

新学術領域研究「シナプス病態」 H24 年度研究業績

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

永井 義隆

〔原著〕

1. Sasayama H., Shimamura M., Tokuda T., Azuma Y., Yoshida T., Mizuno T., Nakagawa M., Fujikake N., Nagai Y., Yamaguchi M. Knockdown of the *Drosophila* Fused in Sarcoma (FUS) homologue causes deficient locomotive behavior and shortening of motoneuron terminal branches. *PLoS One*. **7**, e39483 (2012) doi: 10.1371/journal.pone.0039483
2. Suzuki M., Nagai Y., Wada K., Koike T. Calcium leak through ryanodine receptor is involved in neuronal death induced by mutant huntingtin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **429**, 18-23 (2012) doi: 10.1016/j.bbrc.2012.10.107
3. Popiel H.A., Takeuchi T., Fujita H., Yamamoto K., Ito C., Yamane H., Muramatsu S., Toda T., Wada K., *Nagai Y. Hsp40 exerts therapeutic effects on polyglutamine disease mice via a non-cell autonomous mechanism. *PLoS One* **7**, e51069 (2012) doi: 10.1371/journal.pone.0051069
4. Higashi S., Kabuta T., Nagai Y., Tsuchiya Y., Akiyama H., Wada K. TDP-43 associates with stalled ribosomes and contributes to cell survival during cellular stress. *J. Neurochem.* (in press) doi: 10.1111/jnc.12194

〔著書・総説〕

1. 永井義隆、和田圭司. ハンチントン病. 稀少疾患・難病の診断／治療技術と製品開発(技術情報協会)973-979 (2012)
2. 永井義隆. ポリグルタミン鎖の伸長による SCA. 小脳と運動失調(西澤正豊編、中山書店) 172-181 (2013)
3. Popiel H.A., Takeuchi T., Burke J.R., Strittmatter W.J., Toda T., Wada K., *Nagai Y. Inhibition of protein misfolding/aggregation using polyglutamine binding peptide QBP1 as a therapy for the polyglutamine diseases. *Neurotherapeutics* (in press) doi: 10.1007/s13311-013-0184-7
4. 藤掛伸宏、長野清一、永井義隆. ショウジョウバエなど小動物を用いた筋萎縮性側索硬化症モデル. *神経内科* **76**, 266-274 (2012)
5. 永井義隆. 神経変性疾患病態研究のキーワード. *臨床神経学* **52**, 874-876 (2012)
6. 畑中悠佑、和田圭司、永井義隆. 認知症におけるシナプス病態. *Dementia Japan* (in press)

〔国際学会〕

1. Nagai Y., Takeuchi T., Popiel H.A., Wada K. Non-cell autonomous therapeutic effects of Hsp40 on polyglutamine disease models via its exosome-mediated secretion. 2nd International Conference of Neural Cell Culture (June 16, 2012, Tokyo)
2. Takeuchi T., Fujikake N., Wada K., Nagai Y. Exosome-mediated cell-to-cell transmission of heat shock proteins contributes to the maintenance of protein homeostasis. EMBO Symposium on Quality Control (September 19-22, 2012, Heidelberg, Germany)
3. Suzuki M., Fujikake N., Wada K., Nagai Y. Aggravation of neurodegeneration by high-nutrient diet in *Drosophila* models of neurodegenerative diseases. Keystone Symposia on Aging and Diseases of Aging (October 22-27, 2012, Tokyo, Japan)
4. Hatanaka Y., Wada K., Nagai Y. Increased dendritic spine dynamics is an early feature in a SCA1 model mouse. 2012 CSH Asia meeting: Neural Circuit Basis of Behavior and its Disorders (Nov 5-9, 2012, Suzhou, China)
5. Fujikake N., Kimura N., Saitoh Y., Yokoseki A., Onodera O., Wada K., Nagai Y. Aggregation of TDP-43 is triggered by insufficiency of microtubule-dependent transport in the cytoplasm, leading to neurodegeneration in *Drosophila*. 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (Mar 6-10, 2013, Florence, Italy)

〔国内学会〕

1. 永井義隆. 神経変性疾患病態研究のキーワード. (教育講演) 第 53 回日本神経学会学術大会 (H24.5.22-25、東京)
2. 永井義隆. 微小管依存的輸送の障害により TDP-43 の細胞質蓄積が促進され、ALS モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する. (シンポジウム) 第 35 回日本神経科学会 (H24.9.18-21、名古屋)
3. 斉藤勇二、藤掛伸宏、岡本佑馬、和田圭司、永井義隆. ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの病態において p62 は保護的に機能している. 第 53 回日本神経学会学術大会 (H24.5.22-25、東京)
4. 藤掛伸宏、高橋光里、斉藤勇二、小野寺理、和田圭司、永井義隆. TDP-43 と FUS はショウジョウバエモデルにおいて相乗的に神経変性を惹き起こす. 第 53 回日本神経学会学術大会 (H24.5.22-25、東京)
5. 石黒太郎、石川欽也、藤掛伸宏、永井義隆、水澤英洋. SCA6 トランスジェニックショウジョウバエによる Cav2.1 の CTF 毒性の検証. 第 53 回日本神経学会学術大会 (H24.5.22-25、東京)

6. 古田晶子、永井義隆、和田圭司、内山安男、H. Brent Clark. SCA1 モデルマウスにおけるプルキンエ細胞の樹状突起の初期変化とアストロサイト病変の検討. 第 53 回日本神経病理学会総会 (H24.6.28-30、新潟)
7. 藤掛伸宏、木村展之、斉藤勇二、横関明男、小野寺理、和田圭司、永井義隆. 微小管依存的輸送の障害は TDP-43 の細胞質蓄積、オリゴマー形成を促進し、ALS における神経変性を惹き起こす. 第 35 回日本神経科学会 (H24.9.18-21、名古屋)
8. 鈴木マリ、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆. パーキンソン病モデルショウジョウバエにおける α -synuclein 毒性は glucocerebrosidase の機能喪失により増悪する. 第 35 回日本神経科学会 (H24.9.18-21、名古屋)
9. 鈴木マリ、藤掛伸宏、和田圭司、上村匡、永井義隆. パーキンソン病モデルショウジョウバエにおけるゴーシェ病原因遺伝子 glucocerebrosidase の役割. 第 10 回神経科学研究会 (H24.11.10、東京)
10. 藤掛伸宏、斉藤勇二、横関明男、小野寺理、和田圭司、永井義隆. Disruption of microtubule-dependent transport of TDP-43 triggers aggregation of TDP-43, leading to neurodegeneration in *Drosophila* models of human disease. 第 10 回日本ショウジョウバエ研究集会 (H24.10.13-15、東京)
11. 鈴木マリ、藤掛伸宏、和田圭司、永井義隆. High-nutrient diet aggravates neurodegeneration through metabolic signaling pathways in *Drosophila* models of neurodegenerative diseases. 第 10 回日本ショウジョウバエ研究集会 (H24.10.13-15、東京)

[招待講演・セミナー]

1. Nagai Y. Molecular targeted therapy against the toxic protein conformation and aggregation for the polyglutamine neurodegenerative disorders. Max Planck Institute & National Center of Neurology and Psychiatry Joint Symposium (October 3-6, 2012, Munich, Germany)
2. Nagai Y. Toxic protein conformational transition and amyloid fibril formation in the polyglutamine diseases. International Symposium on Amyloidosis (January 24, 2013, Tokyo, Japan)
3. 永井義隆. 神経変性疾患に対するタンパク質のミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略ーポリグルタミン病をモデルとして. 東京医科大学大学院特別講義 (H24.6.8、東京)
4. 永井義隆. 蛋白質構造異常と神経変性疾患～目的指向型研究の進め方～. 大阪府立大学講義 (H24.8.8-10、大阪)
5. 永井義隆. 神経変性疾患に対するタンパク質のミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略ーショウジョウバエモデルを活用して. 東北大学神経内科リサーチセミナー

(H24.11.7、仙台)

6. 永井義隆. 神経変性疾患治療戦略. 早稲田大学大学院講義 (H24.11.13、東京)
7. 永井義隆. 蛋白質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ーポリグルタミン病をモデルとして. 東京大学薬学系研究科大学院講義 (H24.11.30、東京)
8. 永井義隆. 神経変性疾患の克服をめざしてー蛋白質の構造異常・凝集を標的としてー. 東京都立神経病院カンファレンス (H24.12.19、東京)
9. 永井義隆. 神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略. 東京医科歯科大学連携大学院セミナー (H25.2.22、東京)

〔研究助成金〕

1. 文部科学研究費補助金・新学術領域研究「シナプス病態」「神経変性疾患におけるシナプス機能異常に着目した神経機能障害メカニズムの解明」
2. 文部科学研究費補助金・基盤研究 (B)「標的結合ペプチドを応用した異常蛋白質選択的分解によるポリグルタミン病治療法の開発」
3. 文部科学研究費補助金・基盤研究 (B)「遺伝子量補正型 RNAi 誘導法の確立とそれに基づくパーキンソン病新規治療法の開発」(分担)
4. 文部科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究「ALS における RNA 結合蛋白質/RNA 蓄積による毒性獲得仮説の in vivo 検証」
5. 文部科学省・脳科学研究戦略的推進プログラム「前頭側頭葉変性症の病態解明に基づく disease-modifying therapy の開発」(分担)
6. 厚生科学研究費補助金・創薬総合推進研究事業「認知症/神経変性疾患モデルショウジョウバエバンクの構築と変性蛋白質オリゴマーを標的とした共通の治療薬開発」
7. 厚生科学研究費補助金・難治性疾患克服事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」(分担)
8. 精神・神経疾患研究開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(分担)
9. 精神・神経疾患研究開発費「パーキンソン病を中心とするレビー小体病の診断・治療法の開発に関する研究」(分担)
10. 科学技術振興機構・CREST「ポリグルタミン病の包括的治療開発」(分担)

〔その他〕

新聞・マスコミ発表

該当なし

特許出願・取得状況

該当なし