

講座名（専門科目名）	神経難病認知症探索治療学	教授氏名	永井義隆
学生への指導方針	本講座では、神経難病や認知症の解明や治療法開発に向け、学生が教員と協力して研究を進めます。いまだ不明な点も数多い神経難病・認知症の解明・克服に向け、一緒に悩み、解決法を考えるという過程を通じて、論理的な思考力を養い、研究者を含めて幅広い分野で将来リーダーとして活躍できる人材を育成します。		
学生に対する要望	治療法のない神経難病の克服を目指し、一緒に頑張りましょう。		
問合せ先	(Tel) 06-6879-3564 (Email) nagai@neurother.med.osaka-u.ac.jp	担当者	永井義隆
その他出願にあたっての注意事項等	ご興味のある方は、まずは永井までお気軽にお問い合わせください。詳しくご説明させていただきます。研究室見学は随時可能です。また、研究室のホームページもぜひご覧ください (http://www2.med.osaka-u.ac.jp/neurother/)。		

【神経難病認知症探索治療学寄附講座について】

- 本講座は、神経内科学を親講座として、平成 28 年 1 月に開設された研究室です。
- アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン病などの難治性神経変性疾患・認知症を対象として、病態解明、治療法開発、臨床応用を目指した研究を行っています。
- タンパク質構造解析、培養細胞などを用いた分子細胞生物学的な *in vitro* 解析、様々な疾患モデル動物（ショウジョウバエ、マウス、マーモセット）を用いた *in vivo* 解析、さらに化合物スクリーニングなど多彩な技術を駆使して、幅広く研究を行っています。特に神経変性疾患モデルショウジョウバエバンクは国内最大規模です。
- 研究室メンバーは、医学部出身者に加え、理学部・農学部・薬学部出身者により構成されています。幅広いバックグラウンドからの大学院生を募集・歓迎します。
- 構成員：教授 1 名、講師 1 名、特任助教 2 名、特任研究員 1 名、大学院生 7 名、技術員 5 名、秘書 1 名

【研究内容】

近年、多くの神経変性疾患において、アミロイドβ、タウ（アルツハイマー病）、αシヌクレイン（パーキンソン病）、TDP-43（筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症）、ポリグルタミン（ポリグルタミン病）などの様々な原因タンパク質が、いずれも異常な構造へとミスフォールディングして凝集し、神経細胞内（あるいは細胞外）に蓄積し、神経変性を引き起こすという共通の発症分子メカニズムが考えられています。また、最近、一部の脊髄小脳失調症や筋萎縮性側索硬化症などにおいて、異常なノンコーディングリピート RNA が細胞内で凝集したり、異常リピート RNA を鋳型として全く新しい翻訳機構（リピート関連性非 ATG 依存性翻訳（=RAN 翻訳））により異常なペプチドが産生されたりすることが報告され、異常 RNA との関連性も注目されています。

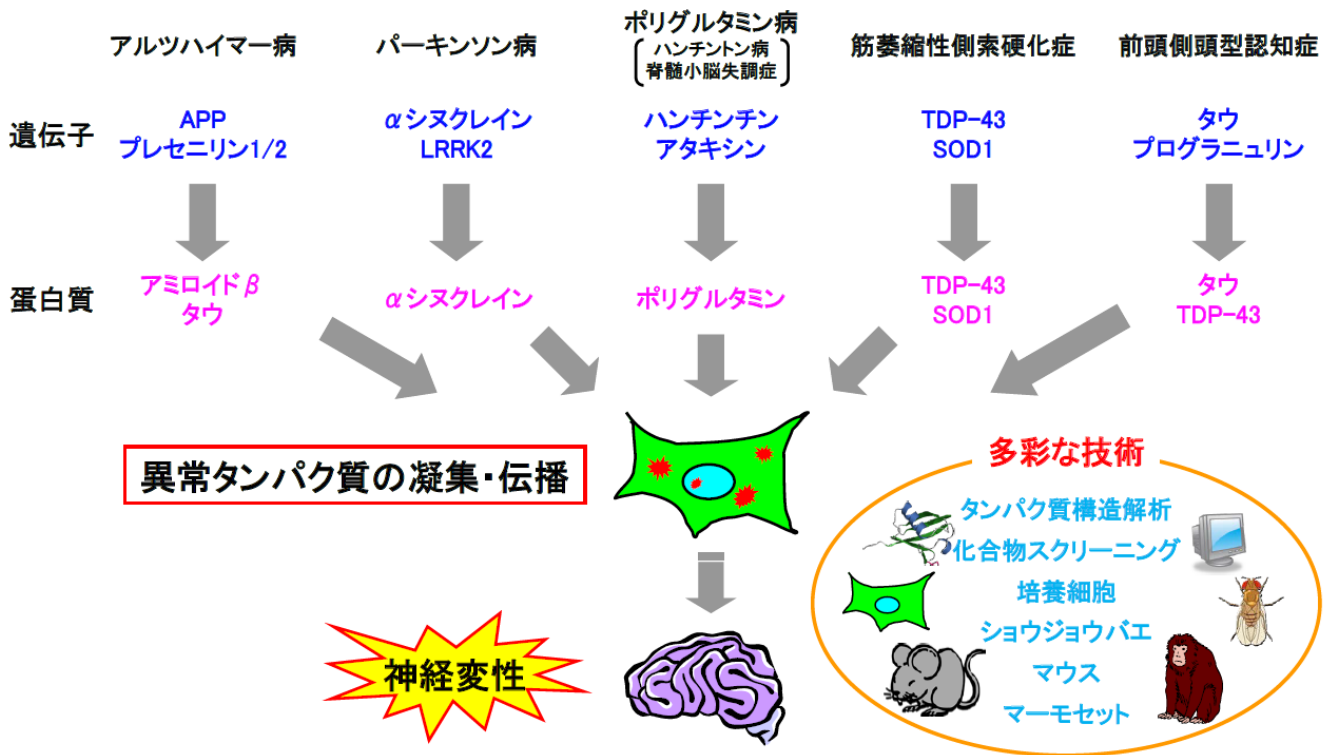
私たちは、神経変性疾患の病態解明・治療法開発を目指し、タンパク質や RNA のミスフォールディング・凝集に着目して研究を行っています。これまでに、凝集性タンパク質の構造異常・毒性メカニズムの解明 (*Nat Struct Mol Biol* 2007、*Proc Natl Acad Sci USA* 2019)、凝集阻害ペプチド QBP1・化合物 QAI1 の開発 (*Hum Mol Genet* 2003、*Brain in press*)、エクソソームの細胞外分泌を介した神経変性の抑制 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2015)、パーキンソン病の発症機序解明 (*Hum Mol Genet* 2015, 2018)、異常リピート RNA による神経変性発症機序の解明 (*Neuron* 2017)、世界初の遺伝子改変マーモセットモデルの開発 (*eNeuro* 2017) などの研究成果を発表してきました。

これらの成果をもとに、現在、①タンパク質の凝集機序の構造生物学的解明、②分子シャペロンによるタンパク質恒常性維持機構の解明、③開始コドン ATG を必要としない翻訳（RAN 翻訳）機構とそれによる疾患発症メカニズムの解明、④運動・食事・睡眠などライフスタイル環境の神経変性疾患発症への関与、⑤血液中エクソソームに着目した疾患バイオマーカー・診断法の開発、⑥凝集阻害分子（ペプチド、低分子化合物）の大規模スクリーニングによる分子標的治療薬の開発などの研究を進めています。

【研究業績・参考文献】

1. Minakawa E.N., et al. *Brain* (in press)
2. Ishiguro T., et al. *Neuron* 94(1): 108-124 (2017)
3. Takeuchi T., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112(19): E2497-2506 (2015)
4. Bauer P.O., et al. *Nat. Biotechnol.* 28(3): 256-263 (2010)
5. Nagai Y., *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14 (4): 332-340 (2007)

神経変性疾患共通の発症分子メカニズム & 治療標的: 異常タンパク質の凝集・伝播



当研究室で現在進行中の研究テーマ

