

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07123

研究課題名(和文) 様々な原因遺伝子で発症する脊髄小脳失調症に共通に有効な治療薬の探索

研究課題名(英文) Exploration of therapeutics commonly available for spinocerebellar ataxias caused by various causal genes

研究代表者

関 貴弘 (Seki, Takahiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：50335650

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)：様々な原因遺伝子で発症する神経変性疾患である脊髄小脳変性症(SCA)に対し、共通に有効な治療薬・予防薬候補化合物の探索を行った。その結果、小脳選択的に硫化水素産生を誘導するD-cysteineが複数のSCA原因タンパク質を発現させた初代培養小脳プルキンエ細胞における樹状突起形態異常を共通に改善すること、及びD-cysteineの慢性投与がSCA1モデルマウスにおける運動障害発症を遅らせることを明らかにした。以上の結果から、安全性の高いD-cysteineはSCA共通の発症予防薬として有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SCAは常染色体優性性の神経変性疾患であり、患者の子供は1/2の確率でSCA原因遺伝子を保有する。しかしながら、SCAの有効な治療法・発症予防法は存在せず、患者の子供は発症しないことを願うことしかできないのが現状である。D-Cysteineは安全性の高いアミノ酸であるため、SCA原因遺伝子保有者が発症前からD-cysteineを慢性的に服用することで、SCAの発症を予防できる可能性が考えられ、社会的意義も大きい。また、D-cysteineは世界初の神経変性疾患予防薬となることも期待でき、学術的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the novel candidates of the therapeutics or preventives commonly for spinocerebellar ataxias (SCAs), which are neurodegenerative disease caused by various causal genes. We revealed that D-cysteine, which produces hydrogen sulfide in a cerebellar specific manner, alleviates the aberrant dendritic morphology of primary cultured Purkinje cells caused by the expression of SCA-causing mutant proteins and that long-term treatment of D-cysteine delays the onset of motor impairment in SCA1 model mice. These findings suggest that D-cysteine could be a novel preventive for various types of SCAs.

研究分野：神経科学、神経薬理学

キーワード：脊髄小脳失調症 D-Cysteine プルキンエ細胞 シャペロン介在性オートファジー

1. 研究開始当初の背景

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) は小脳の萎縮と小脳性の運動失調を特徴とする進行性の神経変性疾患である。SCD は他の神経変性疾患に比べ、約 30% と遺伝性で発症する割合が高いという特徴を持つ。遺伝性 SCD の大部分を占める常染色体優性遺伝性のものを脊髄小脳失調症 (SCA) と呼び、原因遺伝子座の違いにより SCA1-46 に分類されている。早期に同定された SCA1,2,3 などは CAG リピートの伸長が原因のポリグルタミン病の一種である。伸長ポリグルタミン鎖を有するこれらの原因タンパク質は凝集しやすい性質を持ち、この特性が神経変性に繋がると考えられている。しかし、その後の遺伝子解析により、過半数の SCA はミスセンス変異が原因で発症することが報告されている。

我々は過去にミスセンスへ変異が原因で発症する SCA14 及び SCA21 に関する研究を行ってきた。SCA14 の原因タンパク質である変異プロテインキナーゼ C γ (PKC γ) は野生型 PKC γ よりも凝集しやすい性質 (易凝集性) を持つことを解明した (Seki T et al, *J Biol Chem*, 280:29096-106 (2005))。しかし、SCA21 の原因である変異 transmembrane protein 240 (TMEM240) は野生型と比べて局在の変化もなく、凝集しやすい性質は持たなかった (Seki T et al, *Neurobiol Dis*, 120:34-50 (2018))。一方、ウイルスベクターを用いてこれらの変異タンパク質を小脳神経細胞に発現させると、運動失調という SCA 患者同様の表現型を示すため、異常タンパク質の易凝集性だけが SCA の発症に関与するというのではない、ということが示唆された。

SCA は小脳の萎縮に伴う運動失調が共通の症状として観察されるため、様々な原因遺伝子で発症する SCA も共通の発症機序が存在すると示唆される。SCA 発症の共通の分子機序解明は様々な SCA に有効な治療薬の創生に有用な知見となることが期待される。しかし、SCA の原因遺伝子由来するタンパク質の機能は多種多様であり、共通の機能は見出せておらず、そのため SCA の有効な治療薬が存在していないのが現状である。

小脳機能に重要な役割を果たす小脳プルキンエ細胞 (PC) は小脳皮質に存在し、発達した樹状突起を持つ神経細胞である。SCA 患者や SCA モデル動物において、PC の脱落や樹状突起萎縮に伴う分子層の縮小が観察されている。申請者は SCA14 及び SCA21 の原因である変異 PKC γ 及び変異 TMEM240 を培養小脳 PC に発現させると、いずれも PC の樹状突起発達を低下させることを解明した (Seki T et al, *Neurobiol Dis*, 33:260-73 (2009), Seki T et al, *Neurobiol Dis*, 120:34-50 (2018))。この樹状突起発達低下を改善する化合物を同定することは、SCA 共通の治療薬の開発に有用な知見となることが期待される。

2. 研究の目的

本研究は培養 PC の樹状突起発達低下が SCA に共通な表現型の一つと想定し、これを指標に SCA 共通の治療薬の候補化合物を探索することを目的とし、以下の 3 点の解析を行った。

- ① SCA 原因タンパク質を発現させた培養小脳 PC を *in vitro* SCA モデルとし、PC の樹状突起縮小を改善する化合物を同定する。
- ② *In vivo* SCA モデルで観察される運動機能障害や組織異常に対して、*in vitro* SCA モデルで有効であった化合物の治療効果を確認する。
- ③ 化合物の SCA に対する発症予防・治療効果におけるシャペロン介在性オートファジー (CMA) の関与解明

3. 研究の方法

(1) 3 種類の SCA 原因タンパク質による *in vitro* SCA モデルの確立とそれに対する化合物の影響

ポリグルタミン鎖の伸長を原因遺伝子とする SCA1、SCA3 及びミスセンス変異を原因遺伝子とする SCA21 のモデルを作製するため、それぞれの野生型及び変異タンパク質を発現させるアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを作製した。培養 1 日後のラット胎児由来小脳初代培養に AAV ベクターを感染させることで、PC に遺伝子導入を行った。培養 21 日後に細胞を固定し、PC マーカーである calbindin の蛍光免疫染色を行った。共焦点顕微鏡観察により PC の形態を解析することにより、樹状突起発達に対する SCA 原因タンパク質の影響を解析し、3 種類の *in vitro* SCA モデルを確立した。

In vitro SCA モデルで観察される樹状突起縮小を改善する化合物を探索するため、培養 14 日目から 21 日目の 7 日間の間、いくつかの化合物の処置を行った。培養 21 日後に細胞を固定し、前述の方法で PC 樹状突起の定量解析を行った。

(2) In vivo SCA1 モデルマウスの作製と化合物の効果解析

神経細胞選択的に SCA1 原因タンパク質(HA-ATXN1(Q141))を発現させる AAV ベクターを 4 週齢 ICR マウス小脳に微量注入することで小脳神経選択的に SCA1 原因タンパク質を発現させ、SCA1 モデルマウスを作製した。対照群としては野生型タンパク質(HA-ATXN1(Q28))を発現させる AAV ベクターを投与したマウスを用いた。マウスの運動機能は長さ 1.1 m、直径 15 mm、高さ 50 cm の丸い棒の上を歩かせる beam walking test により解析した。棒を渡る間に後肢を滑らせた割合 (fault rate) により、運動機能を定量解析した。また、運動機能障害発症直後である AAV ベクター投与 8 週間後、及び運動障害が進行した AAV ベクター投与 16 週後のマウス小脳組織を還流固定後摘出し、蛍光免疫染色を行うことで小脳組織の解析を行った。

In vitro SCA モデルで効果を示した化合物について、in vivo SCA1 モデルの運動失調発症前から慢性投与を行い、運動障害や組織異常に対する効果を検討した。

(3) 効果を示した化合物が CMA 活性に及ぼす影響の解析

In vitro 及び in vivo SCA モデルにおいて治療効果を示した化合物の作用機序を解明するため、CMA に注目して解析を行った。我々は過去に CMA 基質である GAPDH と多機能ラベリングタンパク質 HaloTag を融合させた GAPDH-HT を CMA 活性マーカーとし、そのリソソーム集積を指標に CMA 活性を簡便に評価可能な独自の活性評価系を確立した (Seki T et al, *PLoS ONE*, 7:e31232 (2012), Sato M et al, *Genes Cells*, 21:861-73 (2016))。この評価系を用いて、化合物の CMA 活性に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

① 3 種類の in vitro SCA モデルにおける PC 樹状突起縮小を共通に改善する化合物の同定

我々は最近、小脳選択的に硫化水素を産生させる D-cysteine が初代培養 PC の樹状突起発達を促進することを解明した (Seki T et al, *Mol Cell Neurosci*, 93:36-47 (2018))。そこで、この D-cysteine が in vitro SCA モデルの PC 樹状突起縮小を改善するかについて、SCA1, SCA3, SCA21 の 3 種類の in vitro SCA モデルを用いて検討した。D-Cysteine は過去の報告で有意な樹状突起発達促進効果を示さなかった 0.2 mM という濃度で用いた。SCA1, SCA3, SCA21 それぞれの原因となる変異タンパク質を発現する PC では野生型タンパク質発現細胞と比較して、PC 樹状突起の縮小が観察された (図 1)。D-Cysteine (0.2 mM) の処置は 3 種類の in vitro SCA モデルのいずれにおいても PC 樹状突起の発達を顕著に改善した (図 1)。以上の結果から、D-cysteine は様々な SCA に共通して有効である可能性が示された。

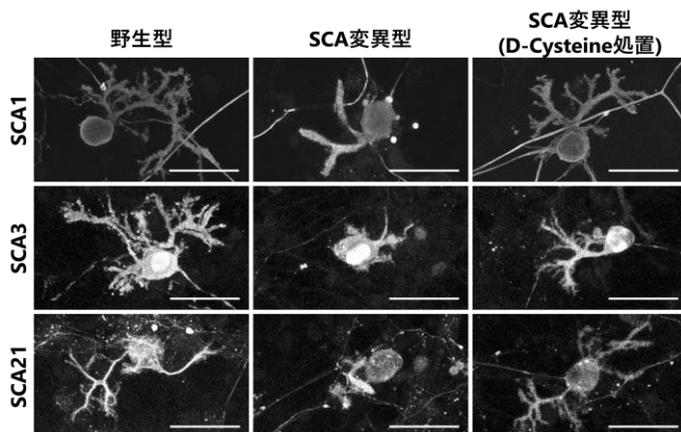


図 1 野生型及び SCA 変異型タンパク質を発現する初代培養小脳 PC 細胞の calbindin 免疫染色画像。上から SCA1, SCA3, SCA21 の原因である ATXN1, ATXN3, TMEM240 の野生型、変異型をそれぞれ発現させた細胞を示す。左端は野生型、真ん中は変異型発現細胞を示し、右端は D-cysteine を処置した変異型発現細胞を示す。Scale bars = 50 μ m。

② In vivo SCA1 モデルの確立

D-cysteine の in vivo SCA モデルにおいて効果検討のため、まず、AAV ベクターを用いてマウス小脳神経に SCA1 原因タンパク質を発現させることで、in vivo SCA1 モデルの作製を試みた。

Ataxin-1 (ATXN1)という RNA 結合タンパク質内に存在するポリグルタミン鎖が、健常人では 25-35 個であるのに対し、SCA1 患者では 39 以上に伸長している。本研究では神経選択的プロモーターである synapsin I promoter の下で 141 個に伸長したポリグルタミン鎖を持つ ATXN1 の N 末端に HA タグを付加したタンパク質 (HA-ATXN1(Q141)) を発現させる AAV ベクターを小脳実質に投与することで、SCA1 モデルマウスの作製を試みた。コントロールマウスとしては、健常人の範囲である 28 個のポリグルタミン鎖を有する HA-ATXN1(Q28)を同様に神経細胞選択的に発現させる AAV ベクターを小脳に投与したマウスを用いた。

4 週齢の雄性 ICR マウスに AAV ベクターを投与し、2 週間ごとに beam walking test を行い、運動機能を評価したところ、AAV ベクター投与 6-8 週目から SCA1 モデルマウスにおいて、fault rate の上昇傾向が観察され、投与後 12 週目で有意に fault rate が上昇した (図 2)。以上の結果から、AAV ベクターの小脳実質投与による SCA1 原因タンパク質の小脳神経細胞への発現により、進行性の運動障害を伴う SCA1 モデルマウスの作製ができたことが確認された。

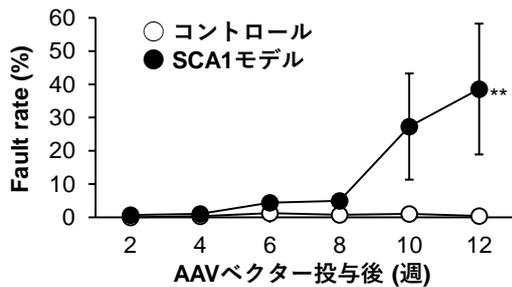


図 2 SCA1 モデルマウスの beam walking test における fault rate。 ** p < 0.01 vs コントロールマウス (Two-way ANOVA, followed by post hoc Bonferroni test, n = 5)

③ In vivo SCA1 モデルにおける D-cysteine の発症予防効果

続いて、D-cysteine が in vivo SCA1 モデルに及ぼす影響を検討した。D-Cysteine は 100 mg/kg の投与量で 1 日 1 回腹腔内投与を毎日行うことで、慢性投与した。投与ははっきりとした運動障害が観察される前の AAV ベクター投与後 6 週目から開始し、10 週間慢性投与を行った。投与はコントロールマウス、SCA1 モデルマウスの両者に行い、対照群として同じ容量の生理食塩水 (saline) を慢性投与した。

Saline もしくは D-cysteine 投与直前の AAV ベクター投与 6 週目から投与終了時の 16 週目までの beam walking test の結果を図 3 に示す。Saline 投与 SCA1 モデルマウスでは saline 投与コントロールマウスと比較し、AAV ベクター投与 12 週目以降に有意な fault rate の上昇が観察された。一方、D-cysteine 投与 SCA1 モデルマウスでは、観察期間中の有意な fault rate の上昇は観察されず、運動障害が観察される前からの D-cysteine の慢性投与は運動障害発症を抑制することが明らかとなった。

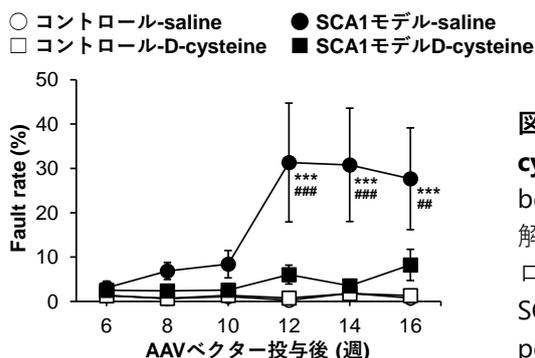


図 3 SCA1 モデルマウスの運動機能に対する D-cysteine 慢性投与の効果。マウスの運動機能は beam walking test における fault rate を指標に定量解析を行った。*** p < 0.001 vs saline 投与コントロールマウス, ### p < 0.001 vs D-cysteine 投与 SCA1 モデルマウス (Two-way ANOVA, followed by post hoc Bonferroni test, n = 11-13)

さらに、SCA1 モデルマウスにおける小脳組織異常に対する D-cysteine 慢性投与の影響も検討した。結果の詳細を表 1 にまとめる。まず、saline 投与 SCA1 モデルマウスで運動障害がかなり進行した AAV 投与 16 週目での組織観察を行ったところ、saline 投与 SCA1 モデルマウスでは PC 数の減少、PC 樹状突起が投射している分子層の萎縮、分子層における mGluR1 の発現低下、登上線維のプレシナプスマーカーである VGluT2 の分子層での減少、ミクログリア及びアストロサイトの活性化が観察された。D-Cysteine 投与 SCA1 モデルマウスではこれらの組織異常がいずれも抑制されていた。続いて、運動障害発症初期の AAV ベクター投与 8 週後で同様の検証を行ったところ、saline 投与 SCA1 モデルマウスでは PC 細胞数に有意な変化は観察されなかったものの、分子層の萎縮、mGluR1 の発現低下、及びグリア細胞活性化が観察された。すなわち、SCA1

モデルマウスでは PC の神経変性よりも先にグリア細胞活性化が誘導されることが明らかとなった。D-Cysteine 投与 SCA1 モデルマウスでは、分子層の萎縮は抑制されなかったものの、mGluR1 の発現低下及びグリア細胞活性化は有意に抑制された。以上の結果から、D-cysteine は SCA1 モデルマウスで初期に観察される PC 樹状突起上の mGluR1 発現低下及びグリア細胞活性化を抑制することで、運動障害発症を遅らせることが明らかとなった。

表 1 SCA1 モデルマウスの小脳組織異常に対する D-cysteine の効果

(Saline 投与コントロールマウスと比較し、有意に低下したものを↓、低下したものを↑で示す)

観察時期	処置	PC 細胞数	分子層の厚さ	mGluR1	VGluT2	ミクログリア活性化	アストロサイト活性化
AAV 投与 8 週目	Saline	→	↓	↓	→	↑	↑
	D-Cysteine	→	↓	→	→	→	→
AAV 投与 16 週目	Saline	↓	↓	↓	↓	↑	↑
	D-Cysteine	→	→	→	→	→	→

④ D-Cysteine が小脳 PC の CMA 活性に及ぼす影響

D-Cysteine は小脳選択的な硫化水素産生を介して、培養小脳 PC の樹状突起伸長を誘導する (Seki T et al, *Mol Cell Neurosci*, 93:36-47 (2018))。しかし、D-cysteine 及び硫化水素がどのような分子機序で樹状突起に影響するかは不明なままである。一方、我々は SCA14 及び SCA21 モデル細胞において、リソソーム系タンパク質分解の経路である CMA の活性が低下することを報告した (Seki T et al, *PLoS ONE*, 7:e31232 (2012), Seki T et al, *Neurobiol Dis*, 120:34-50 (2018))。また、予備検討により、他のいくつかの SCA モデル細胞でも同様の CMA 活性低下が観察されることを確認している。以上の背景より、D-cysteine 及び硫化水素は CMA 活性化を介し、SCA 発症予防効果を示すのではないかと推測した。

この仮説を検証するため、CMA 基質と多機能ラベリングタンパク質を融合させた GAPDH-HT を活性マーカーとする CMA 活性評価法を用いて、初代培養小脳 PC における D-cysteine 及び硫化水素ドナー (Na₂S) の CMA 活性に及ぼす影響を検討した。D-Cysteine (1 mM) 及び Na₂S (10 μM) 処置は CMA 活性を反映する GAPDH-HT のドット状集積を有意に増大させた (図 4A)。また、小脳とは異なり、D-cysteine からの硫化水素産生に関与する D-amino acid oxidase が発現しない AD293 細胞では、Na₂S は CMA 活性を増大させるものの、D-cysteine は CMA 活性化を引き起こさなかった (図 4B)。以上の結果は、D-cysteine から小脳選択的に硫化水素が産生され、その硫化水素により CMA 活性が増大することが D-cysteine の SCA 発症予防効果に関与することを示唆している。

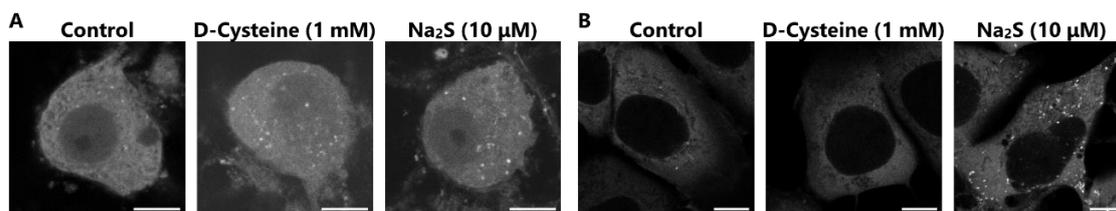


図 5 初代培養小脳 PC 細胞体 (A) 及び AD293 細胞 (B) における GAPDH-HT のドット状集積を指標とした CMA 活性評価。 Scale bars = 10 μm。

以上の結果より、本研究で以下の 2 点が明らかとなった。

- ① 小脳選択的に硫化水素を産生させる D-cysteine が複数の in vitro SCA モデルと in vivo SCA1 モデルにおいて有効であり、SCA に共通の発症予防薬候補となりうる。
- ② D-Cysteine は硫化水素産生を介して、小脳 PC の CMA 活性化を誘導することで、SCA 発症予防効果を示す。

SCA は常染色体優性遺伝性であり、両親のうち的一方が発症すれば、1/2 の確率でその子供も原因遺伝子を保有する。このような状況でも、SCA 発症を防ぐ方法がないのが現状である。本研究結果は安全性の高いアミノ酸である D-cysteine を予防的に服用することで、SCA 原因遺伝子保有者の SCA 発症を防ぐことができる可能性が高く、今後は世界初の神経変性疾患予防薬としての応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ueda Erika, Ohta Tomoko, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 D-Cysteine Activates Chaperone-Mediated Autophagy in Cerebellar Purkinje Cells via the Generation of Hydrogen Sulfide and Nrf2 Activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1230 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11071230	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 Yoshimizu Ayaka, Kinoshita Keita, Ichihara Yusei, Kurauchi Yuki, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi	4. 巻 362
2. 論文標題 Hydroxychloroquine improves motor function and affords neuroprotection without inhibition of inflammation and autophagy in mice after intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577786 ~ 577786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577786	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 Tomoko, Morikawa Yuri, Sato Masahiro, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro	4. 巻 343
2. 論文標題 Therapeutic potential of d-cysteine against in vitro and in vivo models of spinocerebellar ataxia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 113791 ~ 113791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2021.113791	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 Yamada Yusei, Ishitsuka Yoichi, Seki Takahiro, 他27名	4. 巻 178
2. 論文標題 Differential mode of cholesterol inclusion with 2-hydroxypropyl cyclodextrins increases safety margin in treatment of Niemann-Pick disease type C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 2727 ~ 2746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15464	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 Hori Yuria, Tsutsumi Reiho, Nasu Kento, Boateng Alex, Ashikari Yasuhiko, Sugiura Masaharu, Nakajima Makoto, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Aromatic-Turmerone Analogs Protect Dopaminergic Neurons in Midbrain Slice Cultures through Their Neuroprotective Activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1090 ~ 1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051090	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 Sato Masahiro, Ohta Tomoko, Morikawa Yuri, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Ataxic phenotype and neurodegeneration are triggered by the impairment of chaperone mediated autophagy in cerebellar neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 198 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12649	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 Fukaura Madoka, Ishitsuka Yoichi, Shirakawa Seiichi, Ushihama Naoki, Yamada Yusei, Kondo Yuki, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Motoyama Keiichi, Higashi Taishi, Arima Hidetoshi, Kurauchi Yuki, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi, Higaki Katsumi, Matsuo Muneaki, Irie Tetsumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Intracerebroventricular Treatment with 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Decreased Cerebellar and Hepatic Glycoprotein Nonmetastatic Melanoma Protein B (GPNMB) Expression in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 452 ~ 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010452	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 Sato Masahiro, Ueda Erika, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi, Seki Takahiro	4. 巻 528
2. 論文標題 Glucocorticoids negatively regulates chaperone mediated autophagy and microautophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 199 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.132	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 Matsumoto Kosei, Kinoshita Keita, Hijioka Masanori, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Seki Takahiro, Masuda Takeshi, Ohtsuki Sumio, Katsuki Hiroshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Nicotine promotes angiogenesis in mouse brain after intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	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) 10.1016/j.neures.2020.07.003	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 Matsumoto Kosei, Kinoshita Keita, Yoshimizu Ayaka, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi	4. 巻 342
2. 論文標題 Laquinimod and 3,3 -diindolyemethane alleviate neuropathological events and neurological deficits in a mouse model of intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577195 ~ 577195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2020.577195	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 Noda Daisuke, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi	4. 巻 142
2. 論文標題 Interactions between rat cortico-striatal slice cultures and neutrophil-like HL60?cells under thrombin challenge: Toward elucidation of pathological events in intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 116 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.12.006	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 Obayashi Hitomi, Nagano Yoshito, Takahashi Tetsuya, Seki Takahiro, Tanaka Shigeru, Sakai Norio, Matsumoto Masayasu, Maruyama Hirofumi	4. 巻 523
2. 論文標題 Histone deacetylase 10 knockout activates chaperone-mediated autophagy and accelerates the decomposition of its substrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 246 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.048	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 Kurauchi Yuki, Devkota Hari Prasad, Hori Kengo, Nishihara Yuiko, Hisatsune Akinori, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Anxiolytic activities of Matcha tea powder, extracts, and fractions in mice: Contribution of dopamine D1 receptor- and serotonin 5-HT1A receptor-mediated mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 301 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2019.05.046	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 Ichimizu Shota, Watanabe Hiroshi, Maeda Hitoshi, Hamasaki Keisuke, Ikegami Komei, Chuang Victor Tuan Giam, Kinoshita Ryo, Nishida Kento, Shimizu Taro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiro, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi, Futaki Shiroh, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 304
2. 論文標題 Cell-penetrating mechanism of intracellular targeting albumin: Contribution of macropinocytosis induction and endosomal escape	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 156 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.05.015	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 Sato Masahiro, Seki Takahiro, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi	4. 巻 140
2. 論文標題 Rapamycin activates mammalian microautophagy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 201 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.05.007	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 Oshima Mutsumi, Seki Takahiro, Kurauchi Yuki, Hisatsune Akinori, Katsuki Hiroshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Reciprocal Regulation of Chaperone-Mediated Autophagy/Microautophagy and Exosome Release	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1394 ~ 1401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00316	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46件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 森川 友理, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 脊髄小脳失調症34型モデルマウスの確立
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉内 祐樹, 松田 慧悟, 太田 有起, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 ヘキサゴン型飼育ケージの開発：個体間コミュニケーションの操作による社会適応メカニズムの解析
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 難波 七海, 柚木崎 美織, 近藤 悠希, 山田 侑世, 竹尾 透, 中潟 直己, 江良 択実, 大, 本山 敬一, 有馬 英俊, 関 貴弘, 倉内 祐樹, 香月 博志, 松尾 宗, 檜垣 克, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型患者にアセトアミノフェンを使用する際の肝障害リスクに関する基礎的検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田 恵梨香, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 硫化水素はNrf2活性化を介してシャペロン介在性オートファジー・マイクロオートファジーを活性化する
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 愛奈, 山田 侑世, 近藤 悠希, 西山 麻美, 河田 達哉, 三輪 徹, 竹田 大樹, 折田 頼尚, 竹尾 透, 中瀧 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志, 池田 龍二, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin脳室内投与療法の有効性および聴覚毒性評価を企図した逆向き橋渡し研究
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 慧悟, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 多様性のあるマウス集団モデルの確立とストレス対処能力形成の個体差解明
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田 恵梨香, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 硫化水素産生がシャペロン介在性オートファジー・マイクロオートファジー活性に及ぼす影響
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森川 友理, 関 貴弘, 太田 智子, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 脊髄小脳失調症1型モデルマウスにおけるD-cysteine の発症予防効果
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 慧悟, 倉内 祐樹, 関, 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 多様性のあるマウス集団モデルの確立とストレス対処能力形成の個体差解明
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田 恵梨香, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 硫化水素産生がシャペロン介在性オートファジー・マイクロオートファジー活性に及ぼす影響
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森川 友理, 関 貴弘, 太田 智子, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 脊髄小脳失調症1 型モデルマウスにおけるD-cysteineの発症予防効果
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関 貴弘, 太田 智子, 森川 友理, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 D-システインの慢性投与は脊髄小脳失調症1型モデルマウスの症状進展を抑制する
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森川 友理, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子導入による脊髄小脳失調症34型モデルマウスの確立
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mutsumi Oshima, Takahiro Seki, Yuki Kurauchi, Hiroshi Katsuki
2. 発表標題 Reciprocal Regulation of Chaperone-Mediated Autophagy/Microautophagy and Exosome Release
3. 学会等名 The American Society for Biochemistry and Molecular Biology “ Extracellular Vesicle Studies: From Benchtop to Therapeutics ” (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関 貴弘
2. 発表標題 脊髄小脳失調症治療の現状と発症予防薬の探索
3. 学会等名 次世代薬理学セミナー2021 in 名古屋 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 咲乃, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 木村 泰之, 鈴木 正昭, 鈴木 恵一, 古山 浩子, 香月 博志
2. 発表標題 In vitro脳内出血病理モデルに対するレチノイドの組織保護効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉水 文香, 木下 慶大, 松本 倅政, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 マウス脳内出血病態に対するヒドロキシクロロキンの作用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大島 睦, 関 貴弘, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 シャペロン介在性オートファジー・マイクロオートファジーとexosome分泌の相互調節
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉内 祐樹, 田中 理紗子, 笠 純華, 春田 牧人, 笹川 清隆, 関 貴弘, 太田 淳, 香月 博志
2. 発表標題 気象病モデルマウスの確立
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠 純華, 倉内 祐樹, 田中 理紗子, 春田 牧人, 笹川 清隆, 関 貴弘, 太田 淳, 香月 博志
2. 発表標題 気象病モデルマウスの脳血流動態に対する五苓散ならびにロキソプロフェンの効果比較
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関 貴弘, 佐藤 正寛, 太田 智子, 森川 友里, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 小脳神経細胞におけるシャペロン介在性オートファジーの活性低下は運動障害と神経変性を誘導する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田 恵梨香, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 D-システインは硫化水素産生を介してシャペロン介在性オートファジー及びミクロオートファジーを調節する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大島 睦, 関 貴弘, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 シャペロン介在性オートファジー・ミクロオートファジーとexosome分泌の相互調節
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥山 凌平, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 複数の脊髄小脳失調症原因タンパク質がシャペロン介在性オートファジー及びミクロオートファジー活性に及ぼす影響
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下 慶大, 吉水 文香, 小谷 俊介, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 マウス脳内出血病態に対するNurr1作動薬の作用比較
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉内 祐樹, 川本 雛, 渡邊 博志, 丸山 徹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 慢性腎臓病モデルマウスの脳内レドックスシグナル破綻と不安関連症状
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関 貴弘, 佐藤 正寛, 太田 智子, 森川 友里, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 小脳神経細胞におけるmiRNAを用いたLAMP2Aノックダウンは運動障害と神経変性を誘導する
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井寺 晃子, 関 貴弘, 佐藤 正寛, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 ALSに関連する変異ubiquilin 2はオートファジー・リソソーム系タンパク質分解を障害する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉内 祐樹、川本 雛、渡邊 博志、丸山 徹、関 貴弘、香月 博志
2. 発表標題 慢性腎臓病モデルマウスにおける脳内レドックスシグナル破綻と不安関連症状
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 正寛、太田 智子、関 貴弘、今野 歩、平井 宏和、倉内 祐樹、香月 博志
2. 発表標題 ウス小脳神経細胞におけるLAMP2Aのノックダウンは運動機能障害を誘導する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関 貴弘、堀 コリア、堤 麗帆、佐藤 正寛、倉内 祐樹、香月 博志
2. 発表標題 炎症性ドパミン神経障害における分泌小胞exosomeの関与
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関 貴弘、堀 コリア、堤 麗帆、倉内 祐樹、香月 博志
2. 発表標題 活性化ミクログリア由来exosomeによるドパミン神経変性
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 大島 睦, 関 貴弘, 佐藤 正寛, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 シャペロン介在性オートファジー・マイクロオートファジーとexosome分泌の相互調節
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 佐藤 正寛, 太田智子, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 マウス小脳神経細胞におけるLAMP2Aのノックダウンは運動機能障害を誘導する
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 関 貴弘, 佐藤 正寛, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 初代培養小脳プルキンエ細胞を用いたin vitro脊髄小脳失調症モデルに対するD-cysteineの効果
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田 智子, 関 貴弘, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 脊髄小脳失調症モデルマウスに対するD-cysteineの発症予防効果
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 倅政, 木下 慶太, 吉水 文香, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 脳内出血モデルマウスに対するアリル炭化水素受容体リガンドの治療効果
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関 貴弘, 佐藤 正寛, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 初代培養小脳Purkinje細胞の樹状突起発達に対するD-cysteineの効果
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小金丸 泉, 足立 直子, 中園 葵, 関 貴弘, 上山 健彦, 酒井 規雄, 平井 宏和, 齋藤 尚亮
2. 発表標題 脊髄小脳失調症14型マウスモデルを用いた薬物治療法の探索
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 ユリア, 関 貴弘, 堤 麗帆, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 炎症性ドパミン神経障害におけるexosomeの関与解明
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中園 葵, 足立 直子, 高橋 英之, 関 貴弘, 濱田 大三, 上山 健彦, 酒井 規雄, 齋藤 尚亮
2. 発表標題 薬剤誘導ヒートショックタンパク質は脊髄小脳失調症14型の神経細
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田 智子, 関 貴弘, 木部 友貴, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 脊髄小脳失調症21型モデルマウスにおける運動障害とグリア細胞活性化
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Seki, Masahiro Sato, Ayumu Konno, Hirokazu Hirai, Yuki Kurauchi, Hiroshi Katsuki
2. 発表標題 D-Cysteine enhances the dendritic development of primary cultured cerebellar Pukinje cells via the production of hydrogen sulfide
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-Amino Acid Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田 慧悟, 倉内 祐樹, 村松 昌, 南 敬, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 ダウン症モデルTs65Dnマウスの精神行動の解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関 貴弘, 佐藤 正寛, 今野 歩, 平井 宏和, 倉内 祐樹, 香月 博志
2. 発表標題 D-cysteineは脊髄小脳失調症原因タンパク質を発現する初代培養小脳プルキンエ細胞の樹状突起発達低下を改善する
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉内 祐樹, 春田 牧人, 田中 理紗子, 笹川 清隆, 太田 淳, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 プロプラノロールは片頭痛モデルマウスの脳血流変化および痛み関連行動を抑制する
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019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