

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04196

研究課題名（和文）神経変性疾患の包括的分子病態解明に基づく次世代型治療法開発

研究課題名（英文）Development of next-generation therapy based on comprehensive molecular pathology of neurodegenerative diseases

研究代表者

阿部 康二（Abe, Koji）

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20212540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000 円

研究成果の概要（和文）：近年確立した脳血流低灌流を伴う認知症モデルマウスを用いた実験により、エダラボン治療により運動機能および認知機能障害の大幅に改善できることを明らかにした。また酸化ストレス可視化 ALSモデルマウスを確立し、ALS発症早期で脊髄および下肢筋の酸化ストレスの発現が増強することを明らかにした。またALS患者脊髄における血流および糖代謝をPET検査で評価し、ALS頸髄において糖代謝が異常亢進を起こしている一方で血流増加を認めないことを明らかにした。さらに新しいペプチドーム解析技術を用いた探索的研究の結果、軽度認知機能障害（MCI）とアルツハイマー病（AD）に特異的な4種類のペプチドを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、神経変性疾患共通（普遍性のある）の分子病態解明のため、酸化ストレスと核細胞質輸送障害、蛋白ゲル化異常の相互関与に注目した挑戦的かつ総合的研究である。課題申請者らが発見したAsidanの病態も、欧米で特に多いIC9orf72遺伝子異常との類似点から、神経変性疾患共通病態への関与に注目し解明を目指しており、本研究成果は国際的にも重要なインパクトを与えうる。本研究では神経変性疾患共通の分子病態解明および新規治療法開発につながる可能性があり、この課題研究から得られた成果は、将来的には神経変性疾患共通の根本的治療法の確立に道を開き、国際的にも波及効果の高い貢献をもたらすものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：By using a AD model mouse with cerebral blood flow hypoperfusion established recently revealed that edaravone treatment can significantly improve motor and cognitive dysfunction. We also established novel ALS mice model that visualize oxidative stress, and found that the expression of oxidative stress in the spinal cord and lower limb muscles was enhanced early in the onset of ALS. Blood flow and glucose metabolism in the spinal cord of ALS patients were evaluated by PET examination, and it was observed that glucose metabolism was abnormally elevated in the ALS cervical spinal cord without increase in blood flow. Furthermore, as a result of exploratory research using a new peptidome analysis technology, 4 types of peptides specific to mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) were found.

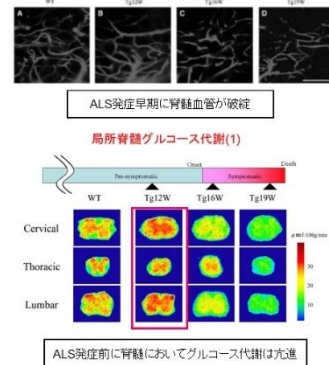
研究分野：臨床神経

キーワード：神経変性疾患 ALS アルツハイマー型認知症 フリーラジカル 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

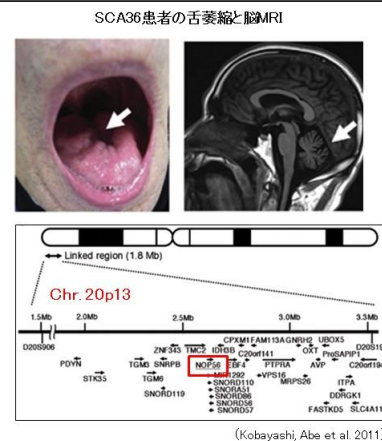
筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は選択的に運動ニューロン変性が起こる神経難病である。ALS 病態研究は、全 ALS 患者の 5% である家族性 ALS (FALS) の 20% において、細胞質内の活性酸素消去作用のある SOD1 の遺伝子変異が原因であることが申請者の阿部らのグループにより解明され (Rosen ら; Deng ら; Aoki ら)、変異 SOD1 遺伝子を導入した ALS モデルマウスが作成され進展した。阿部らはこの ALS マウス脊髄において、ALS 発症前からの神経血管網構成タンパクの減少およびグルコース代謝の亢進、低酸素ストレスに対する神経保護機構の機能低下 (neurovascular uncoupling) と酸化ストレスの関与を報告した (Miyazaki ら、2011; Sato ら、2013、図 1)。また、阿部らが中心に多施設で第 3 相臨床治験を行い、酸化ストレスを起こすフリーラジカルの除去作用のあるエダラボンの ALS 患者に対する、ALS 進行抑制効果を認め (Abe ら、2014) 世界中で注目を浴びている。以上から、酸化ストレスは ALS 病態に深く関わっていることが判明している。また阿部らは驚くべきことに、ALS 患者に加えパーキンソン病 (PD) 患者においても共通の血管内皮障害が関与しており (Fukui ら、2016)、アルツハイマー病 (AD) モデルマウスおよび患者にも酸化ストレスが関与していることも報告している (Kurata ら、2013; 未発表)。よって、酸化ストレスは神経変性疾患共通の分子病態に関わる可能性がある。

図1: ALSモデルマウス脊髄における脊髄血管破綻と糖代謝亢進



また近年、FALS および前頭側頭型認知症の欧米で特に多い原因遺伝子として C9orf72 遺伝子のイントロン 1 における 6 塩基リピートの異常延長が発見され (DeJesus-Hernandez ら; Renton ら) さらに C9orf72 変異の病態に核 - 細胞質輸送障害が関与することが報告されている (Zhang ら)。阿部らは小脳失調症に加えて運動ニューロン疾患の臨床的特徴を併せ持つ、新しい常染色体優性遺伝性変性疾患 Asidan (spinocerebellar ataxia type36: SCA36) の原因遺伝子変異として nucleolar protein 56 (NOP56) 遺伝子のイントロン 1 における GGCCTG リピートの異常伸張を発見した (Kobayashi, Abe ら、2011、図 2)。

図2: 運動ニューロン変性を伴う新疾患 Asidan(SCA36) 原因遺伝子NOP56の発見

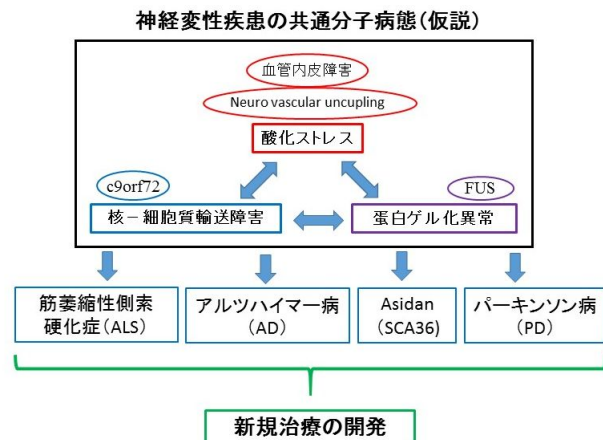


Asidan は C9orf72 遺伝子変異疾患と、イントロン領域の 6 塩基リピート異常伸張と運動ニューロン変性を起こす点で類似点が多く、Asidan 病態にも C9orf72 遺伝子変異疾患と同様に核 細胞質輸送障害が関わっている可能性がある。さらに阿部らは、核 - 細胞質輸送障害が ALS モデルマウスである変異 SOD1 transgenic(Tg) マウスおよび脳虚血モデルマウスの両病態において関係していることを報告しており (Shang ら、2016; Li ら、2016) 酸化ストレスが核 細胞質輸送障害を起こすことも報告されている (Kodiha ら)。また近年 FUS 遺伝子変異を有する ALS 病態に、異常 FUS 蛋白の液状化 ゲル化変化異常が病態に関わることも報告されている (Patel ら、Murakami ら)。FUS が核内タンパク質であることから、核 細胞質輸送障害により FUS 蛋白が細胞質にたまり、液状化 ゲル化変化異常により細胞内沈着を起こしている可能性はある (仮説)。同じく ALS 原因遺伝子であり核内蛋白である TDP-43 の細胞

内沈着についても同様に、核 細胞質輸送障害と液状化 ゲル化変化異常が関わっている可能性はある。さらに神経変性疾患共通の病態として、異常蛋白の細胞内沈着があり、アルツハイマー病(AD)で沈着するアミロイド、パーキンソン病(PD)で沈着する シヌクレインにおいても液状化ゲル化変化異常が病態に関わっている可能性がある。

このように最近の研究動向は、ALS、アルツハイマー病、Asidan、パーキンソン病などの神経変性疾患病態に共通して、酸化ストレスと核 細胞質輸送障害、蛋白ゲル化異常が相互に関与している可能性がある(図3)。

図3: 本研究の神経変性疾患共通の病態仮説



2. 研究の目的

本研究は神経変性疾患の包括的分子病態解明のため、ニューロン変性の原因である酸化ストレスと、近年難治性神経疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)で報告されている、核細胞質輸送障害および蛋白ゲル化異常とに関連する分子機構を明らかにし、臨床的に有用性の高い次世代型治療法の開発研究を推進することが目的である。

3. 研究の方法

3.1 大脳低還流(頸動脈狭窄)ADモデルマウス(APP23マウス)の確立と血液酸化ストレスマーカー解析

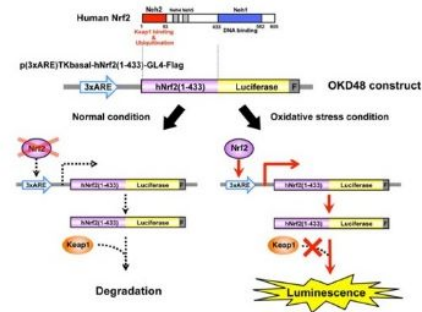
阿部らは、ADモデルマウスであるAPP23マウスの両側総頸動脈を ameroid constrictor により狭窄し、慢性大脳低還流(血流)ADモデルマウスを確立した(Shangら、2015; Zhaiら2016)。低還流により、高次脳機能障害は促進され、アミロイド(A)沈着と大脳微小血管障害、およびneurovascular unit uncouplingが促進されることを報告している。このことから、大脳低還流ADモデルマウスモデルにおいて血管障害およびneurovascular unit uncouplingによる酸化ストレス亢進が予想される。そこで同モデルを作成し、経時的(3か月齢、6か月齢、9か月齢、12ヶ月齢)に高次脳機能検査(Eight-arm radial maze testなど)を行う。また眼静脈から採血を行い、マウス血液中の酸化ストレスマーカーをdROMsテスト、抗酸化マーカーをBAPテスト、OXY吸着テストを用いて測定する。dROMsテスト、BAPテスト、OXY吸着テストは、臨床現場でも患者血液を用いて簡便に測定でき、有用な検査法である。また6か月齢、9か月齢、12ヶ月齢において大脳サンプリングを行う。

3.2 酸化ストレス可視化ALSモデル(OKD×SOD1 double Tg)マウスの確立と運動機能および血液酸化ストレスマーカー解析

近年開発されたOKD-Lucマウス(OKD48マウス)は、酸化ストレス応答機構であるKeap1/Nrf2システムを利用している。酸化ストレス下ではkeap1によるNrf2抑制が解除され、核から移行したNrf2が抗酸化応答配列ARE(antioxidant response element)に反応

し、発光蛋白である Luciferase (Luc) が細胞内で発行することで、酸化ストレスを可視化することができる(右図)。

このマウスを ALS モデルマウス (G93A-SOD1) とかけあわせて OKD × SOD1 double Tg マウスを作成し、ALS 病態における酸化ストレスの経時的变化の解析を Luciferase 発光の観察 (in vivo imaging) により行うことができる。そこで、ALS 発症前(運動障害出現前、10 週齢) ALS 発症早期(15 週齢) ALS 発症後期(18 週齢)において、酸化ストレス発現部位および発現強度を観察し、同時期にマウス体重および Rotarod 法により運動機能を評価した。また 10 週齢、15 週齢、18 週齢において、マウス眼静脈から採血を行い、血液酸化ストレスマーカーおよび抗酸化マーカーを測定した (dROMs テスト、BAP テスト、OXY 吸着テスト)。10 週齢、15 週齢、18 週齢においてマウス脊髄および下肢筋肉のサンプリングも行った。



3.3 ALS 患者脊髄における血流・糖代謝変化と酸化ストレスマーカーイメージングの PET 解析、および剖検組織による核細胞質輸送関連蛋白・蛋白ゲル化異常の解析

ALS モデルマウス脊髄において発症前より脊髄血流減少および糖代謝亢進を認め、発症に伴いそれらの変化は抑制された。まずは ALS 患者脊髄において PET 検査で血流および糖代謝変化を調べる。また患者血液を用い酸化ストレスマーカーおよび抗酸化マーカーを測定する (dROMs テスト、BAP テスト、OXY 吸着テスト)。PET および血液検査において酸化ストレス亢進の確認後に、患者剖検組織を用い酸化ストレスと核細胞質輸送障害については免疫組織化学法とウエスタンブロット法で、蛋白ゲル化異常については電子顕微鏡で解析する。

4 . 研究成果

4.1 近年確立した脳血流低灌流を伴う認知症モデルマウスに対してフリーラジカルスカベンジャー、エダラポンを投与し、その治療効果を詳細に検討した。その結果、12ヶ月齢において、エダラポン治療群では運動機能および認知機能障害の大幅に改善を認めた。また病理学的組織の検討から、海馬の神経細胞数の減少を軽減するとともに、A 蛋白や pTau蛋白の異常蓄積を抑制することを明らかにした。以上の結果をまとめ、Journal of Alzheimer's Disease誌 に既に報告を行っている。

4.2 酸化ストレス可視化ALSモデルマウスとして、OKD × SOD1 double Tgマウスの確立をした。OKD × SOD1 double Tgマウスは、酸化ストレスを可視化できるOKDマウスとALSモデルマウスであるG93A-SOD1マウスをかけあわせて作成し、ALS病態における酸化ストレスの経時的变化の解析をLuciferase発光の観察 (in vivo imaging) により行った。ALS発症前(運動障害出現前、12週齢)、ALS発症早期(15週齢)、ALS発症後期(18週齢)において、in vivo imagingを行い、15週齢から18週齢になるにしたがい、脊髄および下肢筋の酸化ストレス発現増強を認めた。また、同時期にマウス体重およびRotarod法により運動機能を評価し、15週齢から18週齢になるに従い運動機能低下を認めた。また18週齢において、マウス眼静脈から採血を行い、血液酸化ストレスマーカー (dROMsテスト) について解析を行い、ALSマウス血清において酸化ストレスマーカー上昇を認めた。また18週齢においてマウス脊髄および下肢筋肉のサンプリングも行い、組織学的解析にて酸化ストレスマーカーである、

Nrf2の発現が下肢骨格筋および腰髄運動ニューロンで亢進していることを確認した。

4.3 臨床研究においては、ALS患者脳および脊髄における血流および糖代謝をPET検査で評価し、ALS頸髄において糖代謝が亢進しているが、血流増加を認めないことを確認した。よって、ALS頸髄においては血流と糖代謝のアンカップリングが起こっていることが判明した。またALS頸髄における糖代謝亢進はALS症状の重症度と相関を認めた。以上よりALS病態には頸髄の糖代謝の亢進と血流増加を認めないアンカップリングが関与していることが判明した。

4.4 臨床研究において、健常者血清 100 例、MCI 血清 60 例、AD 血清 99 例を、プロトセラ株式会社が特許を保有する新しいペプチドーム(組織や細胞が産生するペプチド総体)解析技術(BLOTCHIP-MS法)を用いて探索した。その結果、MCIとアルツハイマー病(AD)に特異的な 4種類のペプチドを見出した。このバイオマーカーセットを用いると健常者とMCIとADを識別することができ、健常者とADの間で感度が87%、特異度が65% (**p<0.001)であった。また、AD 患者のミニメンタルステート検査(MMSE)スコアとこのバイオマーカーセットから得られたスコアの相関が良好であることも確認した。今回発見された新しい血中ペプチド性バイオマーカーセットは、新規で、迅速で、非侵襲的で、定量性の高い、低コストで行える認知症スクリーニング法を提供するほか、新しい創薬アプローチを提供する可能性を示した。以上の研究成果をまとめ、Journal of Alzheimer's Disease誌に既に報告を行っている。

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 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Feng Tian, Yamashita Toru, Shang Jingwei, Shi Xiaowen, Nakano Yumiko, Morihara Ryuta, Tsunoda Keiichiro, Nomura Emi, Sasaki Ryo, Tadokoro Koh, Matsumoto Namiko, Hishikawa Nozomi, Ohta Yasuyuki, Abe Koji	4. 巻 71
2. 論文標題 Clinical and Pathological Benefits of Edaravone for Alzheimer's Disease with Chronic Cerebral Hypoperfusion in a Novel Mouse Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 327 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190369	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 Abe Koji, Shang Jingwei, Shi Xiaowen et al.,	4. 巻 73
2. 論文標題 A New Serum Biomarker Set to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by Peptidome Technology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 217 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191016	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 Nomura Emi, Ohta Yasuyuki, Tadokoro Koh, Shang Jingwei, Feng Tian, Liu Xia, Shi Xiaowen, Matsumoto Namiko, Sasaki Ryo, Tsunoda Keiichiro, Sato Kota, Takemoto Mami, Hishikawa Nozomi, Yamashita Toru, Kuchimaru Takahiro, Kizaka-Kondoh Shinae, Abe Koji	4. 巻 415
2. 論文標題 Imaging Hypoxic Stress and the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dimethylallylglycine in a Mice Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 31 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.06.025	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 Liu Xia, Yamashita Toru, Shang Jingwei, Shi Xiaowen, Morihara Ryuta, Huang Yong, Sato Kota, Takemoto Mami, Hishikawa Nozomi, Ohta Yasuyuki, Abe Koji	4. 巻 28
2. 論文標題 Twendee X Ameliorates Phosphorylated Tau, -Synuclein and Neurovascular Dysfunction in Alzheimer's Disease Transgenic Mice With Chronic Cerebral Hypoperfusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 104310 ~ 104310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104310	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 Shang Jingwei, Yamashita Toru, Tian Feng, Li Xianghong, Liu Xia, Shi Xiaowen, Nakano Yumiko, Tsunoda Keiichiro, Nomura Emi, Sasaki Ryo, Tadokoro Koh, Sato Kota, Takemoto Mami, Hishikawa Nozomi, Ohta Yasuyuki, Abe Koji	4. 巻 1723
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion alters amyloid- transport related proteins in the cortical blood vessels of Alzheimer ' s disease model mouse	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146379 ~ 146379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.146379	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 Shi Xiaowen, Ohta Yasuyuki, Liu Xia, Shang Jingwei, Morihara Ryuta, Nakano Yumiko, Feng Tian, Huang Yong, Sato Kota, Takemoto Mami, Hishikawa Nozomi, Yamashita Toru, Abe Koji	4. 巻 416
2. 論文標題 Chronic Cerebral Hypoperfusion Activates the Coagulation and Complement Cascades in Alzheimer's Disease Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 126 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.07.050	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 Shi Xiaowen, Ohta Yasuyuki, Liu Xia, Shang Jingwei, Morihara Ryuta, Nakano Yumiko, Feng Tian, Huang Yong, Sato Kota, Takemoto Mami, Hishikawa Nozomi, Yamashita Toru, Abe Koji	4. 巻 68
2. 論文標題 Acute Anti-Inflammatory Markers ITIH4 and AHSG in Mice Brain of a Novel Alzheimer ' s Disease Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1667 ~ 1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-181218	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 Tadokoro Koh, Morihara Ryuta, Abe Koji et al.,	4. 巻 71
2. 論文標題 Clinical Benefits of Antioxidative Supplement Twendee X for Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Prospective Interventional Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190644	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 Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Takemoto M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K	4. 巻 133
2. 論文標題 Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 58-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.11.005.	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 Ohta Y, Nomura E, Shang J, Feng T, Huang Y, Liu X, Shi X, Nakano Y, Hishikawa N, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Abe K.	4. 巻 epub ahead of pring
2. 論文標題 Enhanced oxidative stress and the treatment by edaravone in mice model of amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 epub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24368.	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 Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Takemoto M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K	4. 巻 epub ahead of pring
2. 論文標題 Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 epub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.11.005.	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 Yamashita T, Hatakeyama T, Sato K, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, Nishiyama Y, Kawai N, Tamiya T, Abe K.	4. 巻 38
2. 論文標題 Flow-metabolism uncoupling in the cervical spinal cord of ALS patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 659-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-017-2823-y.	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 Ohta Y, Yamashita T, Hishikawa N, Sato K, Matsuzono K, Tsunoda K, Hatanaka N, Takemoto M, Takemi T, Takamatsu K, Abe K	4. 巻 373
2. 論文標題 Potential multisystem degeneration in Asidan patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 216-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.01.003.	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 Ohta Y, Sato K, Takemoto M, Takahashi Y, Morihara R, Nakano Y, Tsunoda K, Nomura E, Hishikawa N, Yamashita T, Abe K	4. 巻 381
2. 論文標題 Behavioral and affective features of amyotrophic lateral sclerosis patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 119-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.08.024.	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 Shang J, Yamashita T, Nakano Y, Morihara R, Li X, Feng T, Liu X, Huang Y, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K	4. 巻 350
2. 論文標題 Aberrant distributions of nuclear pore complex proteins in ALS mice and ALS patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience.	6. 最初と最後の頁 158-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.03.024.	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Ohta Y, Nomura E, Shang J, Feng T, Liu X, Shi X, Hishikawa N, Takemoto M, Yamashita T, Abe K
2. 発表標題 Therapeutic benefits of edaravone for enhanced oxidative stress in mice model of amyotrophic lateral sclerosis.
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Yamashita T, Morihara R, Kono S, Shang J, Nakano Y, Sato K, Hishikawa N, Ohta Y, Heitmeier S, Perzborn E, Abe K
2. 発表標題	Reduction of intracerebral hemorrhage by rivaroxaban after tPA thrombolysis is associated with downregulation of PAR-1 and PAR-2
3. 学会等名	BRAIN & BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yamashita T, Shang J, Nakano Y, Morihara R, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K
2. 発表標題	In vivo direct reprogramming of glial lineage to mature neurons after cerebral ischemia
3. 学会等名	Asia Pacific Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yamashita T, Abe K
2. 発表標題	Animal models of vascular cognitive impairment
3. 学会等名	Asia Pacific Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Ohta Y, Nomura E, Shang J, Feng T, Nakano Y, Hishikawa N, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Omote Y, Abe K
2. 発表標題	Therapeutic effects of edaravone for enhanced oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis mice
3. 学会等名	第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 山下徹、阿部康二
2. 発表標題 ALS幹細胞治療の新展開
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武本麻美、佐藤恒太、太田康之、山下徹、菱川望、阿部康二
2. 発表標題 パーキンソン病とレビー小体型認知症の検査所見やmicrobleeds出現頻度の違いについて
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田康之、山下徹、菱川望、佐藤恒太、角田慶一郎、幡中典子、武本麻美、商敬偉、阿部康二
2. 発表標題 新規遺伝性疾患 Asidan (SCA36)におけるDAT scanの特徴
3. 学会等名 第42回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田所功、太田康之、佐藤恒太、前木孝洋、武本麻美、菱川望、山下徹、田島茂、林昌宏、阿部康二
2. 発表標題 MRI・DAT SPECTでパーキンソニズムの左右差に合致した異常所見を認めた日本脳炎の一例
3. 学会等名 第42回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田康之、野村恵美、山下徹、馮田、佐藤恒太、武本麻美、菱川望、表芳夫、阿部康二
2. 発表標題 新規酸化ストレスイメージングによるALSへのエダラボン治療効果の検討
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hishikawa N, Omote Y, Shang J, Takemoto M, Yamashita T, Ohta Y, Abe K
2. 発表標題 Clinical predictors of Alzheimer ' s disease progression
3. 学会等名 第38回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下徹、阿部康二
2. 発表標題 細胞移植による神経再生療法
3. 学会等名 第10回日本脳血管・認知症学会総会 (Vas-Cog Japan 2019) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita T, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Sato K, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K
2. 発表標題 Flow-metabolism uncoupling in the cervical spinal cord of ALS patients.
3. 学会等名 The 11th Pan Pacific Symposium on Stem Cells and Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohta Y, Yamashita T, Hishikawa N, Sato K, Tsunoda K, Hatanaka N, Takemoto M, Abe K
2. 発表標題 Clinical features of Asidan patients with DWEF.
3. 学会等名 The 2nd Asidan/SCA36 international symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashita T, Ohta Y, Abe K
2. 発表標題 Clinical characterization of Asidan in Japan.
3. 学会等名 The 2nd Asidan/SCA36 international symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohta Y, Soucy G, Phaneuf D, Audet JN, Gros-Louis F, Yamashita T, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Julien JP, Abe K
2. 発表標題 The pathological role of P413L variant chromogranin B as disease modifier in female amyotrophic lateral sclerosis.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田康之、野村恵美、商敬偉、山下徹、馮田、黄永、佐藤恒太、武本麻美、菱川望、阿部康二
2. 発表標題 ALSモデルマウス骨格筋における酸化ストレスの関与
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashita T, Zhai Y, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Abe K
2. 発表標題 Chronic Cerebral Hypoperfusion Accelerates Alzheimer's Disease Pathology with Cerebrovascular Remodeling in a Novel Mouse Model
3. 学会等名 BRAIN 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下徹、畠山哲宗、佐藤恒太、中野由美子、森原隆太、商敬偉、福井祐介、菱川望、太田康之、西山佳宏、河井信行、田宮隆、阿部康二
2. 発表標題 ALS患者頸髄では糖代謝と血流のuncouplingが起きている
3. 学会等名 第60回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohta Y, Soucy G, Phaneuf D, Audet JN, Gros-Louis F, Yamashita T, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Julien JP, Abe K
2. 発表標題 The role of variant chromogranin B as disease modifier in Japanese female amyotrophic lateral sclerosis.
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野由美子、孫森、山下徹、森原隆太、佐藤恒太、菱川望、太田康之、阿部康二
2. 発表標題 虚血負荷によるTDP43、FUS/TLSの発現亢進と神経細胞保護効果の関係
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太田康之、山下徹、佐藤恒太、幡中典子、角田慶一郎、武本麻美、菱川望、阿部康二
2. 発表標題 新しいISCA/ALS crossroad mutation AsidanのDWEF現象
3. 学会等名 第5回日本難病医療ネットワーク学会学術集会
4. 発表年 2017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
研究分担者	太田 康之 (Ohta Yasuyuki) (20746854)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	山下 徹 (Yamashita Toru) (60644408)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師 (15301)	