

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19951

研究課題名（和文）骨格筋ミトコンドリアを起点とした運動効果の伝播機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the propagation mechanism of exercise effects focusing on intramyocellular mitochondria

研究代表者

山下 由莉（Yamashita, Yuri）

順天堂大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号：50821675

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：筋内ミトコンドリア変化を中心とした運動効果の分子機構を、細胞外マトリックス分子パルカンに焦点をあて検討した。パルカン欠損骨格筋では、免荷（尾部懸垂）時のPGC1のタンパク質発現量低下率が抑制され、定常ないし運動負荷時のPGC1やミトコンドリアダイナミクス関連因子の遺伝子発現量が増加傾向となった。つまり、パルカンは筋内ミトコンドリアの量だけでなく質にも影響する可能性がある。一方、運動後の筋内パルカン遺伝子発現量の変化は明らかではなかったが、そのヘパラン硫酸鎖を修飾する酵素の発現量変化が見出された。よって、パルカンは運動時に糖鎖構造を変化させ運動効果をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、運動による各種疾患や老化に対する抑制効果が示され、骨格筋機能維持の重要性が着目されてきた。本研究成果は、運動刺激増減時の骨格筋動的变化に細胞外マトリックス一分子が一役を担っている可能性を示すものである。現在、本研究で明らかとなったパルカン制御性のシグナル変化に加え、電気刺激やストレッチチャンパーを用いた細胞運動モデル、パルカン欠損筋衛星細胞の培養系を併用することで他臓器への影響をもたらす遠隔効果因子の解明に着手している。これにより、適切な運動強度の検証や運動模倣薬の開発といった運動効果の臨床応用に向け、新たな分子学的アプローチへ貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the molecular mechanisms of the effect of exercise associated with intramyocellular mitochondria, focusing on perlecan. Although tail suspension tended to decrease the protein expression level of PGC1 in skeletal muscle, the decreased ratio of PGC1 was suppressed in perlecan-deficient muscle. In addition, the mRNA expression level of PGC1 and mitochondrial dynamics-related factors tended to increase in perlecan-deficient muscle, on steady phase or mechanical overload. Therefore, perlecan might affect not only the quantity but also the quality of intramuscular mitochondria. On the other hand, although the mRNA expression level of perlecan in skeletal muscle did not change by exercise, the expression level of the heparan sulfate modification enzymes were changed. Therefore, it was suggested that perlecan might control the effect of exercise by structural change of heparan sulfate in skeletal muscle.

研究分野：運動生理学、細胞生物学

キーワード：細胞外マトリックス パルカン 骨格筋 運動 ミトコンドリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動は、ロコモティブシンドロームや生活習慣病だけでなく、認知症、がんなどの加齢性疾患の発症抑制、ひいては老化そのものを遅延することが報告されてきた (*Nat Rev Immunol.* 2011;11:607-15.他)。これらの知見から、運動療法の有効性は様々な分野で提唱されているが、複雑な因子が絡み合う生体全体の運動効果に関しては科学的証明が不十分である。

骨格筋は、豊富なミトコンドリアを持ち有酸素性代謝に優れる遅筋、無酸素性代謝に優れる速筋の2種に大きく分かれるが、ミトコンドリアを豊富に持つ遅筋線維を多く持つヒトは、高血圧やメタボリックシンドロームといった加齢性疾患の発症率が低いといわれている (*Hypertension.* 2005;45:1019-1023.他)。更に、運動は、筋内のミトコンドリアの質を維持することで老化を抑制することも報告された (*Cell Metab.* 2016; 23: 1034-1047.)。

したがって、骨格筋がどのように運動という刺激を感知し、筋内のミトコンドリア機能を変化させているのか、そしてどのように生体全体への運動効果をもたらしているのか、その詳細を解明することは種々の加齢性疾患を予防、治療するうえで重要な課題といえる。

申請者は、これまでの研究により細胞外マトリックスの一つであるパールカンを欠損させた骨格筋では、運動シグナルが増強しミトコンドリア量が増加することを報告してきた。したがって、パールカンは、運動刺激の抑制性センサーとしてミトコンドリア機能を制御している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は「ミトコンドリア機能を中心とした運動効果の分子メカニズムを、パールカン制御性のシグナル変化に着目して解明すること」を目的とする。これにより、運動効果という、複雑な要因が絡み合う生体反応が、細胞外環境を構築する一分子によって制御されている可能性を検証する。

3. 研究の方法

(1)パールカンが制御する骨格筋内の運動シグナルおよびミトコンドリア機能変化を検証するため、14-18週、雄のC57BL/6J系の野生型(WT-tg)およびパールカンコンディショナルノックアウトマウス(*Hspg2*^{-/-}-Tg)(注1)を用いて下記実験を行った。

注1:パールカンは軟骨の発生・分化にも重要な役割をもち、完全なパールカンノックアウトマウスは胸郭形成不全などにより胎生致死に陥ることから、本研究では軟骨のみにパールカンを発現させたコンディショナルノックアウトマウスを使用した。

運動免荷モデル:運動刺激減弱時の変化を解析するために、尾部懸垂または神経切除による免荷モデルを作成した。骨格筋評価は、尾部懸垂、神経切除いずれの群においても2週間後に施行した。

運動負荷モデル:運動刺激増加時の変化を解析するために、上記マウスに対しトレッドミル運動(10-20 m/min、55min/回)を行った。特に、細胞外マトリックスであるパールカンは骨格筋の収縮、伸展といった機械的な刺激を直接感知し、初期の運動シグナル変化に関与している可能性を加味し、単回運動終了直後、単回運動終了3時間後に骨格筋を採取した。

骨格筋評価方法:採取した骨格筋に対し、筋重量を測定比較した他、SDS-PAGEおよび銀染色により筋線維タイプ比率を解析した。また実験系に合わせ、FOXO1、Atrogin、MuRf1といった筋萎縮シグナルなどをwestern blotで測定するとともに、ミトコンドリア生合成に関与するPGC1やミトコンドリアの融合ないし分裂に関わりミトコンドリアの質を制御するミトコンドリアダイナミクス関連因子(*Mfn1*, *Mfn2*, *Opa1*, *Drp1*)、細胞外マトリックス関連因子(*Hspg2*, *Sulf1*, *Sulf2*, *Hs6st1*)等の遺伝子発現量に関してCap Analysis of Gene Expression(CAGE)やqPCRにより解析した。

(2)骨格筋におけるパールカン制御性のシグナル変化とそれによる生体全体への遠隔効果を解析するために、下記条件の骨格筋細胞培養上清を神経細胞へ添加することで運動効果とその詳細機構を解析することを目指した。本研究期間では上記目標に向け、下記細胞実験を施行し、実験手法を確立した。

電気刺激による細胞運動モデルの作成:マウス筋芽細胞株であるC2C12細胞を筋管細胞に分化させたのち、電気刺激(1Hz, 2ms, 16V/20mm)をかけることで、細胞運動モデルを作成した。

電気刺激持続時間、電気刺激終了後のサンプル（培養上清、細胞ライセート）回収時間を変更することで、経時的な運動シグナル、マイオカインの変化を western blot や qPCR、MILLIPLEX®で解析し、適切な運動モデルとなっているかを確認した。また、筋管細胞は培養時間に伴い分化度合が変化し、運動シグナル、マイオカイン発現量が変化することが予想されることから、電気刺激群と同時培養した筋管細胞を対照群とした場合の変化量について比較解析した。

パールカン欠損筋衛星細胞による運動模倣効果の検証：パールカン欠損マウス骨格筋から採取した筋衛星細胞を筋管細胞に分化させ、アセチルコリンに対する反応性をカルシウム指示薬 Fura2 を用いた Ca²⁺イメージングで解析した。

4. 研究成果

(1) 免荷状況下でのパールカン制御性骨格筋変化：

尾部懸垂群に関しては野生型マウスのみでの検証では、大腿四頭筋（混合筋）、足底筋（速筋）、ヒラメ筋（遅筋）のうちヒラメ筋でのみ萎縮抑制傾向を認めたが、パールカンノックアウトマウスを含めた比較解析では、個体間のバラつきが大きく筋萎縮誘導効果（筋重量低下）自体を再現性をもって確認することができなかった。しかし、大腿四頭筋での PGC1 タンパク発現変化を比較したところ、パールカンノックアウトマウスでは PGC1 の発現低下率が野生型マウスよりも抑制された。したがって、パールカン欠損は遅筋線維萎縮を抑制する方向へ作用する働きがある可能性があるが、筋線維タイプ比率の比較では明らかな有意差は得られなかったため、今後 n 数（個体数）を増やし実際のミトコンドリア量および活性を含めた検証が必要であると考えられた。

一方、神経切除群に関しては、野生型マウス、パールカンノックアウトマウスともに腓腹筋（混合筋）、足底筋（速筋）、ヒラメ筋（遅筋）のうち腓腹筋、ヒラメ筋での筋萎縮誘導が確認された。パールカン欠損による萎縮抑制効果に関しては再現性をもって確認できたものは腓腹筋のみとなったことから、腓腹筋における萎縮シグナル変化を検証したところ、パールカン欠損マウスでは、FOXO、Atrogin-1 の上昇率が抑制された（Nakada, Yamashita, et al., *Cells* 2020, 9, 2524）。一方、PGC1 に関してはパールカン欠損有無での明らかな変化は確認できず、免荷方法により異なる筋萎縮機序を考慮する必要があると考えられた。

(2) 運動負荷時のパールカン制御性骨格筋変化：

パールカンが機械的刺激感知直後に制御する運動シグナルを検証するため、単回運動直後の大腿四頭筋において遺伝子転写開始点を測定することのできる CAGE 解析を施行したところ、パールカン欠損骨格筋では定常時においても、運動時に上昇する 20-30 前後の遺伝子発現量が上昇していることが示唆された。これは、パールカン欠損マウスでは有酸素運動をしたときと同様に酸素消費量が上昇する既報（Yamashita et al., *Sci Rep.* 2018;8:7766.）と矛盾しない結果である（パールカン欠損マウスの活動量は野生型マウスよりもむしろ低下しており、定常時の活動量が増加していることが原因ではないことを、赤外線センサーを用いた解析で確認した。）また、パールカン欠損マウスに運動負荷をかけた際に野生型マウスよりも発現量が上昇する遺伝子は単回運動直後の CAGE 解析ではほとんど確認できなかったが、qPCR 解析では野生型マウス、パールカンコンディショナルノックアウトマウスともに単回運動終了 3 時間後に PGC1 の遺伝子発現量上昇傾向を認め、特にパールカン欠損マウスでの上昇増加が確認された。ミトコンドリアの質的変化解析として施行したミトコンドリアの融合に關与する *Mfn1*, *Mfn2*, *Opa1*, 分裂に關与する *Drp1* の遺伝子発現量比較においても、*Mfn1*, *Opa1*, *Drp1* はパールカン欠損骨格筋（大腿四頭筋）において定常ないし運動後で発現量が高い傾向にあり、パールカンはミトコンドリアの量だけでなく質も制御している可能性が示唆された。ただし、これまで様々な運動後にこれらのミトコンドリアダイナミクス制御因子の発現量が増減することが報告されているが、本研究においては野生型マウスおよびパールカン欠損マウスともに運動前後での発現量変化は明らかではなかったことから、今後運動強度や運動期間の検証を行ったうえで、パールカンと PGC1、ミトコンドリアダイナミクス関連因子の関係を検証する必要があると考えられた。

(3) 運動刺激変化時の骨格筋におけるヘパラン硫酸プロテオグリカン関連因子の発現量変化：

上記結果から、パールカンは運動刺激変化時の骨格筋内のミトコンドリア変化に關与している可能性が示唆されたが、実際我々の生体内でパールカンがどのように運動刺激の感知と制御に關与しているかを検証するため、野生型マウスにおける運動負荷（Treadmill 運動）時のパールカン遺伝子発現量を解析した。結果、パールカンコアタンパク質自体の遺伝子発現量は運動負荷時には明らかな変化を認めなかった。

そこで、パールカンを含むヘパラン硫酸プロテオグリカンは、そのヘパラン硫酸の糖鎖の硫酸化パターンを変化させることで各種細胞内シグナル制御を行っていることが報告されていることから、糖鎖修飾因子の遺伝子発現量に關して解析を加えた。その結果、単回運動終了 3 時間後の骨格筋（大腿四頭筋）ではヘパラン硫酸糖鎖の 6 位硫酸基を脱硫酸化する細胞外エンドスルファターゼ（*Sulf*-1）の遺伝子発現量が増加し、2 週間の運動後には 6 位硫酸化を行う *Hs6st1* の発現

量が低下することが見出された。これまでに6位硫酸基はFGF2シグナルを増強し筋細胞の増殖促進と分化抑制を促すこと(*Matrix Biol.* 2017; 59: 54-68.)、*Sulf1*は骨格筋細胞の増殖期後半から分化初期に発現すること(*Dev Biol.* 2007; 311:464-77)が報告されている。つまり、骨格筋は、運動刺激を感受した際に細胞外マトリックス上の糖鎖構造変化を介して、筋内ミトコンドリア含有量変化を含む筋再生制御、すなわち筋質の変化を調整している可能性が示唆される。本実験では6-O-硫酸基に関連した遺伝子発現量の解析にとどまっているが、今後、その他の硫酸基を含めた骨格筋の糖鎖プロファイルと運動シグナル解析を進めることで、細胞外環境による骨格筋メカノトランスダクション機構の解明が進むものと期待される。また、運動後の血中の細胞外小胞プロテオーム解析では運動によりパールカン発現量が変化することが報告されており(*Cell Metab.* 2018;27:237-251.e4)筋および細胞外液中のパールカントタンパク質発現量や糖鎖変化の解析を加えることで、マイオカイン、マイオソームといった他臓器への遠隔効果をもたらす作用分子の検証を加える方針である。

(4)運動後骨格筋変化による遠隔効果検証にむけたシステム構築：

続いて、上記骨格筋におけるパールカン制御性のシグナル変化と、それによる生体全体への遠隔効果を解析するために、マウス筋芽細胞株(C2C12細胞)に電気刺激をかけた細胞運動モデルの確立と、パールカン欠損マウス骨格筋由来筋衛星細胞を用いた模倣効果を検証した。

まず、C2C12細胞に電気刺激をかけた細胞運動モデルでは、電気刺激を1、3、20時間/日ないし1時間/日×6日間連続で施行し、細胞ライセートの運動シグナル変化をwestern blotないしqPCRで解析したところ、運動シグナルの上流に位置するAkt、ERKは電気刺激1時間直後をピークとした上昇を認めたのに対し、CaMKIIは電気刺激3時間後に、そして下流である*PGC1*は電気刺激持続時間が長時間になるにつれ増加した。また、本モデルにおいて培養上清中の代表的なマイオカインであるBDNF、FGF21をMILLIPLEX®を用いて測定したところ、BDNF、FGF21ともに短時間群、長時間群いずれにおいても電気刺激による分泌量上昇が確認され、適切な細胞運動モデルになっていると考えられた。

加えて、パールカン欠損マウスの解析によりパールカン欠損骨格筋では運動刺激増強状態になることが予想されたが、*in vitro*での再現性を確認するために、パールカン欠損筋管細胞にアセチルコリンを添加した際の応答性をCa-imagingを用いて検証した。結果、パールカン欠損筋管細胞では、アセチルコリンへの反応性が高く*in vitro*においても運動模倣効果が再現できる可能性が示唆された。

したがって、電気刺激による細胞運動モデルとパールカン欠損による運動刺激増強モデルを比較解析することで、パールカン制御性の運動およびミトコンドリア関連シグナル変化の絞り込みが可能となった。これら細胞培養系の骨格筋培養上清を多臓器由来細胞株に添加することで、運動後骨格筋変化による多臓器への遠隔効果の検証を進める方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamashita Yuri, Ogawa Takashi, Ogaki Kotaro, Kamo Hikaru, Sukigara Tomomi, Kitahara Eriko, Izawa Nana, Iwamuro Hirokazu, Oyama Genko, Kamagata Koji, Hatano Taku, Uemura Atsushi, Kosaki Rika, Kubota Masaya, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka	4. 巻 411
2. 論文標題 Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116710 ~ 116710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116710	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 Yamashita Yuri, Takahashi Yoshihiro, Tsunemi Taiji, Shirane Shuichi, Nakazato-Taniguchi Tomoko, Taniguchi Daisuke, Takanashi Masashi, Sasaki Makoto, Komatsu Norio, Hattori Nobutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Systemic Sclerosis Precedes POEMS Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/cjn.2020.206	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 Iseki Tatou, Yamashita Yuri, Ueno Yuji, Hira Kenichiro, Miyamoto Nobukazu, Yamashiro Kazuo, Tsunemi Taiji, Teranishi Kosuke, Yatomi Kenji, Nakajima Sho, Kijima Chikage, Oishi Hidenori, Hattori Nobutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Cerebral artery dissection secondary to antiphospholipid syndrome: A report of two cases and a literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lupus	6. 最初と最後の頁 118 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0961203320960821	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 Nakada Satoshi, Yamashita Yuri, Machida Shuichi, Miyagoe-Suzuki Yuko, Arikawa-Hirasawa Eri	4. 巻 9
2. 論文標題 Perlecan Facilitates Neuronal Nitric Oxide Synthase Delocalization in Denervation-Induced Muscle Atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2524 ~ 2524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9112524	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 Yamashita Yuri, Hatano Taku, Ogawa Takashi, Daida Kensuke, Motoi Yumiko, Hattori Nobutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Steroid Responsive Parkinsonism Caused by Cerebral Amyloid Angiopathy Related Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 329 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.12901	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 Kamo Hikaru, Hatano Taku, Kanai Kazuaki, Aoki Nozomi, Kamiyama Daiki, Yokoyama Kazumasa, Takanashi Masashi, Yamashita Yuri, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Pembrolizumab-related systemic myositis involving ocular and hindneck muscles resembling myasthenic gravis: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1416-1	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17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山下由莉
2. 発表標題 パルクソン欠損がもたらす骨格筋代謝の変化
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中田智史、秋葉星哉、山下由莉、櫻井英俊、平澤恵理.
2. 発表標題 骨格筋結合組織を利用した新規培養方法の確立
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田ひより、白崎駿、山下由莉、中田智史、中村京子、櫻井英俊、平澤恵理
2. 発表標題 iPS細胞由来筋細胞を用いたパルカンの筋収縮への役割の解明
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白崎駿、中田智史、松田ひより、山下由莉、金子晴香、石島旨章、櫻井英俊、平澤恵理
2. 発表標題 パルカン遺伝子変異による軟骨表現型解析に向けた細胞モデル系の構築
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中田智史、中村京子、山下由莉、平澤(有川)恵理
2. 発表標題 アセチルコリン誘発性細胞内カルシウム動態におけるパルカンの役割
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下由莉、中田智史、平澤恵理
2. 発表標題 Schwartz-Jampel 症候群の診断、診療の精度、確度向上のための病態解析
3. 学会等名 令和3年度「希少難治性筋疾患に関する調査研究 班会議」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamashita Y, Shimada H, Nishioka K, Yoshino H, Li Y, Funayama M, Oyama G, Saiki S, Matsuoka K, Tagai K, Saitoh Y, Baba Y, Kurokawa S, Sato T, Nomoto M, Higuchi M, Hattori N.
2. 発表標題 Clinical course and their relation with tau PET features of patients harboring MAPT p.K298_H299insQ.
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 平澤恵理、山下由莉、中田智史
2. 発表標題 骨格筋メカノトランスダクション制機構における細胞外マトリックスによる関与
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中田智史、山下由莉、赤澤智宏、馬淵洋、平澤(有川)恵理.
2. 発表標題 SJSモデルマウス由来初代筋管細胞培養を用いた疾患神経筋接合部モデル構築.
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下由莉、中田智史、平澤恵理.
2. 発表標題 Schwartz-Jampel 症候群の病態解明と調査.
3. 学会等名 令和2年度「希少難治性筋疾患に関する調査研究 班会議」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下由莉、山田崇弘、右田王介、大西聡、大橋博文、野中里紗、大野欽司、西村玄、池川志郎、服部信孝、平澤恵理
2. 発表標題 Perlecan分子からみたSchwartz-Jampel syndromeとDyssegmental dysplasia分類の検討
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 秋葉 星哉、中田 智史、山下 由莉、須藤 壘、水野 一乗、平澤 恵理
2. 発表標題 3次元筋細胞培養における細胞外マトリックスの役割
3. 学会等名 第51回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平澤 恵理、山下 由莉、中田 智史
2. 発表標題 細胞外マトリックスの運動刺激シグナル受容と老化への関与
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 由莉
2. 発表標題 緩徐進行性のChoreoathetosisに対しGPI-DBSが奏効した17歳女性例
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田 智史、島 猛、山下 由莉、平澤 恵理
2. 発表標題 C2C12筋管細胞培養を用いた神経筋接合部モデル構築と解析の試み
3. 学会等名 第5回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋誉弘、常深泰司、山下由莉、白根脩一、谷口大祐、高梨雅史、服部信孝
2. 発表標題 焦点発作にて発症し強皮症を合併したPOEMS症候群の68才女性例
3. 学会等名 第230回日本神経学会関東・甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 由莉、中田 智史、平澤 恵理
2. 発表標題 Schwartz-Jampel 症候群の病態分子機構 臨床分類の再評価と治療開発に向けた試み
3. 学会等名 厚生労働科学研究費補助金希少難治性筋疾患に関する調査研究班
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 平澤（有川）恵理、山下由莉	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 2
3. 書名 遺伝子医学 通巻33号(復刊8号)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ヒト筋疾患モデル筋組織	発明者 中田智史、平澤恵理、山下由莉	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-023837	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------