

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32610
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2018～2021
 課題番号：18K06507
 研究課題名(和文) 熱ショック応答関連分子による筋萎縮性側索硬化症(ALS)細胞質凝集体の形成抑制

 研究課題名(英文) Suppression of protein aggregate formation in ALS and other neurodegenerative disease models

 研究代表者
 渡部 和彦(Watabe, Kazuhiko)

 杏林大学・保健学部・教授

 研究者番号：30240477
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：多くの神経変性疾患では、神経細胞内に疾患特異的蛋白質からなる不溶性凝集体が形成され神経細胞変性が進行する。筋萎縮性側索硬化症(ALS)では神経細胞の胞体にTDP-43が凝集するが、我々は、Praj1 E3ユビキチンリガーゼ(PJA1)がTDP-43に結合し凝集を抑制することを見出した。さらに、PJA1は他の神経変性疾患関連蛋白であるFUS, SOD1, α -synuclein, ataxin 3, huntingtinにも結合し、これら蛋白の凝集を抑制することがわかった。PJA1は神経変性疾患全般の治療に関わる極めて重要なターゲット分子のひとつであると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ポリグルタミン病などの神経変性疾患では、神経細胞内に各々TDP-43, FUS, SOD1, α -synuclein, ataxin 3, huntingtinなどの疾患特異的蛋白質からなる不溶性凝集体が形成され、凝集体の細胞間伝播とともに神経細胞変性が進行する。本研究ではPraj1 E3ユビキチンリガーゼ(PJA1)がこれら蛋白質の凝集を抑制することを見出し、PJA1による蛋白凝集抑制メカニズムの解明・応用が神経変性疾患全般の治療法開発に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The formation of misfolded protein aggregates is one of the pathological hallmarks of neurodegenerative diseases. We demonstrated that, in neuronal cell culture and mouse models, Praja1 RING-finger E3 ubiquitin ligase (PJA1) suppresses the cytoplasmic aggregate formation of transactivation response DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43), the main constituent of neuronal cytoplasmic aggregates in cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Furthermore, PJA1 also suppressed the aggregate formation of fused in sarcoma, superoxide dismutase 1, α -synuclein, and ataxin-3 and huntingtin polyglutamine proteins in neuronal cultures. These results suggest that PJA1 is a common sensing factor for aggregate-prone proteins to counteract their aggregation propensity and could be a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases that include ALS, FTLD, Parkinson's disease, and polyglutamine diseases.

研究分野：神経病理学・神経化学・神経内科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 アデノウイルス TDP-43 Praja1 FUS SOD1 α -synuclein polyglutamine

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は運動ニューロンの選択的な変性脱落により骨格筋・呼吸筋麻痺を来し死に至る最も過酷な神経変性疾患であり、ニューロンに細胞質凝集体が出現する。ALSの運動ニューロン病変に関しては、活性酸素・窒素種の関与、細胞内ニューロフィラメントの蓄積と軸索輸送の障害、ミトコンドリアの障害、グルタミン酸と興奮毒性の関与、蛋白分解系の機能障害など、様々な病態メカニズムが指摘されてきたが、その一次的な病態は依然として解明されていない。一方、2006年に TAR DNA binding protein-43 (TDP-43)が ALSにおける神経細胞内凝集体の主たる構成成分として同定され、2008年に TDP-43 遺伝子変異による家族性 ALS が発見されて以来、ALSの病態解明に関する研究は TDP-43 を中心に飛躍的な進展を遂げたが、その凝集体形成を忠実に反映した実験モデルは殆どない。他方、ALSを含む神経変性疾患全般において、プロテアソームやエンドソーム、オートファジー経路による蛋白分解系の障害が凝集体形成や細胞死に深く関与し、ALSの発症進展機序に直接間接の影響を与えていると考えられている。さらに、近年、ALS組織病変の進展様式として細胞内凝集体の周囲細胞への播種・伝播が想定されており、これに対応した新しい ALS 治療の方法論として、heat shock transcription factor 1(HSF1)をマスター制御因子とする熱ショック応答を介した細胞内凝集体形成の抑制が注目を集めている。

我々はこれまで、正常および C 末断片 TDP-43 およびプロテアソーム (PSMC1)、エンドソーム (VPS24)、オートファジー (ATG5)経路による蛋白分解系を阻害する shRNA を発現する組換えアデノウイルスを培養ニューロンや成体マウス・ラット顔面神経核運動ニューロンに感染発現させ、ヒト ALS に特徴的な細胞質粗大凝集体を高率に形成させる実験系を確立した。さらに、培養タイムラプス解析により、正常および C 末断片 DsRed/TDP-43 組換えアデノウイルスをニューロンに感染発現させプロテアソーム阻害剤 MG-132 を負荷することにより、DsRed 陽性 TDP-43 凝集体が細胞質に徐々に充満し、細胞膜の破綻とともに細胞死に至り、残存した不溶性凝集体が放出される像を初めて観察した。この凝集体はリン酸化 TDP-43 を含む sarkosyl 不溶性の顆粒状構造物からなり、隣接する細胞に取り込まれ、時間とともに細胞質で増大し、凝集シードとして機能することを確認した。

そこで本研究では、この凝集体を消去する治療法の開発を主目標に、我々が確立した上記の培養ニューロンおよびマウス顔面神経核 TDP-43 凝集体形成モデルに対し、組換えウイルスを用いた熱ショック応答関連分子群の共発現により、TDP-43 凝集体形成を抑制しうるか解析した。得られた結果をヒト ALS 剖検例における熱ショック応答分子群の発現と比較検討することにより、ALS に対する熱ショック応答を利用した新規治療法の開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、培養ニューロンおよびマウス顔面神経核 TDP-43 凝集体形成モデルに対し、組換えアデノウイルスを用いた熱ショック応答に関与する分子群の発現により、TDP-43 凝集体形成を抑制する分子を解析同定する。本研究において組換えアデノウイルスを使用する主な利点は、(1)組換えアデノウイルスにより非増殖細胞である神経細胞培養に対する高効率かつ大量の遺伝子導入が可能であること、(2)同じ組換えウイルスにより成体齧歯類の運動ニューロンに対する逆行輸送を利用した特異的遺伝子導入が可能であること、にある。

(1) これまで培養系における ALS 関連変異遺伝子の発現実験の大半はマウス神経芽腫細胞株

Neuro-2a やマウス運動ニューロン様ハイブリッド株 NSC34 などを用いて検討されてきた。しかし最近のプロテオーム解析では、これら「増殖する」神経細胞株は本来のニューロンとは性質が著しく異なることが近年報告されており、その実験結果をもって運動ニューロンに特異的な病態を説明出来るとは云い難い。我々は増殖を停止し分化したマウス ES 細胞由来運動ニューロン、ラット神経幹細胞由来ニューロン・グリア、ヒト iPS 細胞由来運動ニューロンに TDP-43 組換えアデノウイルスを感染させ、80%以上の細胞に大量の組換え TDP-43 蛋白を発現誘導し、従来のプラスミド・トランスフェクション法では不可能であったヒト ALS 特有の粗大な細胞質凝集体の形成に成功した。

(2) さらに、上記組換えアデノウイルスをそのまま成体齧歯類の実験系 (in vivo) に応用できる点が大きなメリットである。我々はこれまでに、組換えアデノウイルスを成体マウス・ラットの末梢運動神経 (顔面神経、脊髄神経) に接種すると、逆行性軸索輸送によりウイルスが運動ニューロン細胞体に運ばれ、組換え外来遺伝子が転写翻訳され蛋白が大量に産生されることを証明した。単独または複数 (一度に 8 種類程度までひとつの細胞に感染検出可能である) の組換えウイルスを逆行輸送によって運動ニューロンに感染導入することにより、凝集体形成や細胞死がどの経路の組み合わせで起こっているかを各パーツに分けて in vivo で明瞭に順次解析していくことが可能である。

3. 研究の方法

(1) HSF1 で誘導される熱ショック蛋白の cDNA マイクロアレイによる探索

予備実験では、培養ニューロンにおいて、熱ショック応答のマスター制御因子である HSF1 を発現する組換えウイルスに顕著な TDP-43 凝集体形成抑制効果を認めた。そこで、ラット神経幹細胞由来ニューロンを用いた cDNA マイクロアレイ解析により、HSF1 によって発現誘導される下流の熱ショック蛋白を網羅的に解析し候補蛋白を絞り込んだ。これまで TDP-43 凝集体消去効果が報告されている Hsp70, DNAJB2a, HspB8, HSPH3 も再検討した。

(2) 培養ニューロン細胞質 TDP-43 凝集体の熱ショック応答による形成抑制

(1) で候補となった熱ショック蛋白の組換えアデノウイルスを順次作製した。

我々が樹立した 1464R ラット神経幹細胞株からレチノイン酸により分化させたニューロンに、正常および C 末断片 TDP-43 組換えウイルスを感染発現させ、プロテアソーム阻害剤 MG-132 を負荷すると、DsRed 陽性の粗大な細胞質凝集体が形成される。この培養系に熱ショック応答に関与する分子群を発現する組換えウイルスを共感染させ、凝集体形成抑制効果を蛍光顕微鏡およびウェスタンブロットで解析した。

(3) マウス運動ニューロン細胞質 TDP-43 凝集体の熱ショック応答による形成抑制

2~3 ヶ月齢 ICR マウスの顔面神経に B で選定された熱ショック蛋白組換えウイルスを TDP-43 組換えウイルスとともに注入接種した。接種 3 日後より 2 週間まで経時的に灌流固定し脳幹の凍結連続組織切片を作成した。組換えウイルスの軸索内逆行輸送による運動ニューロンでの導入遺伝子の発現および凝集体形成を DsRed, EGFP の蛍光で確認するとともに免疫染色で解析し、成体マウス運動ニューロンに対して凝集体形成抑制効果を有する分子を検索した。

(4) マウス運動ニューロン凝集体形成モデルとヒト ALS 運動ニューロンの比較検討

一方、上記マウスモデルがヒト ALS 運動ニューロン病変を忠実に反映しているか否かを検討するには、ヒト剖検例との形態学的・生化学的な比較解析が必須である。東京女子医科大学のヒト ALS 剖検脳・脊髄組織より上記に関するデータを収集・解析し、上記細胞・動物モデルと比較検討した。

4. 研究成果

(1) ヒト正常および変異 TDP-43 または C 末断片 TDP-43, HSF1 およびその制御下にある熱ショック蛋白 HSP70, DNAJB2a/b, HSPB8, HSPH3 を発現する組換えアデノウイルスを作製し 1464R ラット神経幹細胞由来分化ニューロンに感染させた。その結果, HSF1 組換えウイルスの共感染により TDP-43 凝集体形成が顕著に抑制されることを確認したが, DNAJB2a に抑制効果を認めたものの, HSP70, HSPB8, HSPH3 には効果はみられなかった。

(2) そこで, 上記培養凝集体モデルについて cDNA マイクロアレイ解析を行ったところ, HSF1 により 2 倍以上に発現が上昇する遺伝子は 64 個, HSF1 による凝集体形成抑制に伴って 2 倍以上に発現が上昇する遺伝子は 393 個同定された。これらから 60 個あまりの候補遺伝子を選択し, 各々 PCR クローニングを行なって蛋白発現プラスミドを作製, 発現解析を行い, さらに候補を絞り込み, 15 種類の組換えアデノウイルスを作製し解析を重ねた。その結果, TDP-43 凝集体形成を抑制する分子として上記 DNAJB2a 以外に ACP5 (acid phosphatase 5, tartrate resistant), AMIGO2 (adhesion molecule with Ig-like domain 2), CREB3L1 (cAMP responsive element binding protein 3-like 1), PJA1 (Prajna RING-H2 finger E3 ubiquitin ligase 1), HEBP2 (heme binding protein 2) を見出した。

(3) このうち上記培養ニューロンにおける PJA1 のリン酸化 TDP-43 凝集体形成抑制効果が最も顕著であり, 共免疫沈降により PJA1 が TDP-43 の主に C 末断片に結合してユビキチン化し, また UBE2E3 が E2 結合酵素として働くことが示唆された。一方, マウス顔面神経核運動ニューロン組換えアデノウイルス接種による TDP-43 凝集体形成動物モデルにおいて, PJA1 は凝集体形成を顕著に抑制した。

(4) 他方, TDP-43 に働くユビキチンリガーゼとしてこれまでに知られている Parkin, RNF112/ZNF179, RNF220 と PJA1 の TDP-43 凝集抑制効果を上記培養ニューロンにて検討したところ, 各ユビキチンリガーゼはともに TDP-43 に結合したが, Parkin, RNF112/ZNF179, RNF220 には TDP-43 凝集抑制効果を認めず, 細胞種や E2 ユビキチン結合酵素の種類などによって機能発現が異なると考えられた。

(5) さらに, PJA1 は TDP-43 のほかに ALS 関連遺伝子 fused in sarcoma (FUS), superoxide dismutase 1 (SOD1), パーキンソン病関連遺伝子 α -synuclein, 脊髄小脳変性症関連遺伝子 ataxin 3, ハンチントン病遺伝子 huntingtin にも結合し凝集体形成を抑制することが上記培養実験系で判明した。すなわち PJA1 は神経変性疾患全般の治療に関わる極めて重要なターゲット分子のひとつであると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Watabe K, Niida-Kawaguchi M, Tada M, Kato Y, Murata M, Tanji K, Wakabayashi K, Yamada M, Kakita A, Shibata N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Praj1 RING-finger E3 ubiquitin ligase is a common suppressor of neurodegenerative disease-associated protein aggregation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12840	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 Watabe K, Kato Y, Sakuma M, Murata M, Niida-Kawaguchi M, Takemura T, Hanagata N, Tada M, Kakita A, Shibata N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Praj1 RING-finger E3 ubiquitin ligase suppresses neuronal cytoplasmic TDP-43 aggregate formation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 570-586
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12694.	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 Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Tone S, Takaku S, Sango K, Nishimura H, Watabe K, Sunada Y.	4. 巻 156
2. 論文標題 A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 957-966
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jnc.15162.	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 Kazama M, Kato Y, Kakita A, Noguchi N, Urano Y, Masui K, Niida-Kawaguchi M, Yamamoto T, Watabe K, Kitagawa K, Shibata N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Astrocytes release glutamate via cystine/glutamate antiporter upregulated in response to increased oxidative stress related to sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 587-598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12716.	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 渡部和彦	4. 巻 53
2. 論文標題 組換えウイルスを用いた筋萎縮性側索硬化症病変の発症進展機序の解明.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 50-53
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 Niida-Kawaguchi M, Kakita A, Noguchi N, Kazama M, Masui K, Kato Y, Yamamoto T, Sawada T, Kitagawa K, Watabe K, Shibata N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Soluble iron accumulation induces microglial glutamate release in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 152-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12632	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 Niimi N, Yako H, Takaku S, Kato H, Matsumoto T, Nishito Y, Watabe K, Ogasawara S, Mizukami H, Yagihashi S, Chung SK, Sango K.	4. 巻 144
2. 論文標題 A spontaneously immortalized Schwann cell line from aldose reductase-deficient mice as a useful tool for studying polyol pathway and aldehyde metabolism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 710-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14277.	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 Moriwaki Y, Ohno Y, Ishii T, Takamura Y, Kita Y, Watabe K, Sango K, Misawa H.	4. 巻 13
2. 論文標題 SIMPLE binds specifically to PI4P through SIMPLE-like domain and participates in protein trafficking in the trans-Golgi network and/or recycling endosomes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0199829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199829.	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 渡部和彦	4. 巻 45
2. 論文標題 組換えウイルスを用いた筋萎縮性側索硬化症病変の発症進展機序の解明.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 191-194
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20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 渡部和彦.
2. 発表標題 培養神経変性疾患モデルにおける蛋白質凝集とその抑制.
3. 学会等名 第43回神経組織培養研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 村田麻喜子, 新井田素子, 他田真理, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 Praj1, ZNF179 E3ピキチンリガーゼのTDP-43凝集体形成抑制効果.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井田素子, 須藤則宏, 塚原富士子, 渡部和彦, 柴田亮行.
2. 発表標題 ミクログリアにおける家族性ALS変異SOD1蛋白分解機構の解明.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 村田麻喜子, 新井田素子, 他田真理, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 Praj1, ZNF179ユビキチンリガーゼのTDP-43凝集体形成抑制効果.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 村田麻喜子, 新井田素子, 他田真理, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 Praj1, ZNF179ユビキチンリガーゼのTDP-43凝集体形成抑制効果.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田素子, 竹村太郎, 花方信孝, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 Praj 1 E3 ubiquitin ligase suppresses adenovirus-induced neuronal TDP-43 aggregate formation.
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 村上龍文, 刀祢重信, 三五一憲, 水口峰之, 渡部和彦, 砂田 芳秀.
2. 発表標題 TTR E61K アミロイドニューロパチーの神経変性機序の研究...
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 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田素子, 竹村太郎, 花方信孝, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 Praja 1 RING-finger E3 ubiquitin ligaseによるTDP-43細胞質凝集体の形成抑制.
3. 学会等名 第63回日本神経化学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田素子, 竹村太郎, 花方信孝, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 Praja 1 E3 ubiquitin ligaseによるTDP-43細胞質凝集体の形成抑制.
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部和彦.
2. 発表標題 ALS細胞質TDP-43凝集体形成抑制分子の同定と機能解析.
3. 学会等名 第42回神経組織培養研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新井田(川口)素子, 渡部和彦, 山本智子, 加藤陽一郎, 柴田亮行.
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) におけるアストロサイト増殖性の検討.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田(川口)素子, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 培養ニューロン細胞質TDP-43凝集体形成を抑制する分子の探索.
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田(川口)素子, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 培養ニューロン細胞質TDP-43凝集体形成を抑制する分子の解析.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田(川口)素子, 竹村太郎, 花方信孝, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 培養ニューロン細胞質TDP-43凝集体形成を抑制する分子の解析.
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井田素子, 渡部和彦, 山本智子, 柴田亮行.
2. 発表標題 Characterization of astrocytes associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).
3. 学会等名 第41回神経組織培養研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田素子, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 熱ショック応答関連分子によるTDP-43細胞質凝集体形成の抑制効果.
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 渡部和彦, 加藤陽一郎, 佐久間美帆, 村田麻喜子, 新井田素子, 柿田明美, 柴田亮行.
2. 発表標題 熱ショック応答によるTDP-43細胞質凝集体の形成抑制効果.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shibata N, Niida-Kawaguchi M, Masui K, Kakita A, Watabe K.
2. 発表標題 Excessive soluble iron stimulates microglia to release glutamate in ALS spinal cords.
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watabe K, Kato Y, Sakuma M, Murata M, Niida-Kawaguchi M, Kakita A, Shibata N.
2. 発表標題 HSF1 suppresses adenovirus-induced neuronal TDP-43 aggregate formation in culture.
3. 学会等名 19th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上龍文, 刀祢重信, 三五一憲, 渡部和彦, 水口峰之, 砂田芳秀.
2. 発表標題 家族性アミロイドポリニューロパチーTTR E61Kの神経変性機序の研究: アミロイド凝集能の検討.
3. 学会等名 第29回日本末梢神経学会学術集会
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
研究分担者	村田 麻喜子 (Murata Makiko) (00276205)	杏林大学・保健学部・講師 (32610)	

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