

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02840

研究課題名（和文）神経変性疾患における液-液相分離の制御破綻による蛋白質凝集メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of regulation mechanisms of LLPS leading to pathological protein aggregation in neurodegenerative diseases

研究代表者

永井 義隆（Nagai, Yoshitaka）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：60335354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ポリグルタミン（PolyQ）病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患における原因蛋白質の液-液相分離（LLPS）の制御破綻による凝集メカニズムの解明を目的として、1）Thio-PolyQとTDP-43-MBPの試験管内実験系を樹立し、両蛋白質のLLPS・凝集を阻害する化合物Xを同定した。2）培養細胞において、DCTN1ノックダウンなどの微小管輸送障害によりTDP-43のストレス顆粒からの解離が遅延し、さらにALSモデルショウジョウバエにおいて、DCTN1など関連分子のノックダウンによりTDP-43凝集体および神経変性が増悪することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、神経変性疾患における蛋白質ミスフォールディング・凝集を誘発する上流因子としてLLPS制御機構に着目した点が独創的である。本研究により、LLPS・凝集体を阻害する化合物Xを同定し、また微小管輸送障害によるLLPS制御の破綻から病的蛋白質凝集メカニズムを解明した点で、学術的意義が高い。

研究成果の概要（英文）：In this study, we explored the regulatory mechanisms of LLPS leading to pathological protein aggregation in neurodegenerative diseases. We identified compound X that can inhibit LLPS and aggregation of both Thio-PolyQ and TDP-43-MBP. We also found that disruption of microtubule-dependent transport by DCTN1 deficiency delays the disassembly of TDP-43 stress granules in cells, and accelerates TDP-43 aggregation and neurodegeneration in ALS Drosophila models.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳神経疾患 蛋白質 液-液相分離 非膜性オルガネラ アミロイド 凝集体 微小管輸送 ショウジョウバエ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、ポリグルタミン (PolyQ) 病など多くの神経変性疾患において、amyloid- β や tau、 α -synuclein、TDP-43、PolyQ など様々な蛋白質のミスフォールディング・凝集により共通に神経変性が引き起こされるという普遍的な発症分子メカニズムが考えられるようになった。

これらの疾患のうち、ALS においては TDP-43 や FUS、hnRNPA1 などの RNA 結合蛋白質 (RBP) が神経細胞内に凝集・蓄積するが、これらの RBP は、生理的にも自己重合して核小体、ストレス顆粒などのいわゆる非膜性オルガネラ (Membrane-less organelles) に局在することが知られている。これらの非膜性オルガネラは、RBP などの構成蛋白質が RNA などと共に液-液相分離 (LLPS: Liquid-liquid phase separation) と呼ばれる物理化学的現象により局所濃縮されて液滴 (liquid droplet) と呼ばれるゲル様集合体が形成され、これらが基盤となり形成される (Banani et al, *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017)。

以上のことから、申請者らは生理的な蛋白質 LLPS の不均衡が非膜性オルガネラ形成の制御破綻を引き起こし、不可逆的な蛋白質凝集の引き金になるという仮説を考え、本研究課題の提案に至った。

2. 研究の目的

本研究では、神経変性疾患における病的蛋白質凝集の引き金になると考えられる蛋白質の生理的 LLPS 制御機構について、シス因子/トランス因子の両方の視点から明らかにし、その破綻による病的蛋白質凝集メカニズムを解明することを目的として、1) 疾患蛋白質の液滴形成から凝集体形成に至る制御機構を解明し、2) 疾患蛋白質の細胞内輸送による非膜性オルガネラ形成制御機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) 試験管内液滴・凝集体形成実験

Thio-PolyQ 蛋白質を大腸菌にて発現させ、Ni 親和性ラカム、イオン交換クロマトグラフィーにて精製した。TDP-43-MBP 蛋白質については、大腸菌にて発現させ、マルトース親和性ラカムにて精製した。微分干渉顕微鏡により LLPS による液滴形成を評価し、吸光度計を用いた濁度測定により凝集体形成を評価した。

(2) 培養細胞実験

HEK293 細胞を 37 °C で通常の培養法により培養し、42 °C 30 分間の熱ストレスを暴露させた。細胞内のストレス顆粒の形成はストレス顆粒マーカーである G3BP1 の免疫染色により、ユビキチン陽性 TDP-43 凝集体は TDP-43 あるいはユビキチンの免疫染色により評価した。また、ウェスタンブロットなどにより、様々な遺伝子のノックダウン効率を確認した。

(3) ショウジョウバエ実験

ショウジョウバエの系統維持、交配はすべて 25 °C で行った。TDP-43 を発現する ALS/FTD モデルショウジョウバエにおける複眼変性を実体顕微鏡にて評価した。また、ショウジョウバエ 3 齢幼虫の複眼原基の免疫染色により TDP-43 凝集体を評価した。

4. 研究成果

(1) 疾患蛋白質の液滴形成から凝集体形成に至る制御機構の解明

PolyQ、TDP-43 などの疾患原因蛋白質について、大腸菌から Thio-PolyQ、TDP-43-MBP 蛋白質を精製し、試験管内における LLPS による液滴形成の実験条件を検討し、実験系を構築した。Thio-PolyQ 蛋白質については、PolyQ 鎖の伸長変異により LLPS による液滴を形成し、アミロイド様凝集体を形成することを明らかにした。一方、TDP-43-MBP 蛋白質について、LLPS による液滴形成後、TEV プロテアーゼによる MBP 切断によりアミロイド様凝集体を形成することを明らかにした。

さらに、Thio-PolyQ の LLPS による液滴形成、およびアミロイド様凝集体形成を阻害する化合物 X を同定し、さらに化合物 X が TDP-43-MBP の LLPS による液滴形成も阻害することを明らかにした。

(2) 疾患蛋白質の細胞内輸送による非膜性オルガネラ形成制御機構の解明

まず HEK293 細胞において、熱ストレス暴露によりストレス顆粒が形成され、ストレス解除後

速やかにストレス顆粒が解離・消失することを確認した。続いて、この HEK293 細胞実験系を用いて、微小管重合阻害剤ノコダゾール処理、あるいは Dynein/Dynactin 系や Kinesin 系関連分子のノックダウンなどによる微小管輸送障害の影響を検討したところ、ストレス顆粒の形成には明らかな影響は認められなかったが、ストレス解除後の TDP-43 のストレス顆粒からの解離が有意に遅延することを明らかにした。さらに、プロテアソーム阻害剤 MG-132 処理による遷延時の TDP-43 のユビキチン陽性細胞質内凝集体の形成が、Dynactin 1 のノックダウンにより有意に促進されることを明らかにした。

続いて、TDP-43 を発現する ALS/FTD モデルショウジョウバエを用いた遺伝学的解析を行い、Dynein/Dynactin 系や Kinesin 系関連分子のノックダウンにより TDP-43 凝集体および神経変性が増悪することを明らかにした。

< 引用文献 >

Ishiguro A., Lu J., Ozawa D., Nagai Y., Ishihama A. ALS-linked FUS mutations dysregulate G-quadruplex-dependent liquid-liquid phase separation and liquid-to-solid transition. *J. Biol. Chem.* 297(5): 101284 (2021), doi: 10.1016/j.jbc.2021.101284

Wang E.T., Freudenreich C.H., Gromak N., Jain A., Todd P.K., Nagai Y. What repeat expansion disorders can teach us about the Central Dogma. *Mol. Cell* 83 (3): 324-329 (2023), doi: 10.1016/j.molcel.2022.12.017

*Takeuchi T., Maeta K., Xin D., Oe Y., Takeda A., Inoue M., Nagano S., Fujihara T., Matsuda S., Ishigaki S., Sahashi K., Minakawa E.N., Mochizuki H., Neya M., Sobue G., *Nagai Y. Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 31: 353-366 (2023), doi: 10.1016/j.omtn.2023.01.006

Ueda T., Takeuchi T., Fujikake N., Suzuki M., Minakawa E.N., Ueyama M., Fujino Y., Kimura N., Nagano S., Yokoseki A., Onodera O., Mochizuki H., Mizuno T., Wada K., *Nagai Y. Dysregulation of stress granule dynamics by DCTN1 deficiency exacerbates TDP-43 pathology in *Drosophila* models of ALS/FTD. *Acta Neuropathol. Commun.* 12: 20 (2024), doi.org/10.1186/s40478-024-01729-8

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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 Gotoh S., Mori K., Fujino Y., Kawabe Y., Yamashita T., Omi T., Nagata K., Tagami S., Nagai Y., Ikeda M.	4. 巻 300(3)
2. 論文標題 eIF5 stimulates the CUG initiation of RAN translation of poly-GA DPR in C9orf72 FTL/ALS.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 105703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2024.105703	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 Ueda T., Takeuchi T., Fujikake N., Suzuki M., Minakawa E.N., Ueyama M., Fujino Y., Kimura N., Nagano S., Yokoseki A., Onodera O., Mochizuki H., Mizuno T., Wada K., *Nagai Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Dysregulation of stress granule dynamics by DCTN1 deficiency exacerbates TDP-43 pathology in Drosophila models of ALS/FTD.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol. Commun.	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-024-01729-8	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 Kakuda K., Ikenaka K., Kuma A., Doi J., Aguirre C., Wang N., Ajiki T., Choong C.J., Kimura Y., Badawy S.M.M., Shima T., Nakamura S., Baba K., Nagano S., Nagai Y., Yoshimori T., Mochizuki H.	4. 巻 121(1)
2. 論文標題 Lysophagy protects against propagation of α -synuclein aggregation through ruptured lysosomal vesicles.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2312306120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2312306120	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 Ito H., Machida K., Ueyama M., Nagai Y., Imataka H., Taguchi H.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Reconstitution of C9orf72 GGGGCC repeat-associated non-AUG translation with purified human translation factors.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci. Rep	6. 最初と最後の頁 22826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-50188-z	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 Fujino Y., et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 FUS regulates RAN translation through modulating the G-quadruplex structure of GGGGCC repeat RNA in C9orf72-linked ALS/FTD.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 RP84338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.84338	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 Taminato T, Takeuchi T, Ueyama M, Mori K, Ikeda M, Mochizuki H, Nagai Y.	4. 巻 32
2. 論文標題 Therapeutic reduction of GGGGCC repeat RNA levels by hnRNP3 suppresses neurodegeneration in Drosophila models of C9orf72-linked ALS/FTD.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hum. Mol. Genet.	6. 最初と最後の頁 1673-1682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac298	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 Nitta Y, Kawai H, Maki R, Osaka J, Hakeda-Suzuki S, Nagai Y, Doubkova K, Uehara T, Watanabe K., Kosaki K., Suzuki T, Tavosanis G, Sugie A.	4. 巻 32(9)
2. 論文標題 Direct evaluation of neuroaxonal degeneration with the causative genes of neurodegenerative diseases in Drosophila using the automated axon quantification system, MeDUSA.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hum. Mol. Genet.	6. 最初と最後の頁 1524-1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac307	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 該当する

1. 著者名 Takeuchi T., Maeta K., Xin D., Oe Y., Takeda A., Inoue M., Nagano S., Fujihara T., Matsuda S., Ishigaki S., Sahashi K., Minakawa E.N., Mochizuki H., Neya M., Sobue G., *Nagai Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 353-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2023.01.006	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 Choong C.J., Aguirre C., Kakuda K., Kimura Y., Beck G., Nabekura K., Hideshima M., Doi J., Yamaguchi K., Nakajima K., Wadayama T., Hayakawa H., Baba K., Ogawa K., Takeuchi T., Murayama S., Nagano S., Goto Y., Miyanoiri Y., Nakanishi H., Nagai Y., Mochizuki H., Ikenaka K.	4. 巻 145(5)
2. 論文標題 Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate interacts with alpha-synuclein and initiates its aggregation and formation of Parkinson's disease-related fibril polymorphism.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol.	6. 最初と最後の頁 573-595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-023-02555-3	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 Takeuchi T., Nagai Y.	4. 巻 157
2. 論文標題 Emerging roles of extracellular vesicles in polyglutamine diseases: mutant protein transmission, therapeutic potential, and diagnostics.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochem. Int.	6. 最初と最後の頁 105357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105357	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 Wang E.T., Freudenreich C.H., Gromak N., Jain A., Todd P.K., Nagai Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 What repeat expansion disorders can teach us about the Central Dogma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol. Cell	6. 最初と最後の頁 324-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2022.12.017	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 該当する

1. 著者名 Ishiguro A., Lu J., Ozawa D., Nagai Y., Ishihama A.	4. 巻 297
2. 論文標題 ALS-linked FUS mutations dysregulate G-quadruplex-dependent liquid-liquid phase separation and liquid-to-solid transition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 101284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101284	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 Hideshima M., Kimura Y., Takeuchi T., Kakuda K., Choong C.J., Aguirre C., Yamaguchi K., Nakajima K., Nabekura K., Baba K., Nagano S., Goto Y., Nagai Y., Mochizuki H., Ikenaka K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Two-step screening method to identify α -synuclein aggregation inhibitors for Parkinson's disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04131-9	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 Fujino Y., Nagai Y.	4. 巻 50
2. 論文標題 The molecular pathogenesis of repeat expansion diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem. Soc. Trans.	6. 最初と最後の頁 119-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20200143	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 Suzuki M., Sango K., Nagai Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Roles of α -synuclein and disease-associated factors in Drosophila models of Parkinson's disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031519	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48件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Nagai Y., Onodera O.
2. 発表標題 Arginine as a disease-modifying chemical chaperone for the polyglutamine diseases that stabilizes polyglutamine protein conformation and inhibits its aggregation.
3. 学会等名 11th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ozawa D., Takeuchi T., Nagai Y.
2. 発表標題 Prion-like conformational transmission of misfolded polyglutamine protein monomer which exerts toxicity.
3. 学会等名 11th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujino Y., Ueyama M., Ishiguro T., Ozawa D., Ito H., Ishiguro A., Gendron T.F., Mori K., Tokuda E., Takeuchi T., Furukawa Y., Mizuno T., Onodera O., Taguchi H., Petrucelli L., Nagai Y.
2. 発表標題 FUS suppresses RAN translation and neurodegeneration through modulating the G-quadruplex structure of GGGGCC repeat RNA in C9orf72-linked ALS/FTD.
3. 学会等名 11th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 Expanding the repeat disease world unveiled by repeat-associated non-AUG (RAN) translation.
3. 学会等名 第64回 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 神経変性疾患におけるタンパク質凝集と液液相分離 (LLPS) ・ Protein aggregation and its liquid-liquid phase separation (LLPS) in neurodegenerative diseases.
3. 学会等名 第66回日本神経化学会・第64回日本神経病理学会合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 神経変性疾患における蛋白質凝集メカニズムと治療～パーキンソン病を含む～ ・ Pathomechanisms and therapy for protein aggregation in neurodegenerative diseases. ~Parkinson's disease and others~
3. 学会等名 第66回日本神経化学会・第64回日本神経病理学会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 脊髄小脳変性症と末梢神経障害
3. 学会等名 第34回 日本末梢神経学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 ALSに対する核酸医薬の開発と最新の話題
3. 学会等名 第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 ALSに対するTDP-43 ASOを用いた核酸医薬の開発
3. 学会等名 第41回 日本神経治療学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 神経変性疾患における蛋白質凝集のトリガーとしての液 - 液相分離とその制御機構
3. 学会等名 第42回 日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 ポリグルタミン病に対するアルギニンによる病態修飾治療薬の開発
3. 学会等名 第44回 日本臨床薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤野雄三、上山盛夫、石黒太郎、小澤大作、伊藤隼人、石黒亮、森康治、池田学、水野敏樹、望月秀樹、田口英樹、永井義隆
2. 発表標題 FUSはRNAシャペロンとしてRAN翻訳を抑制し、C9orf72関連ALS/FTDの神経変性を改善する
3. 学会等名 第42回 日本認知症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田港朝也、武内敏秀、上山盛夫、森康治、池田学、望月秀樹、永井義隆
2. 発表標題 hnRNP A3によるリピーターRNA発現の減少はC9orf72 ALS/FTDモデルバエの神経変性を抑制する
3. 学会等名 第42回 日本認知症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武内敏秀、前田和宏、丁欣、大江由佳子、武田明子、井上真奈、長野清一、藤原健志、松田誠司、石垣診祐、佐橋健太郎、皆川栄子、望月秀樹、関正博、祖父江元、永井義隆
2. 発表標題 TDP-43を標的とした核酸医薬はALS/FTDマウスに対して持続的な治療効果を発揮する
3. 学会等名 第42回 日本認知症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武内敏秀、上田哲大、藤掛伸宏、水野敏樹、永井義隆
2. 発表標題 DCTN1機能欠損はストレス顆粒の動態異常によりTDP-43凝集を促進する
3. 学会等名 第17回 日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中谷輝実、小杉亮人、建部陽嗣、徳田隆彦、Edward J. Wild、中村泰子、野口悟、小泉昌司、川野邊哲代、小島潮子、齊藤祐子、野上尚武、尾張健介、永井義隆、富岡郁夫、皆川栄子、関和彦
2. 発表標題 Longitudinal assessment of serum neurofilament light chain levels during disease progression from asymptomatic to symptomatic phase in polyglutamine disease model marmosets. ・ ポリグルタミン病モデルマーモセットの無症候期から症候期への病態進行に伴う血清ニューロフィラメント軽鎖の経時的評価
3. 学会等名 第46回 日本神経科学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新田陽平、河合宏紀、真木竜斗、小坂二郎、羽毛田-鈴木聡子、永井義隆、上原朋子、渡邊 健二、小崎 健次郎、鈴木 崇之、杉江 淳
2. 発表標題 自動軸索定量システムを用いたショウジョウバエ神経変性モデルにおける軸索変性の解析
3. 学会等名 第46回 日本神経科学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 早川英規、馬場孝輔、佐木山裕史、木村康義、池中建介、奥野龍禎、長野清一、永井義隆、望月秀樹
2. 発表標題 神経炎症はパーキンソン病モデルマウスにおける C9orf72-シヌクレインの病理学的作用を増強する
3. 学会等名 第46回 日本神経科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujino Y., Ueyama M., Ozawa D., Ito H., Taguchi H., Mizuno T., Nagai Y.
2. 発表標題 FUS suppresses RAN translation and neurodegeneration in C9orf72-linked ALS/FTD through modulating the higher-order structures of GGGGCC repeat RNA.
3. 学会等名 第46回 日本神経科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeuchi T., Maeta K., Xin D., Oe Y., Takeda A., Inoue M., Nagano S., Fujihara T., Matsuda S., Ishigaki S., Sahashi K., Minakawa E.N., Mochizuki H., Neya M., Sobue G., Nagai Y.
2. 発表標題 Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice.
3. 学会等名 第46回 日本神経科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ishihara T., Ikenaka K., Takahashi Y., Yokota T., Ishikawa K., Hirano M., Nagai Y., Onodera O.
2. 発表標題 AJA030-002: Phase II study of a protein aggregation inhibitor for polyglutamine disease.
3. 学会等名 第64回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujino Y., Ueyama M., Ishiguro T., Ozawa D., Ito H., Murata A., Tokuda E., Furukawa Y., Mizuno T., Mochizuki H., Mizusawa H., Wada K., Ishikawa K., Onodera O., Nakatani K., Taguchi H., Nagai Y.
2. 発表標題 FUS suppresses RAN translation and neurodegeneration as an RNA chaperone in C9orf72-linked ALS/FTD.
3. 学会等名 第64回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taminato T., Takeuchi T., Ueyama M., Mori K., Ikeda M., Mochizuki H., Nagai Y. .
2. 発表標題 Reduction of GGGGCC repeat RNA by hnRNP A3 suppresses neurodegeneration in C9orf72-ALS/FTD flies.
3. 学会等名 第64回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeuchi T., Maeta K., Xin D., Oe Y., Takeda A., Inoue M., Nagano S., Fujihara T., Matsuda S., Ishigaki S., Sahashi K., Minakawa E.N., Mochizuki H., Neya M., Sobue G., Nagai Y.
2. 発表標題 Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified ASOs in ALS mice.
3. 学会等名 第64回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagai Y.
2. 発表標題 Disease-modifying therapy for the polyglutamine diseases targeting protein misfolding and aggregation.
3. 学会等名 The JSPS Core-to-Core Program and University of Wollongong Joint Seminar: Protein aggregation and proteostasis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ozawa D., Takeuchi T., Nagai Y.
2. 発表標題 Prion-like amplification of misfolded polyglutamine protein monomer which exerts toxicity.
3. 学会等名 The 4th Proteostasis and Disease Research Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 huntingtinアップデート
3. 学会等名 第63回 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 脊髄小脳失調症のバイオマーカー開発をめざして
3. 学会等名 第40回 日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 ALSにおけるTDP-43病的凝集のトリガーとしての液-液相分離 (LLPS) とその制御機構
3. 学会等名 第95回 日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 ポリグルタミン病に対するタンパク質凝集阻害薬アルギニンによる病態修飾治療薬の開発
3. 学会等名 第41回 日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ozawa D., Takeuchi T., Nagai Y.
2. 発表標題 Prion-like amplification of misfolded polyglutamine protein monomer which leads to toxicity
3. 学会等名 第63回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lu J., Ozawa D., Nagai Y.
2. 発表標題 Liquid to solid phase transition of full-length TDP-43 in vitro.
3. 学会等名 第63回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishihara T., Ikenaka K., Takahashi Y., Yokota T., Ishikawa K., Hirano M., Nagai Y., Onodera O
2. 発表標題 Phase II study of a protein aggregation inhibitor for polyglutamine disease.
3. 学会等名 第63回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lu J., Ozawa D., Nagai Y.
2. 発表標題 Liquid to solid phase transition of full-length TDP-43 protein
3. 学会等名 第16回 日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ueda T., Fujikake N., Takeuchi T., Sakai S., Mizuno T., Nagai Y.
2. 発表標題 Dysfunction of microtubule transport impedes TDP-43 dynamics and accelerates its aggregation in ALS.
3. 学会等名 PACTALS 2021 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 神経変性疾患における蛋白質凝集体形成のトリガーとしての液-液相分離 (LLPS) と非膜性オルガネラ
3. 学会等名 第62回 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 蛋白質のミスフォールディング・凝集を標的としたポリグルタミン病の治療薬開発
3. 学会等名 第62回 日本神経病理学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 蛋白質のミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患の治療戦略
3. 学会等名 第39回 日本神経治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 蛋白質のミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患ポリグルタミン病の治療薬開発～Bridges to Clinics
3. 学会等名 第15回 日本臨床ストレス応答学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 TDP-43の病的凝集のトリガーとしての液-液相分離（LLPS）とその制御機構
3. 学会等名 第40回 日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 脊髄小脳変性症に対する最新の治療戦略
3. 学会等名 日本内科学会 第65回近畿支部主催生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井義隆
2. 発表標題 神経変性疾患におけるLLPSの分子生物学的基盤
3. 学会等名 第127回 日本解剖学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ozawa D., Takeuchi T., Nagai Y.
2. 発表標題 Misfolded polyglutamine protein transmits its abnormal conformation in a prion-like manner.
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 Ueda T., Fujikake N., Takeuchi T., Sakai S., Mizuno T., Nagai Y.
2. 発表標題 Dysfunction of microtubule transport impedes TDP-43 dynamics and accelerates its aggregation in ALS.
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 小澤大作、武内敏秀、永井義隆
2. 発表標題 プリオン仮説に基づいたポリグルタミン蛋白質の異常構造伝播と増幅
3. 学会等名 第15回 日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田哲大、藤掛伸宏、武内敏秀、坂井聖子、水野敏樹、永井義隆
2. 発表標題 微小管依存的細胞内輸送の障害がストレス顆粒のTDP-43動態を破綻させ、筋萎縮性側索硬化症におけるTDP-43の凝集を促進する
3. 学会等名 第15回 日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishiguro A., Lu J., Ozawa D., Nagai Y., Ishihama A.
2. 発表標題 ALS-Linked FUS mutations dysregulate G-quadruplex-dependent liquid-liquid phase separation and liquid-to-solid transition
3. 学会等名 第44回 分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石原 智彦、池中健介、高橋祐二、横田隆徳、石川欽也、平野牧人、永井義隆、小野寺理
2. 発表標題 ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第 相試験
3. 学会等名 第12回 日本小脳学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 藤井佳奈子、永井義隆	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 380
3. 書名 脳神経疾患最新の治療 2024-2026 . 疾患別各論 - 脳疾患 31 . Huntington病	

1. 著者名 Nagai Y.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Publishers, Inc	5. 総ページ数 564
3. 書名 Cerebellum as a CNS Hub	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>近畿大学医学部脳神経内科ホームページ https://www.med.kindai.ac.jp/neuro/</p>
--

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	小澤 大作 (Ozawa Daisaku) (60554524)	近畿大学・医学部・定時職員 (34419)	削除：2024年1月24日
研究分担者	上山 盛夫 (Ueyama Morio) (20386593)	近畿大学・医学部・定時職員 (34419)	削除：2022年3月7日

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