motor neuron degeneration. *PLoS One* 8: e54511.
13. Fujita K, Nakamura Y, Oka T, Ito H, Tamura T, Tagawa K, Sasabe T, Katsuta A, Motoki K, Shiwaku H, Sone M, Yoshida C, Katsuno M, Eishi Y, Murata M, Taylor JP, Wanker EE, Kono K, Tashiro S, Sobue G, La Spada AR, Okazawa H. (2013) A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases. *Nat Commun.* 4: 1816.
14. Katsumata R, Ishigaki S, Katsuno M, Kawai K, Sone J, Huang Z, Adachi H, Tanaka F, Urano F, Sobue G. (2012) c-Abl inhibition delays motor neuron degeneration in the G93A mouse, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 7: e46185.
15. Sahashi K, Hua Y, Ling KK, Hung G, Rigo F, Horev G, Katsuno M, Sobue G, Ko CP, Bennett CF, Krainer AR. (2012) TSUNAMI: an antisense method to phenocopy splicing-associated diseases in animals. *Genes Dev.* 26: 1874-84.
16. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, Sobue G. (2012) Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract. *Nat Med.* 18: 1531-1538.
17. Rinaldi C, Bott LC, Chen KL, Harmison GG, Katsuno M, Sobue G, Pennuto M, Fischbeck KH. (2012) Insulinlike growth factor (IGF)-1 administration ameliorates disease manifestations in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Mol Med.* 18: 1261-1218.
18. Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Tanaka F, Muramatsu S, Sobue G. (2012) Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med.* 18: 1136-1141.
19. Yu Z, Wang AM, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Yue Z, Robins DM, Lieberman AP. (2011) Macroautophagy is regulated by the UPR-mediator CHOP and accentuates the phenotype of SBMA mice. *PLoS Genet* 7: e1002321.
20. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. (2011) A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 20: 3684-3692.
21. Mo K, Razak Z, Rao P, Yu Z, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Lieberman AP, Westwood JT, Monks DA. (2010) Microarray analysis of gene expression by skeletal muscle of three mouse models of Kennedy disease/spinal bulbar muscular atrophy. *PLoS One* 5: e12922.
22. Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Doi H, Kondo N, Mizoguchi H, Nitta A, Yamada K, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. (2010) Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci.* 30: 5702-5712.

1. Katsuno M. Molecular pathway and therapeutic strategies for motor neuron diseases. The 5th East Asia Neurology Forum (EANF), Kaoshiung, Taiwan, 2014.4.12.
2. Katsuno M, Sobue G. Pathogenesis of selective neurodegeneration in polyglutamine-mediated motor neuron disease. International symposium. New Frontier of Molecular Neuropathology 2014, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, 2014.3.16-17.
3. Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Matsumoto S, Nakatsuji H, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Sobue G. Heat shock factor-1 (Hsf-1) controls pathological lesion distribution of polyglutamine-induced motor neuron disease. The 24th International Symposium on ALS/MND, Milan, Italy, 2013.12.5-7.
4. Adachi H, Qiang Q, Hunag Z, Jinag YM, Katsuno M, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Sobue G. Genistein, a natural product derived from soybeans, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron disease. Neuroscience 2013, San Diego, USA, 2013.11.9-13.
5. Katsuno M. Neurobiological Study of Postmortem Brain from Brain Bank: for the study of spinal disorders. Neuro2013, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Kyoto, Japan, 2013.6.22.
6. Katsuno M, Adachi H, Kondo N, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Nakatsuji H, Tanaka F, Sobue G. Cell cycle dysregulation in motor neurons of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). 23rd International Symposium on ALS/MND. Chicago, USA, 2012.12.5-7.
7. Iguchi Y, Katsuno M, Yamanaka K, Takahashi R, Misawa H, Sasaki S, Tanaka F, Sobue G. Loss of TDP-43 results in age-dependent progressive motor impairment and neuropathological alterations, mimicking motor neuron disease. 23rd International Symposium on ALS/MND. Chicago, USA, 2012.12.5-7.
8. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, Sobue G. Natriptan ameliorates SBMA pathology by the repression of CGRP1-activated JNK pathway. Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012.10.13-17.
9. Adachi H, Doi H, Katsuno M, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Tohnai G, Iida M, Tanaka F, Sobue G. p62/SQSTM1 removes toxic mutant androgen receptor in spinal bulbar muscular atrophy model mouse. Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012.10.13-17.
10. Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tanaka F, Sobue G. Molecular pathogenesis and therapy of polyglutamine-induced motor neuron degeneration. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya Congress Center, Nagoya, Aichi, Japan, 2012.9.21.
11. Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Kondo N, Matsumoto S, Miyazaki Y, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Disrupted TGF-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. 21st International Symposium on ALS/MND. Orlando, USA, 2011.12.11-13.
12. Adachi H, Tohnai G, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Tanaka F, Ohtsuka K, Sobue G. A peony extract enhances protein degradation systems and exerts therapeutic effects in the polyglutamine-mediated motor neuron disease. Neuroscience 2011, Washington DC, USA, 2011.11.11-16.
13. Katsuno M. Elucidation of neuronal death signaling pathways and development of disease-modifying therapies for Kennedy's disease. Kennedy's Disease Association 2011 Annual Conference and Education Symposium. Bowie, USA, 2011.11.11.
14. Katsuno M, Adachi H, Kondo N, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S-J, Miyazaki Y, Tanaka F, Sobue G. Cell cycle dysregulation in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Gordon conference on CAG triplet repeat disorders, Il Ciocco, Italy, 2011.6.5-10.
15. Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S-J, Miyazaki Y, Tanaka F, Sobue G. Heat shock factor-1(Hsf-1) influences distribution of pathogenic androgen receptor aggregations in model mouse of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Gordon conference on CAG triplet repeat disorders, Il Ciocco, Italy, 2011.6.5-10.
16. Adachi H, Tohnai G, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Tanaka F, Sobue G. A peony extract alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. Neuroscience 2010, San Diego, USA, 2010.11.13-17.
17. Iguchi Y, Katsuno M, Takagi S, Sobue G. Oxidative stress induces TDP-43 modification, recapitulating its pathological feature. Neuroscience 2010, San Diego, USA, 2010.11.13-17.
18. Katsuno M. TGF-beta signal disruption and cell cycle dysregulation in motor neuron diseases. Kick off symposium of Scientific Research on Innovative Area "Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology", Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo-ku, Tokyo, 2010.10.28.

〔産業財産権〕
出願状況（計 1 件）

名称：抗神経変性疾患剤
発明者：祖父江 元，勝野雅央
権利者：名古屋大学
種類：特許
番号：特願 2012-193347
出願年月日：2012 年 9 月 3 日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者
勝野 雅央 (Katsuno Masao)
名古屋大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：50402566

(2)研究分担者
祖父江 元 (Sobue Gen)
名古屋大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20148315
(平成 25 年度まで研究分担者)

足立 弘明 (Adachi Hiroaki)
名古屋大学・医学系研究科・COE 特任講師
研究者番号：40432257
(平成 22 年度まで研究分担者)