

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

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：2020～2022

課題番号：20H00527

研究課題名(和文) 超早期ライフステージに着目した神経変性疾患の時空間特異性の解明

研究課題名(英文) Spatio-temporal specificity of neurodegenerative diseases with a focus on very early life stages

研究代表者

勝野 雅央 (Katsuno, Masahisa)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50402566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：運動ニューロン疾患である球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の超早期の病態を解明すること、および本疾患が運動ニューロンを特異的に障害するメカニズムを明らかにすることを目的として、SBMA女性保因者の解析とマウスモデルの脊髄を用いた解析を行った。その結果、女性保因者は頸部筋力低下を主とする軽微な運動機能低下を有しており、血液や筋電図の結果から、運動ニューロンの障害を示唆する所見が得られた。一方、モデルマウス脊髄スライス培養を用いた解析では、Mid1が本疾患の原因蛋白質である変異アンドロゲン受容体の発現量を増加させ、運動ニューロン変性を惹起することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性保因者の解析からは、アンドロゲン受容体遺伝子変異を有していても男性ホルモンのレベルが高くない状態では軽微な運動ニューロン変性は生じるものの骨格筋変性は生じないと考えられ、この状況は思春期前の未発症男性に相当する可能性がある。マウス脊髄スライス培養の解析からは、Mid1が運動ニューロンに比較的特異的に発現していることがSBMAの細胞特異性に関連していると考えられ、その機序は男性ホルモン依存的なアンドロゲン受容体の翻訳の促進であると考えられる。以上から、Mid1を介した運動ニューロン変性はSBMAの早期予防治療の標的として重要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the very early pathogenesis of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), a motor neuron disease, and to clarify the mechanism by which this disease specifically disrupts motor neurons, we analyzed female carriers and a mouse model of SBMA. As a result, the female carriers had minor motor dysfunction, mainly neck muscle weakness, and blood and EMG results showed findings suggestive of motor neuron damage. On the other hand, analysis using model mouse spinal cord slice cultures revealed that Mid1 increased the expression level of mutant androgen receptor, the protein responsible for the disease, and induced motor neuron degeneration.

研究分野：神経内科学

キーワード：運動ニューロン 球脊髄性筋萎縮症 テストステロン 骨格筋 Midkine-1 軸索

## 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患は神経細胞の選択的脱落とそれを取り巻く非神経細胞の病的変化が年齢依存的かつ不可逆的に生じることにより、進行性の運動・認知機能障害を呈する難病である。ほとんどの神経変性疾患に共通する病態として、分子レベルの変化が臨床症状の発現に長期間先行して出現することが明らかとなっている。例えばアルツハイマー病では認知症発症の20年以上前から脳内にアミロイドが蓄積していることが広く知られており、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)においても、発症前の分子病理変化が知られている。これらの事実は、分子レベルでのニューロン障害およびニューロンネットワークの破綻が生じていても一定期間は代償機転により神経症状の出現を免れることを意味しており、この代償こそが治療法や予防法の開発にとって極めて重要であると考えられる。現在までに報告されているメンデル遺伝性神経変性疾患の早期病態に関する研究からは、遺伝子変異を有する例では出生後早期から蛋白質ないしRNAの異常が存在すると想定されるにも関わらず、少なくとも30年以上はバイオマーカーにも異常が生じていないことになる。

一方、神経変性疾患の種類を問わずみられるもう一つの現象は選択的ニューロン死である。すなわち、アミロイドや $\alpha$ -シヌクレインなど、神経変性疾患で中枢神経内に凝集沈着する蛋白質は全身にユビキタスに発現しており、とくにメンデル遺伝を呈する遺伝性神経変性疾患では、全身に異常蛋白質が発現していると考えられるが、変性に陥るニューロンの種類は疾患ごとに決まっており、特定の細胞群のみがほぼ選択的に障害されることが知られている。このことは上記の遅発性病態と並んで神経変性における本質的疑問であるが、これまでの研究では説得力のある回答は見出されていない。特定のニューロンに異常蛋白質の凝集を促進する分子が存在するという仮説や、ニューロンネットワークを伝って異常蛋白質が伝播するという仮説は魅力的であるが、それだけではこの大きな謎を全て説明することは困難である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は運動ニューロン疾患における超早期変化および細胞選択性の病態解明である。運動ニューロン疾患における超早期変化については、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)女性保因者に焦点を当てて研究を行った。SBMAは成人男性のみに発症する遺伝性運動ニューロン疾患であり、通常30歳から60歳の間に四肢の筋力低下、筋萎縮、飲み込みの障害などで発症し徐々に進行する。筋力低下の出現の10~15年ほど前から、手の震えや有痛性筋痙攣といった、いわゆる前駆症状があることも知られている。アンドロゲン受容体(AR)遺伝子のCAG繰り返し配列の異常伸長がSBMAの発症の原因であり、男性ホルモン的一种であるテストステロンの存在下で変異アンドロゲン受容体蛋白質が運動ニューロンなどの核に蓄積することが病態の本質と考えられている。このことが、本症が女性で顕在化しない理由と考えられている。最近の検討では、SBMAの病態には、これら神経原性変化に加えて筋原性変化(骨格筋の変性)も関与していることが報告されている。これら運動ニューロン・骨格筋の変性がSBMAの超早期にどのように始まるかについては、十分に明らかになっていない。その理由は本疾患がX連鎖性遺伝形式をとるため、未発症の男性保因者が患者の孫にあたるため、未発症者を対象とした臨床研究を行うことが困難であるためである。そこで、本研究では通常無症状とされる女性保因者で生じている変化が、思春期前の男性保因者における変化に類似するのではないかと仮説を立て、女性保因者のバイオマーカー解析を行った。

SBMAのもう一つの特徴は、病因蛋白質である変異アンドロゲン受容体が全身に広く発現するにもかかわらず、運動ニューロンと骨格筋が選択的に変性することである。その理由についてはほとんど分かっていないが、変異アンドロゲン受容体蛋白質の凝集の分布と変性の分布はおおむね対応することから、アンドロゲン受容体が凝集するか否かが障害細胞・組織の選択性に関与していると考えられる。そこで本研究では、SBMAモデルマウス脊髄のトランスクリプトーム解析で発現変動がみられた遺伝子のうち、胎生期から運動ニューロン特異的に発現するMidkine-1(Mid1)に着目し、Mid1が変異アンドロゲン受容体の凝集やそれによる運動ニューロン変性にどのような影響を与えるかについて、マウス脊髄スライス培養を用いて解析した。

## 3. 研究の方法

### (1) SBMA女性保因者のバイオマーカー解析

2011年9月から2020年6月にかけて、名古屋大学医学部附属病院および自治医科大学附属病院において、SBMAの女性保因者、SBMAの早期男性患者、および健康な男女対照者を登録した。女性保因者は、以下の条件を満たした：1)遺伝子検査でSBMAと診断された患者の母または娘、2)登録時の年齢が20歳以上、3)20歳未満の子供がいない。子どもを希望する女性保因者や重度の合併症を持つ女性は除外した。男性早期患者の登録基準は以下の通りである：1)改訂筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度(ALSFRS-R)の総スコアが48点であることが遺伝的に確認された患者、2)酢酸リユープロレリンを含む疾患修飾治療歴のない患者。早期男性患者は、健康診断で血清クレアチンキナーゼ(CK)高値を指摘されたり、手の震えなどの微妙な自覚症状に気づ

いたりして、名古屋大学病院または自治医科大学附属病院を受診した。また、年齢をマッチさせた健康な男女の対照者を、当院の健常者コホートおよび公募から登録した。運動機能は、SBMA 機能評価尺度 (SBMAFRS) ALSFRS-R、握力、舌圧、徒手筋力テスト (MMT)、修正定量的重症筋無力症 (mQMG) スコア、15 フィート歩行テスト、ベッドからの立ち上がりテストといったいくつかの評価項目で評価した。運動評価は、被験者の疾患状態について非盲検で行われた。

#### (2) SBMA における運動ニューロン選択的病態の解明

Gene Expression Omnibus, GSE398654 に掲載された既発表のマイクロアレイデータは、Robust Multichip Analysis of Bioconductor based on R (<https://www.r-project.org>) を用いて正規化した。得られたデータは、Integrated Web Application for Differential Expression and Pathway analysis (iDEP) を用いて、遺伝子発現の差分解析に供した。候補遺伝子の細胞特異性は、single-cell transcriptional atlas (<http://spinalcordatlas.org>) を用いてオンラインで調査した。脊髄スライス培養については、胚性大脳壁および小脳原基について既述のように脊髄の断面スライス (厚さ 250-300  $\mu\text{m}$ ) を作成した。KE-103 と CAT-103 を混合してシリコンゴムをシャーレで固め、DMEM/F12 を入れたシャーレで胚を解剖し、椎骨と髄膜をピンセットで取り除いた。脊髄は、遺伝子型判定時に氷上で 2~3 時間冷却し、あらかじめ固めたシリコンゴムに移し、マイクロナイフ (V-Lance Ophthalmic corneal/scleral knife, 20 Gage) を用いて手でスライスした。スライスを約 200  $\mu\text{L}$  の濃縮培地 [5% 馬血清、5% FBS、N2 (1:100) 添加 DMEM/F12] とともに 35mm ディッシュ (IWAKI) に移しタイプ コラーゲン溶液 (蒸留水、5  $\times$  DMEM/F12、中和緩衝液で 1.5~1.6mg/ml; Cell matrix 1A) と混合し、使用まで氷上に保存した。培養開始時 (0 日目) に、レンチウイルス (最終濃度  $5.0 \times 10^7$  IU/mL) または DHT (最終濃度 50 nM) をディッシュに直接添加した。培養した脊髄スライスの画像は、IX71 倒立顕微鏡 (オリンパス) に組み込んだ ORCA-flash 4.0 v3 カメラを用いて取得した。

## 4. 研究成果

### (1) SBMA 女性保因者のバイオマーカー解析

運動機能測定値は、健康な女性と比較して、女性保因者で低かった (表 1)。特に、ALSFRS-R スコア、SBMAFRS スコア、MMT の頸部屈曲スコア、mQMG スコア、タイムドウォークテストに統計的有意差がみられた。運動機能指標のうち、定時歩行試験と SBMAFRS スコアは、CAG リピート数と相関がみられた。男性早期患者については、SBMAFRS スコア、mQMG スコアに加え、握力、舌圧の値も低下していた。

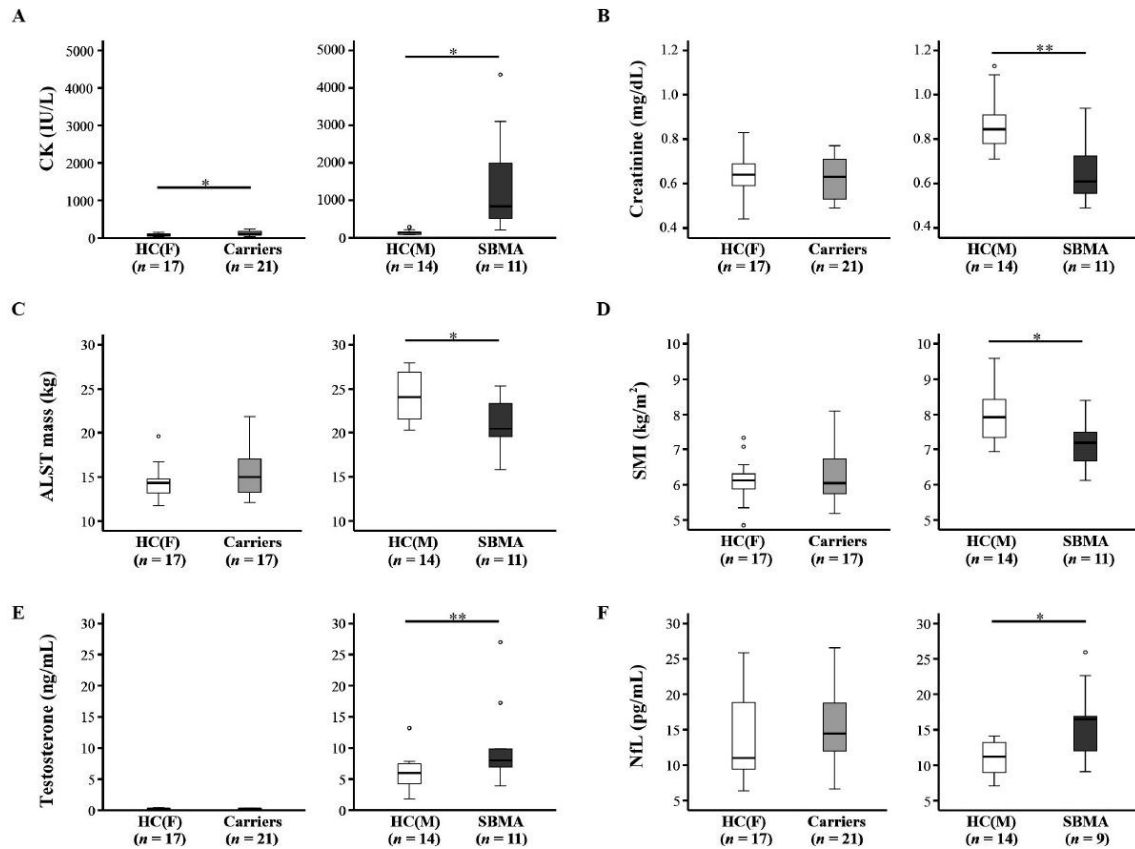
表 1. SBMA 女性保因者および男性早期患者の運動機能

	Female carriers	Healthy females	p-value	Male subjects	Healthy males	p-value
	n = 21	n = 17		n = 11	n = 14	
ALSFRS-R score	47.2 $\pm$ 1.5	47.9 $\pm$ 0.2	<b>0.044</b>	48.0 $\pm$ 0.0	48.0 $\pm$ 0.0	
SBMAFRS score	54.9 $\pm$ 1.9	55.8 $\pm$ 0.5	<b>0.047</b>	54.6 $\pm$ 1.3	56.0 $\pm$ 0.0	0.006
Grip power, dominant side (kg)	23.7 $\pm$ 4.4	25.7 $\pm$ 5.4	0.206	31.6 $\pm$ 8.6	48.4 $\pm$ 5.5	<0.001
Grip power, non-dominant side (kg)	21.4 $\pm$ 4.5	23.3 $\pm$ 4.5	0.217	29.8 $\pm$ 9.0	46.1 $\pm$ 7.1	<0.001
Tongue pressure (kPa)	34.2 $\pm$ 7.0	36.9 $\pm$ 6.8	0.327	23.6 $\pm$ 10.0	43.3 $\pm$ 8.5	<0.001
MMT						
Neck flexion	4.6 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 0.0	<b>0.002</b>	4.4 $\pm$ 0.7	NA	NA
Upper limbs <sup>a</sup>	29.0 $\pm$ 1.5	29.8 $\pm$ 0.8	0.072	30	NA	NA
Lower limbs <sup>b</sup>	29.0 $\pm$ 1.3	29.8 $\pm$ 0.8	0.090	29.6 $\pm$ 0.8	NA	NA
mQMG score						
Total	1.3 $\pm$ 1.8	0.35 $\pm$ 0.79	<b>0.046</b>	1.4 $\pm$ 1.3	0.0 $\pm$ 0.0	0.006
Head lifted	0.67 $\pm$ 0.66	0.24 $\pm$ 0.44	<b>0.021</b>	0.7 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.0	0.004
Arm outstretched <sup>c</sup>	0.24 $\pm$ 0.63	0.0 $\pm$ 0.0	0.096	0.4 $\pm$ 0.7	0.0 $\pm$ 0.0	0.104
Leg outstretched <sup>d</sup>	0.38 $\pm$ 0.81	0.12 $\pm$ 0.49	0.222	0.3 $\pm$ 0.47	0.0 $\pm$ 0.0	0.082
Timed walk test (s)	3.21 $\pm$ 0.68	2.74 $\pm$ 0.39	<b>0.037</b>	2.56 $\pm$ 0.41	2.21 $\pm$ 0.49	0.071
Rise from bed test (s)	2.47 $\pm$ 1.37	2.00 $\pm$ 0.63	0.165	1.56 $\pm$ 0.42	1.56 $\pm$ 0.35	0.970

SBMA 早期男性患者では、CK、クレアチニン、ALST 量、骨格筋量指数などの筋原性マーカーに変化が見られた (図 1)。女性保因者では、血清 CK 値のみが対照群よりわずかに高かったが、平均値は正常範囲内 (41-153 IU/L) であり、男性被験者よりはるかに低い値であった。

テストステロン値は、女性保因者と健常対照者の間で同等であった (それぞれ  $0.22 \pm 0.1$  および  $0.26 \pm 0.09$  ng/mL)。逆に、血清テストステロン値は、早期 SBMA 対象者で健常男性対照者よりも有意に高く、これまでの報告と一致し、部分的なアンドロゲン不感症の生物学的徴候を示唆した。血清ニューロフィラメント L (NfL) 値は、女性保因者では上昇しなかったが、男性早期患者においては対照群よりもわずかに、しかし有意に高い値を示した (図 1)。

図 1. SBMA 女性保因者および男性早期患者のバイオマーカー



電気生理学的解析においては、MUNE 値は振幅法および面積法において、女性保因者が対照群より有意に低かった。最大 CMAP は両群でほぼ同じであったが、平均 SMUP は女性保因者よりもコントロールの方が有意に大きく、自覚的な脱力を伴わない運動単位のリモデリングが示唆された。さらにインフォームドコンセントを得た女性保因者 12 名に対して針筋電図を実施した。急性脱神経は観察されなかったが、高振幅運動単位電位や多相性電位などの慢性脱神経が 12 人の保因者のうちそれぞれ 8 人と 3 人に観察され、慢性神経原性変化が示唆された。

## (2) SBMA における運動ニューロン選択的病態の解明

これまでの細胞株での研究から、Mid1 は CAG リピートを含むいくつかの mRNA に長さ依存的に結合し、その翻訳を増加させることが示されている。Mid1 蛋白質はアンドロゲン受容体 mRNA の CAG リピートに結合してその翻訳を調節することが報告されているが、CAG リピートが伸長した病原性 AR の翻訳を同様に増加させることができるかどうかは不明であった。そこで、マウス神経芽細胞腫と脊髄のハイブリッド (NSC) 34 細胞株を用い、Mid1 の過剰発現が変異アンドロゲン受容体蛋白質のレベルに及ぼす影響を検証した。24 時間以内の短期培養を行ったため、DHT の投与によるアンドロゲン受容体蛋白質レベルの上昇は中程度であった。Mid1 の蛋白質レベルは DHT の投与により減少した。この条件下で、Mid1 を過剰発現させると、DHT の存在下で変異アンドロゲン受容体 (AR-97Q) の蛋白質レベルが上昇したが、野生型アンドロゲン受容体 (AR-24Q) の蛋白質レベルは上昇しなかった。したがって、Mid1 の過剰発現によるアンドロゲン受容体蛋白質レベルの増加は、CAG リピートの長さと同様に DHT レベルの両方に依存することが示唆された。

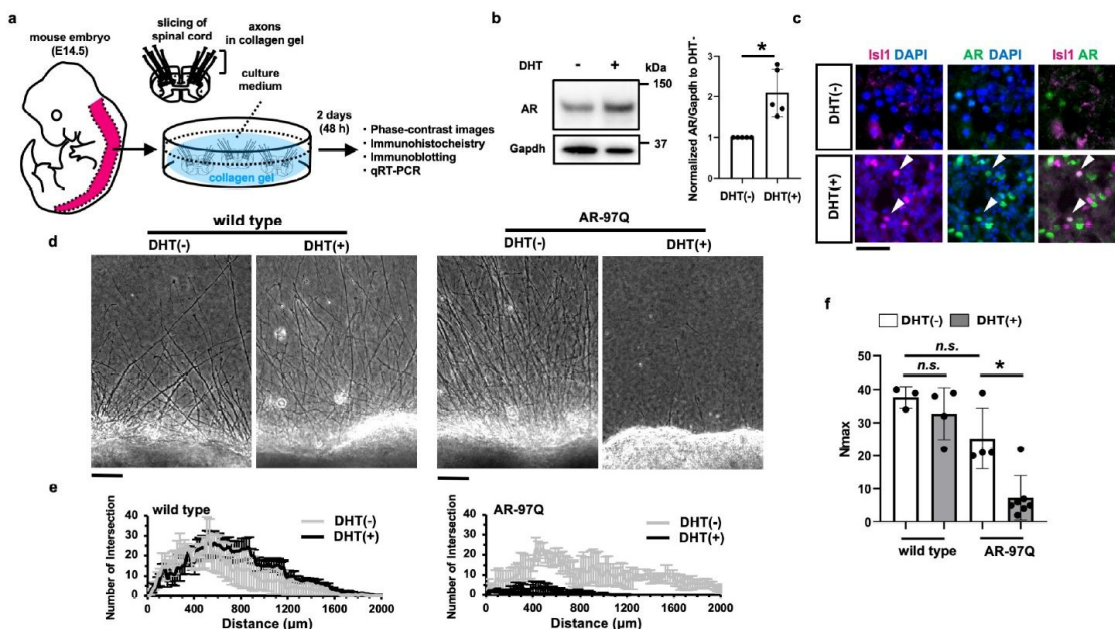
脊髄運動ニューロンの発達に対する変異アンドロゲン受容体の影響を調べるため、SBMA モデルマウス (AR-97Q) から得た器官型脊髄スライス培養を利用した。この培養では、解剖学的に保存された環境で神経変性に伴う軸索と運動ニューロンの表現型を評価することができる。脊髄スライスをコラーゲンゲルに埋め込み、最大 2 日間培養した (図 2)。この系では、培養初期からデヒドロテストステロン (DHT) を投与すると、DHT を投与しない培養と比較して、アンドロゲン受容体蛋白質のレベルが高くなった。さらに、DHT を投与して培養した脊髄スライスでは、運動ニューロンにおいて、ナイーブ胚性脊髄で観察されたのと同様のアンドロゲン受容体の核局在が見られた。これは、より少ない程度ではあるが、DHT なしで培養した脊髄スライスでも観察された。

次に、アンドロゲンがこのシステムで軸索形成にどのように影響するかを調べた。AR-97Q マウス胎児の脊髄スライスでは、DHT で培養すると、軸索形成にかなりの障害が見られた (図 2)。この脊髄スライス培養の軸索形成を定量化するために、既報の画像解析法を適用した。その結果、



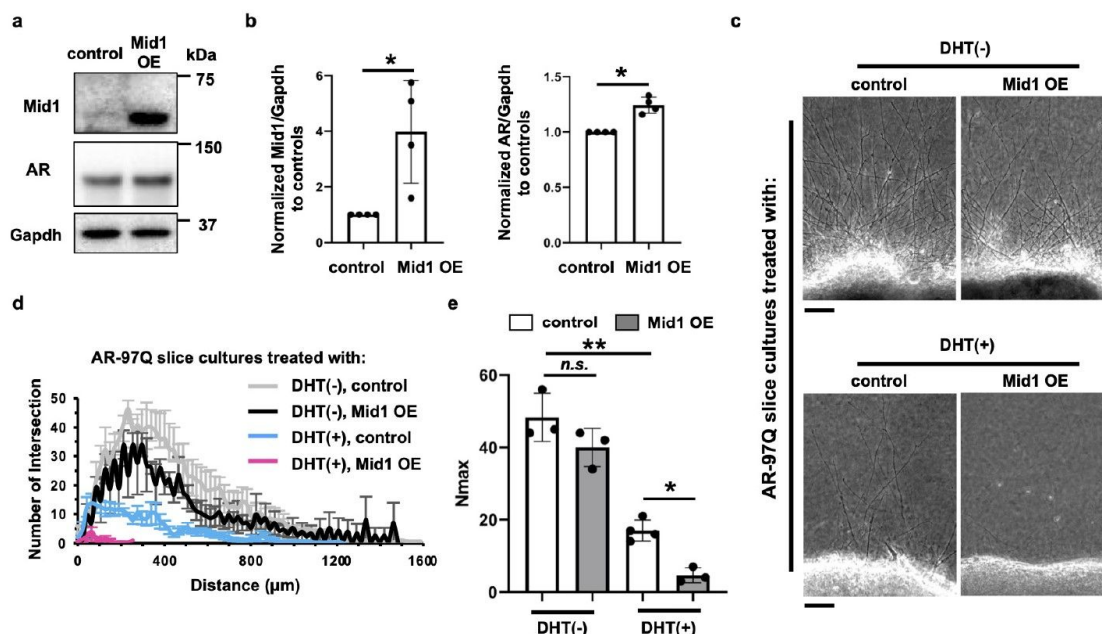
DHT で処理した AR-97Q 脊髄スライス培養物では、軸索の数を表す指標 (Nmax) が減少していることが明らかとなった。野生型同腹子の脊髄スライスでは、軸索形成は DHT の投与によって障害されなかった。これらの結果は、AR-97Q マウスの脊髄スライスにおけるアンドロゲン依存性の軸索形成の障害が、主として変異アンドロゲン受容体の毒性に起因することを示している。

図 2. SBMA 脊髄スライス培養における男性ホルモン依存性運動ニューロン変性



もし Mid1 が AR-97Q マウスの脊髄スライスにおけるアンドロゲン依存性の軸索形成障害を悪化させるのであれば、Mid1 の過剰発現は軸索形成障害をさらに悪化させると考えられる。この可能性を検証するために、レンチウイルスを介した導入により Mid1 を脊髄スライス培養に導入した (図 3)。Mid1 を過剰発現させると、細胞モデルで観察されたのと同様の方法で、変異アンドロゲン受容体蛋白質量が増加した。AR-97Q 雄マウスの脊髄スライス培養液は軸索形成がほぼ完全に欠如していたため、軸索形成の障害がより軽度であり、このため軸索の形態解析が可能な AR-97Q 雌マウスの培養液を使用した。DHT を処理しない Mid1 の過剰発現のみでは、軸索形成の障害は中程度にとどまったが、Mid1 の過剰発現では、DHT のみによる場合と比較して軸索形成の障害が重度になることが軸索の定量化解析で確認された。これらの結果は、Mid1 が AR-97Q マウスの脊髄スライス培養において、特にアンドロゲン暴露下で軸索形成の障害を悪化させることを示している。

図 3. SBMA 脊髄スライス培養における Mid1 介在性運動ニューロン変性



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hirunagi T, Sahashi K, Meilleur KG, Katsuno M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Nucleic Acid-Based Therapeutic Approach for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy and Related Neurological Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/genes13010109.	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 TsujiKawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Adv	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） 10.1126/sciadv.abm5029	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 Hirunagi T, Sahashi K, Tachikawa K, Leu AI, Nguyen M, Mukthavaram R, Karmali PP, Chivukula P, Tohnai G, Iida M, Onodera K, Ohyama M, Okada Y, Okano H, Katsuno M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Selective suppression of polyglutamine-expanded protein by lipid nanoparticle-delivered siRNA targeting CAG expansions in the mouse CNS.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omtn.2021.02.007.	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 該当する
1. 著者名 Inagaki T, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Kishimoto Y, Torii R, Sato H, Hirakawa A, Katsuno M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of a functional composite for the evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17443
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-22322-w.	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 Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Ito D, Kishimoto Y, Kinoshita F, Hirakawa A, Shimizu S, Nakamura T, Katsuno M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mexiletine in spinal and bulbar muscular atrophy: a randomized controlled trial.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol.	6. 最初と最後の頁 1702-1714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51667.	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 Torii R, Hashizume A, Yamada S, Ito D, Kishimoto Y, Moriyoshi H, Inagaki T, Nakamura R, Nakamura T, Naoi T, Morita M, Katsuno M.	4. 巻 100
2. 論文標題 Clinical Features of Female Carriers and Prodromal Male Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology.	6. 最初と最後の頁 e84-e93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000201342.	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 Nakatsuji H, Ikeda T, Hashizume A, Katsuno M, Sobue G, Nakajima T.	4. 巻 13
2. 論文標題 The Combined Efficacy of a Two-Year Period of Cybernic Treatment With a Wearable Cyborg Hybrid-Assistive Limb and Leuprorelin Therapy in a Patient With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A Case Report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Neurol.	6. 最初と最後の頁 905613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.905613.	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 Imai Y, Iida M, Kanie K, Katsuno M, Kato R.	4. 巻 12
2. 論文標題 Label-free morphological sub-population cytometry for sensitive phenotypic screening of heterogenous neural disease model cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12250-0.	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 Yokoi S, Ito T, Sahashi K, Nakatochi M, Nakamura R, Tohnai G, Fujioka Y, Ishigaki S, Udagawa T, Izumi Y, Morita M, Kano O, Oda M, Sone T, Okano H, Atsuta N, Katsuno M, Okada Y, Sobue G.	4. 巻 42
2. 論文標題 The SYNGAP1 3'UTR Variant in ALS Patients Causes Aberrant SYNGAP1 Splicing and Dendritic Spine Loss by Recruiting HNRNPK.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 8881-8896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0455-22.2022.	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 Kiryu-Seo S, Matsushita R, Tashiro Y, Yoshimura T, Iguchi Y, Katsuno M, Takahashi R, Kiyama H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Impaired disassembly of the axon initial segment restricts mitochondrial entry into damaged axons.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO J.	6. 最初と最後の頁 e110486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2021110486.	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 Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Neurol.	6. 最初と最後の頁 1410-1416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.15254.	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9件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Katsuno M.
2. 発表標題 Presymptomatic exercise ameliorates polyglutamine-expanded protein accumulation and motor dysfunction in a mouse model of SBMA.
3. 学会等名 16th meeting of Asian-Pacific Society for Neurochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 蛭雑 智紀, 中辻 秀朗, 佐橋 健太郎, 藤内 玄規, 飯田 円, 山田 晋一郎, 村上 あゆ香, 野田 成哉, 勝野 雅央
2. 発表標題 Presymptomatic exercise attenuates motor dysfunction in a mouse model of SBMA.
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 井口洋平
2. 発表標題 ALSのマウスモデルの有用性と特性
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yohei Iguchi
2. 発表標題 Secretion and propagation of TDP-43 as a therapeutic target for ALS.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (Neuro2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井口 洋平, 李 佳益, 天草 善信, 横井 聡, 勝野 雅央
2. 発表標題 In vivo models of pathological TDP-43 transmission
3. 学会等名 第62回日本神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahisa Katsuno
2. 発表標題 Spinal and bulbar muscular atrophy: Update in therapy and biomarker
3. 学会等名 Taiwan Neurological Society Education Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahisa Katsuno
2. 発表標題 Presymptomatic exercise ameliorates polyglutamine-expanded protein accumulation and motor dysfunction in a mouse model of SBMA
3. 学会等名 16th meeting of Asian-Pacific Society for Neurochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kentaro Sahashi, Yosuke Ogura, Madoka Iida, Kenji Sakakibara, Takaki Miyata, Masahisa Katsuno
2. 発表標題 Understanding of the mechanism of pathogenic AR-induced axonal defects in SBMA.
3. 学会等名 2021 SBMA Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryota Torii, Atsushi Hashizume Shinichiro Yamada Daisuke Ito, Yoshiyuki Kishimoto, Masahisa Katsuno
2. 発表標題 Clinical features of female carriers and prodromal patients with SBMA.
3. 学会等名 2021 SBMA Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 UNA OLIGOMERS FOR THE TREATMENT OF POLYGLUTAMINE DISEASES	発明者 Hirunagi T, Sahashi K, et al	権利者 東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、US 63/041,020	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔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
研究分担者	井口 洋平  (Iguchi Yohei)  (80790659)	名古屋大学・医学部附属病院・助教   (13901)	
研究分担者	佐橋 健太郎  (Sahashi Kentaro)  (90710103)	名古屋大学・医学部附属病院・講師   (13901)	

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		
米国	NINDS, NIH		