

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H00979

研究課題名(和文) 神経軸索再生を制御するシグナル伝達ネットワーク機構

研究課題名(英文) Signal transduction network mechanism controlling axon regeneration

研究代表者

松本 邦弘 (Matsumoto, Kunihiro)

名古屋大学・理学研究科・名誉教授

研究者番号：70116375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：切断された神経の再生は、動物種を超えて保存された機構である。線虫を用いたこれまでの解析から、軸索再生を制御するシグナル伝達系として、JNK MAPキナーゼ(MAPK)経路、サイクリックAMP(cAMP)経路、PKC経路、ミオシン経路、などを、世界に先駆けて見出した。本研究では、線虫をモデル動物として、これらのシグナル伝達経路の有機的連携によって構成される、神経の軸索再生を制御するシグナル伝達ネットワークを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経軸索の再生機構の研究は、医学的には事故や疾患による神経切断や欠損の治療法を開発する上で重要であり、社会的にも喫緊の課題である。本研究により、線虫において、神経軸索再生の中心シグナルの一つとして働くJNK MAPK経路の周辺で機能するシグナル系として、Wntシグナル、フェロモン様シグナル、タンパク質分解系を同定した。これらのシグナル系が構成するネットワークによる、神経軸索再生制御機構が解明された。今後、本研究で得られた成果は、神経損傷などの患者に対する治療を開発する上で、基礎生物学的知見として有用であると期待される。

研究成果の概要(英文)：Regeneration of severed nerves is a conserved mechanism across animal species. Based on previous analyses using *C.elegans*, we identified the JNK MAP kinase (MAPK), cyclic AMP (cAMP), PKC and myosin signaling pathways that regulate axon regeneration. In this study, using *C.elegans* as a model animal, we have revealed a signaling network that regulates nerve axon regeneration, which consist of an organic linkage of these signaling pathways.

研究分野：シグナル伝達

キーワード：遺伝学 再生医学 シグナル伝達 神経科学 脳・神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経軸索の再生は、線虫からヒトまで種を越えて保存された生命現象の一つである。軸索を切断された神経は、まずその切断部の先端が速やかに退縮して短くなる。その後、退縮部分から成長円錐を形成して伸長し、標的となる細胞に再び到達することにより、機能的な軸索を再形成する。この再生過程を精緻に制御するためには、様々なシグナルが絶妙なバランスの上に機能することが重要である。しかし、これらのシグナルの実体、およびそのネットワークは、未だ不明の点が多い。

これまでに、モデル動物である線虫 *C. elegans* を用いた研究から、MLK-1(MAPKKK) MEK-1(MAPKK) JNK(MAPK)よりなる JNK MAPK 経路が、運動神経切断後の軸索再生を正に制御することを明らかにした。その後マウスにおいても、JNK 経路が DRG 神経における神経突起再生に必要であることが示され、神経組織再生を促進するシグナル伝達経路の種を越えた共通性が提示された。線虫の JNK 経路は、MAPK ホスファターゼである VHP-1 により負の制御を受けており、*vhp-1* 欠損変異体では JNK の異常活性化により致死となる。これまでに、JNK 経路上の因子を同定する目的で、*vhp-1* 欠損変異体の致死性を抑圧する遺伝子の網羅的 RNAi スクリーニングを行い、92 個の *svh*(suppressor of *vhp*) 遺伝子を分離した。このうち、*svh-1* 遺伝子は肝細胞増殖因子 HGF の線虫ホモログを、*svh-2* 遺伝子は HGF 受容体である Met チロシンキナーゼの線虫ホモログをコードしており、SVH-2 が JNK 経路の MLK-1 のチロシン残基をリン酸化することにより軸索再生を促進することを明らかにした。また、SVH-3/FAAH-1 は哺乳動物のアナンダミド分解酵素のホモログをコードしており、三量体 G タンパク質 Go を介して別の三量体 G タンパク質 Gq を抑制することで軸索再生を制御する。一方、転写因子である SVH-5/ETS-4 と SVH-8/CEBP-1 は、それぞれ cAMP シグナルによる活性化、および Ca²⁺シグナルによる発現誘導を受け、それらの因子が複合体を形成して、軸索切断依存的な *svh-2* 遺伝子の発現を誘導することで、軸索再生を促進する。さらに、ALP/Enigma の線虫ホモログである SVH-15/ALP-1 は、Rho GTPase シグナル上で ROCK やミオシン軽鎖と結合して機能することで、ミオシン軽鎖のリン酸化を介した再生制御を行なっている。しかし、上述の軸索再生制御経路において、Gq を活性化する上流シグナルは何か、SVH-15/ALP-1 が関与する Rho シグナル経路の上流は何かなど、神経軸索の再生を制御するシグナル伝達ネットワーク機構は、未だ解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、神経軸索の再生を制御するシグナル伝達ネットワーク機構解明を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、(1)SVH-16/CDK-14 を介した Wnt シグナル系による軸索再生制御機構の解明；(2)フェロモン Ascaroside(Asc)シグナル系による軸索再生制御機構の解明；(3)SVH-24/SDZ-33 による転写因子 MDL-1 の分解を介した JNK シグナル系による軸索再生制御機構の解明；について、分子生物学、遺伝学、および生化学的解析を行った。基本的な解析方法は、定法に従った。軸索再生のアッセイは、D 型運動神経を 440 nm パルスレーザーにより切断し、24 時間後にその再生率を測定した。

4 . 研究成果

(1)SVH-16/CDK-14 を介した Wnt シグナル系による軸索再生制御機構の解明

svh-16/cdk-14 (以下 *cdk-14* とする) は、プロテインキナーゼ CDK14 の線虫ホモログをコードしている。*cdk-14* 欠損変異体では、神経軸索再生率が野生型と比べて顕著に減少するが、その減少は切断神経で *cdk-14* 遺伝子を発現させることでレスキューされたことから、CDK-14 は切断神経内で機能することが示唆された。CDK-14 がどのような因子を介して軸索再生を制御するかを知る目的で、CDK-14 と結合する因子を酵母ツーハイブリッド法で探索した。その結果、哺乳動物 Dsh の線虫ホモログの一つ、MIG-5 を同定した。Dsh は Wnt シグナル経路で機能することから、線虫の複数の Wnt ホモログとその受容体について、変異体を用いて神経軸索再生への関与を検討した。Wnt ホモログ *egl-20* と、Wnt 受容体ホモログ *mig-1* が、神経軸索再生に必要であることが確認された。以上の結果から、Wnt シグナル系が軸索再生を正に制御することが明らかになった。

Wnt シグナル系の下流経路は、転写を制御する canonical 経路と、ミオシン軽鎖のリン酸化を介してアクトミオシン系を制御する non-canonical 経路の二つの経路がある。以前の解析から、ミオシン軽鎖リン酸化シグナル経路が神経軸索再生を制御することが判明していたので、CDK-14 がこの経路の上流で神経軸索を制御する可能性を検討した。まず、*cdk-14* 欠損変異体でリン酸化ミミック型のミオシン軽鎖遺伝子を発現させた結果、その再生率低下の表現型が抑圧された。さらに、*mig-1* 欠損変異体でも、同様に再生率低下の表現型が抑圧された。これらの結果から、CDK-14 はミオシン軽鎖のリン酸化を制御する Wnt シグナル系の non-canonical 経路を介して、軸索再生を制御することが明らかとなった。

ミオシン軽鎖のリン酸化は、CDC-42-ミオシンホスファターゼによる脱リン酸化経路の不活性化により制御される。CDC-42 は Rho タイプの低分子量 G タンパク質で、GDP-GTP 交換因子 (GEF) により活性化されるが、動物細胞の non-canonical Wnt シグナル経路で機能する GEF として、Dbl ファミリーに属する WGEF が知られている。そこで、線虫の WGEF ホモログ *ephx-1* の欠損変異体で軸索再生を検討した結果、顕著な再生率の低下が観察され、この再生率低下は活性化型 CDC-42 の発現で抑圧された。従って、線虫の non-canonical Wnt シグナル経路で、EPHX-1 が CDC-42 の GEF として機能していると考えられる。さらに、*cdk-14* 変異体の再生率低下が EPHX-1 の多量発現で抑圧された。この結果から、CDK-14 は EPHX-1 を介して CDC-42 を活性化することで、神経軸索再生を制御することが示唆された。

CDK-14 はプロテインキナーゼであることから、そのキナーゼ活性が神経軸索再生に必要であることが予想される。しかし予想に反して、*cdk-14* 変異体における軸索再生低下の表現型は、キナーゼ活性を失った変異型 *cdk-14* 遺伝子によってもレスキューされた。従って、CDK-14 のキナーゼ活性は、神経軸索再生制御に必要でない。そこで、CDK-14 と EPHX-1 が結合する可能性について酵母ツーハイブリッド法により解析した結果、CDK-14 は EPHX-1 の C 端にある SH3 ドメインに結合した。Dbl ファミリーの GEF は、N 端のポリプロリン領域が C 端にある SH3 ドメインに結合することで、GEF 活性を自己抑制している。酵母ツーハイブリッド法による解析から、EPHX-1 の N 端が C 端の SH3 ドメインと結合すること、生化学的解析から、全長の EPHX-1 より N 端を除いた EPHX-1 の方が、CDC-42 に強く結合することが確認された。これらの結果は、EPHX-1 の N 端が CDC-42 との結合を抑制することを示唆している。これらの知見を総合すると、CDK-14 が EPHX-1 の SH3 ドメインに結合することで、EPHX-1 の N 端による自己抑制を解除し、CDC-42 を活性化することで軸索再生を促進している可能性が考えられる。そこで、この可能性を検討する目的で、*cdk-14* 変異体に *ephx-1* の N 端を除いた遺伝子導入した結果、その

再生率低下の表現型が抑圧された。以上の結果から、non-canonical Wnt シグナル経路上で、CDK-14 EPHX-1 の GEF 活性化 CDC-42 の活性化 ミオシンホスファターゼの不活性化 ミオシン軽鎖のリン酸化、を誘導することで、神経軸索再生を促進することが明らかとなった。

上記の成果、および関連した研究成果は、以下の論文として発表した。

J.Neurosci .39,5662-5672(2019);J.Neurosci .41,4754-4767(2021);

J.Neurosci .41,8309-8320(2021)。

(2)フェロモン Asc シグナル系による軸索再生制御機構の解明

svh-18/srx-16 (以下 *srx-16* とする) 遺伝子は、SRX ファミリーに属する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) をコードしている。しかし、*srx-16* が軸索再生に関与するか検討した結果、*srx-16* 欠損変異体で軸索再生の異常は観察されなかった。従って、SRX-16 は *vhp-1* 欠損による致死性の誘導には必要であるが、軸索再生には関与しないと考えられる。そこで、軸索再生には SRX ファミリーの別の GPCR が必要ではないかと考え、SRX ファミリーGPCR をサーチした結果、線虫の低分子脂質フェロモン Asc の受容体を見出した。では、Asc が実際に軸索再生に関与するか、Asc 合成酵素をコードする *acox-1.1*、*daf-22* 遺伝子について、軸索再生への関与を検討した。いずれの欠損変異体で、軸索再生率の顕著な低下がみられたことから、Asc が軸索再生に必要であることが示された。

線虫の Asc は約 200 種類のサブタイプが存在するが、それらの合成は異なるアイソフォームの ACOX タンパク質が機能することで、特定のサブタイプの Asc が合成される。そこで、どのサブタイプの Asc が神経軸索再生に関わるか、*acox* のアイソフォーム遺伝子の欠損変異体を用いて軸索再生率を検討した結果、Asc C3 の合成に特異的に関わる *acox-1.2* 遺伝子の欠損変異体で再生率が低下することが判明した。さらに、*acox-1.2* 変異体に外部から Asc C3 を投与した結果、再生率低下の表現型が抑圧されたことから、Asc C3 が神経軸索再生に必要であることが示された。

フェロモン応答において、SRG-36/SRG-37 が Asc C3 の GPCR として機能している。そこで、軸索再生においても、SRG-36/SRG-37 が Asc C3 の GPCR として機能しているか検討した結果、*srg-36* 遺伝子と *srg-37* 遺伝子の両方を欠損する変異体で、軸索再生率が顕著に低下していた。さらに、*acox-1.2* 変異体の場合と異なり、*srg-36/srg-37* 欠損変異体に Asc C3 を投与しても、その再生率低下の表現型は抑圧されなかった。これらの結果から、Asc C3 は SRG-36/SRG-37 GPCR を介して、軸索再生を制御することが明らかになった。さらに、*acox-1.1* 欠損変異による軸索再生率低下の表現型が、活性化型 Gq 発現により抑圧されたことから、SRG-36/SRG-37 GPCR は Gq の活性化を介して、軸索再生を制御していると考えられる。以上の結果から、Asc C3 は神経で切断依存的に合成され、それが受容体である SRG-36/SRG-37 GPCR を介して Gq を活性化することで、神経軸索再生を促進することが明らかとなった。

上記の成果、および関連した研究成果は、以下の論文として発表した。

J.Neurosci .41,2842-2853(2021);J.Neurosci .42,720-730 (2022);

EMBO Rep.23,e55076(2022)。

(3)SVH-24/SDZ-33 による転写因子 MDL-1 の分解を介した JNK シグナル系による軸索再生制御機構の解明

転写因子 Ets の線虫ホモログ SVH-5/ETS-4 (以下 ETS-4 とする) は、軸索再生において *svh-2* 遺伝子の切断依存的な発現誘導を行うことで軸索再生を制御する。ETS-4 は TDP2 ホモログである TDPT-1 による SUMO 化で、その活性が抑制され、TDPT-1 の活性は転写因子 MAX の線虫ホモログ SVH-14/MXL-1 (以下 MXL-1 とする) が結合することで抑制される。MXL-1 は MAD の線虫ホモログ MDL-1 と複合体を形成し、MDL-1 のタンパク質量は軸索切断により減少する。以上の結果から、軸索再生において軸索切断により MDL-1 が分解され、フリーとなった MXL-1 が TDPT-1 の SUMO 化活性を抑制し、その結果、ETS-4 が活性化され軸索再生が促進されると考えられる。そこで、軸索再生制御における MDL-1 の分解機構の解明を目指した。

SVH-24/SDZ-33 (以下 SDZ-33 とする) は、種を超えて保存された機能未知の遺伝子であるが、ユビキチン-プロテソーム系で機能するユビキチンリガーゼ E3 と結合する F-box ドメインを持つ。*sdz-33* 欠損変異体において神経軸索再生を検討した結果、再生率の顕著な低下が観察された。この再生率低下の表現型は、*svh-2* 遺伝子を切断神経で強制的に発現させることで抑圧された。さらに、GFP レポーターを用いた解析から、*sdz-33* 変異体では *svh-2* 遺伝子の軸索切断による発現誘導がおきないことも判明した。これらの結果から、*sdz-33* は軸索切断による *svh-2* 遺伝子発現誘導を介して、軸索再生を制御することが示唆された。*svh-2* 遺伝子発現誘導シグナルの上流では MDL-1 の分解が起きることから、SDZ-33 が MDL-1 の分解を介して軸索再生を制御する可能性が考えられる。この可能性が正しければ、*sdz-33* 変異体における軸索再生率低下は、MDL-1 の分解が起きないことが原因と考えられる。そこで、*sdz-33* 変異体にさらに *mdl-1* 欠損変異を導入すれば、再生率低下の表現型が抑圧されるはずである。事実、*sdz-33; mdl-1* 二重欠損変異体を作成して解析した結果、*mdl-1* 欠損変異は *sdz-33* 変異体の再生率低下の表現型を抑圧した。また、生化学的解析により、SDZ-33 タンパク質は MDL-1 タンパク質と結合することが確認された。さらに、SDZ-33 と MDL-1 を動物培養細胞で共発現させると、MDL-1 のタンパク質量が減少すること、そこにプロテアーゼインヒビターである MG132 を加えると、ユビキチン化された MDL-1 のバンドが出現することから、SDZ-33 が MDL-1 のユビキチン化、および分解を誘導することが示された。次に、線虫において SDZ-33 が切断神経における軸索切断依存的な MDL-1 分解に必要なか検討した。野生型と *sdz-33* 欠損変異体において、軸索切断前後における MDL-1 のタンパク質量について解析した結果、野生型では軸索切断依存的に MDL-1 タンパク質の減少が観察されたが、*sdz-33* 変異体ではその減少が起きなかった。以上の結果から、SDZ-33 は MDL-1 の軸索切断依存的な分解を誘導することで *svh-2* 遺伝子の発現を誘導し、軸索再生を促進することが明らかになった。

上記の成果、および関連した研究成果は、以下の論文として発表した。

EMBO Rep.20, e47517(2019); J.Neurosci.41,2373-2381(2021).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Sakai Yoshiki, Hanafusa Hiroshi, Pastuhov Strahil Iv, Shimizu Tatsuhiro, Li Chun, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 TDP2 negatively regulates axon regeneration by inducing SUMOylation of an Ets transcription factor | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 EMBO reports | 6. 最初と最後の頁 2573-2381 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201847517 | 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 Hisamoto Naoki, Shimizu Tatsuhiro, Asai Kazuma, Sakai Yoshiki, Pastuhov Strahil I., Hanafusa Hiroshi, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 C. elegans Tensin promotes axon regeneration by linking the Met-like SVH-2 and integrin signaling pathways | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 5662 ~ 5672 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2059-18.2019 | 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 Hanafusa Hiroshi, Yagi Takuya, Ikeda Haruka, Hisamoto Naoki, Nishioka Tomoki, Kaibuchi Kozo, Shirakabe Kyoko, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 132 |
| 2. 論文標題 LRRK1 phosphorylation of Rab7 at Ser-72 links trafficking of EGFR-containing endosomes to its effector RILP | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cell Science | 6. 最初と最後の頁 228809 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.228809 | 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 Shimizu Tatsuhiro, Kato Yuka, Sakai Yoshiki, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 213 |
| 2. 論文標題 N-glycosylation of the discoidin domain receptor Is required for axon regeneration in C.elegans | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Genetics | 6. 最初と最後の頁 491 ~ 500 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/genetics.119.302492 | 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 Shimizu Tatsuhiro, Pastuhov Strahil I., Hanafusa Hiroshi, Sakai Yoshiki, Todoroki Yasuko, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Caenorhabditis elegans F-box protein promotes axon regeneration by inducing degradation of the Mad transcription factor | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 2373 ~ 2381 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1024-20.2021 | 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 Sakai Yoshiki, Hanafusa Hiroshi, Shimizu Tatsuhiro, Pastuhov Strahil I., Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 BRCA1-BARD1 regulates axon regeneration in concert with the Gq -DAG signaling network | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 2842 ~ 2853 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1806-20.2021 | 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 Sakai Yoshiki, Tsunekawa Mayuka, Ohta Kohei, Shimizu Tatsuhiro, Pastuhov Strahil, Hanafusa Hiroshi, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 The integrin signaling network promotes axon regeneration via the Src-ephexin-RhoA GTPase signaling axis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 4754 ~ 4767 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2456-20.2021 | 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 Hisamoto Naoki, Sakai Yoshiki, Ohta Kohei, Shimizu Tatsuhiro, Li Chun, Hanafusa Hiroshi, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 CDK14 promotes axon regeneration by regulating the non-canonical Wnt signaling pathway in a kinase-independent manner | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 8309 ~ 8320 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0711-21.2021 | 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 Kulkarni Sucheta S, Sabharwal Vidur, Sheoran Seema, Basu Atrayee, Matsumoto Kunihiro, Hisamoto Naoki, Ghosh-Roy Anindya, Koushika Sandhya P | 4. 巻 219 |
| 2. 論文標題 UNC-16 alters DLK-1 localization and negatively regulates actin and microtubule dynamics in <i>Caenorhabditis elegans</i> regenerating neurons | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Genetics | 6. 最初と最後の頁 139 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/genetics/iyab139 | 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 該当する |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Sakai Yoshiki, Hanafusa Hiroshi, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Histidine dephosphorylation of the G protein GPB 1 promotes axon regeneration in <i>C.elegans</i> | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 EMBO reports | 6. 最初と最後の頁 55076 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202255076 | 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 Shimizu Tatsuhiro, Sugiura Kayoko, Sakai Yoshiki, Dar Abdul R., Butcher Rebecca A., Matsumoto Kunihiro, Hisamoto Naoki | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Chemical signaling regulates axon regeneration via the GPCR-Gq pathway in <i>Caenorhabditis elegans</i> | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 720 ~ 730 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0929-21.2021 | 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 該当する |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Hanafusa Hiroshi, Kedashiro Shin, Gotoh Mako, Saitoh Ko-hei, Inaba Hironori, Nishioka Tomoki, Kaibuchi Kozo, Inagaki Masaki, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 135 |
| 2. 論文標題 LRRK1-mediated NDEL1 phosphorylation promotes cilia disassembly via dynein-2-driven retrograde intraflagellar transport | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cell Science | 6. 最初と最後の頁 259999 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.259999 | 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 Fujita Keitaro, Kedashiro Shin, Yagi Takuya, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro, Hanafusa Hiroshi | 4. 巻 135 |
| 2. 論文標題 The ULK complex-LRRK1 axis regulates Parkin-mediated mitophagy via Rab7 Ser-72 phosphorylation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cell Science | 6. 最初と最後の頁 260395 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.260395 | 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 Hanafusa Hiroshi, Fujita Keitaro, Kamio Misa, Iida Shiori, Tamura Yasushi, Hisamoto Naoki, Matsumoto Kunihiro | 4. 巻 136 |
| 2. 論文標題 LRRK1 functions as a scaffold for PTP1B-mediated EGFR sorting into ILVs at the ER-endosome contact site | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cell Science | 6. 最初と最後の頁 260566 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.260566 | 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 - |

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 S. Iv. Pastuhov, N. Hisamoto, A. Tsuge, T. Shimizu, H. Hanafusa, K. Matsumoto |
| 2. 発表標題 Phosphatidylserine exposure mediated by ABC transporter activates the integrin signaling pathway promoting axon regeneration |
| 3. 学会等名 22nd international C. elegans conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Y. Sakai, H. Hanafusa, C. Li, T. Shimizu, Strahil Iv.Pastuhov, N. Hisamoto, K. Matsumoto |
| 2. 発表標題 C. elegans TDP2 homolog negatively regulates axon regeneration by inducing SUMOylation of an Ets transcription factor |
| 3. 学会等名 22nd international C. elegans conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 花房 洋、八木 拓也、西岡 朋生、貝淵 弘三、白壁 恭子、松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 LRRK1はRab7 Ser-72をリン酸化し、エフェクター分子RILPによるEGFR含有エンドソームの輸送を促進する |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 酒井 芳樹、花房 洋、Strahil Iv.Pastuhov、清水 達太、Chun Li、久本 直毅、松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 Max転写因子MXL-1はEts転写因子のSUMO化制御を介して軸索再生を促進する |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 後藤 真子・花房 洋・松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 LRRK1NDEL1経路はDynein-2による鞭毛内逆行輸送を介してシリア退縮を制御する |
| 3. 学会等名 第44回分日本子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 出原 魁人・久本 直毅・松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体による神経軸索再生制御機構 |
| 3. 学会等名 第44回分日本子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 恒川 真有香・久本 直毅・松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 インテグリンシグナルネットワークはSrc-Ephexin-RhoAシグナル軸を介して神経軸索再生を促進する |
| 3. 学会等名 第44回分日本子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 杉浦 佳代子・久本 直毅・松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 線虫におけるケミカルシグナル-GPCR-Gq 経路を介した神経軸索再生の制御機構 |
| 3. 学会等名 第44回分日本子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤田 圭太郎・花房 洋・松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 ULK複合体 LRRK1経路によるParkin依存的マイトファジーの制御機構 |
| 3. 学会等名 第44回分日本子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 酒井 芳樹・久本 直毅・松本 邦弘 |
| 2. 発表標題 BRCA1-BARD1はGq -DAGシグナルネットワークと協調して神経軸索再生を制御する |
| 3. 学会等名 第44回分日本子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|