

甲 第 号

七浦 仁紀 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	栗本 一基
論文審査担当者	委員	教授	吉川 正英
	委員(指導教員)	教授	杉江 和馬

主論文

C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers

C9orf72 リピート異常伸長より生じる毒性ペプチドは相分離制御因子の機能を阻害する

Hitoki Nanaura, Honoka Kawamukai, Ayano Fujiwara, Takeru Uehara, Yuichiro Aiba, Mari Nakanishi, Tomo Shiota, Masaki Hibino, Pattama Wiriyasermkul, Sotaro Kikuchi, Riko Nagata, Masaya Matsubayashi, Yoichi Shinkai, Tatsuya Niwa, Taro Mannen, Naritaka Morikawa, Naohiko Iguchi, Takao Kiriyama, Ken Morishima, Rintaro Inoue, Masaaki Sugiyama, Takashi Oda, Noriyuki Kodera, Sachiko Tomafukai, Mamoru Sato, Hideki Taguchi, Shushi Nagamori, Osami Shoji, Koichiro Ishimori, Hiroyoshi Matsumura, Kazuma Sugie, Tomohide Saio, Takuya Yoshizawa, Eiichiro Mori.

Nature Communications 2021 Sep 6;12(1):5301

論文審査の要旨

本研究は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）や前頭側頭型認知症（FTD）の原因となる異常ペプチドによる、核内輸送受容体 Karyopherin β 2（Kap β 2）の相分離シャペロン機能阻害の機序を、生化学・生物物理学・構造生物学的解析によって詳細に解析した研究である。学位請求者は、これまで細胞生物学的なレベルで解析されていた、当該異常ペプチドによる Kap β 2 の機能阻害を生化学的なアッセイ系に落とし込み、試験管内で再現されることを確かめた。この実験系の確立により、共同研究者による総合的な解析が可能になった。主論文は共同筆頭著者 3 名、共同責任著者 3 名による共同研究であり、学位請求者自身による研究成果が主論文のごく一部（Figure 1 の一部）であることから、当該研究において学位請求者の果たした役割と、研究全体の経緯について質問したが、回答は明確であった。また、細胞内のタンパク質濃度に対する、生化学的な実験でのタンパク質濃度設定の妥当性、分子動力学モデルの妥当性について質問したが、適切な回答を得た。臨床的な応用や発展に関する質問に対しても、孤発性 ALS での異常凝集蛋白や相分離制御での未解明点など克服すべき課題を明瞭にしつつ、今後の研究計画を示して治療開発の可能性を回答した。

参 考 論 文

1. Zonisamide for the Efficacy of Sleep Abnormality in Parkinson's Disease (ZEAL Study): A Protocol for Randomized Controlled Trials
Hiroshi Kataoka, Masahiro Isogawa, Takashi Inoue, Miyoko Hasebe, Ryuzo Takashima, Shu Kasama, Hitoki Nanaura, Takao Kiriyama, Masato Kasahara, Kazuma Sugie
Frontiers in Neurology 2021 Dec;12:741307
2. Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoclonal antibodies involve reversible cranial dura matter.
Hiroshi Kataoka, Daisuke Shimada, Hitoki Nanaura, Kazuma Sugie
Oxford Medical Case Reports 2021 Sep; 2021(9):omab077
3. 27-Hydroxycholesterol regulates human SLC22A12 gene expression through estrogen receptor action.
Masaya Matsubayashi, Yoshihiko M Sakaguchi, Yoshiki Sahara, Hitoki Nanaura, Sotaro Kikuchi, Arvand Ashari, Linh Bui, Shinko Kobashigawa, Mari Nakanishi, Riko Nagata, Takeshi K Matsui, Genro Kashino, Masatoshi Hasegawa, Shin Takasawa, Masahiro Eriguchi, Kazuhiko Tsuruya, Shushi Nagamori, Kazuma Sugie, Takahiko Nakagawa, Minoru Takasato, Michihisa Umetani, Eiichiro Mori.
FASEB Journal 2021 Jan; 35(1): e21262.
4. Proteolytic cleavage of Podocin by Matriptase exacerbates podocyte injury.
Shota Ozawa, Masaya Matsubayashi, Hitoki Nanaura, Motoko Yanagita, Kiyoshi

Mori, Katsuhiko Asanuma, Nobuyuki Kajiwara, Kazuyuki Hayashi, Hiroshi Ohashi, Masato Kasahara, Hideki Yokoi, Hiroaki Kataoka, Eiichiro Mori, Takahiko Nakagawa.

Journal of Biological Chemistry 2020 Nov 20; 295(47): 16002-16012.

5. Inhibition of the ATR kinase enhances 5-FU sensitivity independently of non-homologous end-joining and homologous recombination repair pathways.

Soichiro S Ito, Yosuke Nakagawa, Masaya Matsubayashi, Yoshihiko M Sakaguchi, Shinko Kobashigawa, Takeshi K Matsui, Hitoki Nanaura, Mari Nakanishi, Fumika Kitayoshi, Sotaro Kikuchi, Atsuhisa Kajihara, Shigehiro Tamaki, Kazuma Sugie, Genro Kashino, Akihisa Takahashi, Masatoshi Hasegawa, Eiichiro Mori, Tadaaki Kirita.

Journal of Biological Chemistry 2020 Sep 11; 295(37): 12946-12961.

6. Brainstem organoids from human pluripotent stem cells.

Nobuyuki Eura, Takeshi K Matsui, Joachim Luginbühl, Masaya Matsubayashi, Hitoki Nanaura, Tomo Shiota, Kaoru Kinugawa, Naohiko Iguchi, Takao Kiriya, Canbin Zheng, Tsukasa Kouno, Yan Jun Lan, Pornparn Kongpracha, Pattama Wiriyasermkul, Yoshihiko M Sakaguchi, Riko Nagata, Tomoya Komeda, Naritaka Morikawa, Fumika Kitayoshi, Miyong Jong, Shinko Kobashigawa, Mari Nakanishi, Masatoshi Hasegawa, Yasuhiko Saito, Takashi Shiromizu, Yuhei Nishimura, Takahiko Kasai, Maiko Takeda, Hiroshi Kobayashi, Yusuke Inagaki, Yasuhito Tanaka, Manabu Makinodan, Toshifumi Kishimoto, Hiroki Kuniyasu, Shushi Nagamori, Alysson R Muotri, Jay W Shin, Kazuma Sugie, Eiichiro Mori.
Frontiers in Neuroscience 2020 Jun 26;14:538.

7. Low Serum Eicosapentaenoic Acid Levels in Cryptogenic Stroke with Active Cancer.

Tesseki Izumi, Hitoki Nanaura, Naohiko Iguchi, Maki Ozaki, Kazuma Sugie.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2020 Aug;29(8):104892.

8. Increased Signal in the Superior Cerebellar Peduncle of Patients with Progressive Supranuclear Palsy.

Hiroshi Kataoka, Yukako Nishimori, Takao Kiriyama, Hitoki Nanaura, Tesseki Izumi, Nobuyuki Eura, Naoki Iwasa, Kazuma Sugie.

Journal of Movement Disorders 2019 Sep;12(3):166-171.

9. Spinal segmental myoclonus in both legs associated with antibodies to glycine receptors.

Hitoki Nanaura, Hiroshi Kataoka, Takao Kiriyama, Nobuyuki Eura, Naoki Iwasa, Ryogo Shobatake, Hirosei Horikawa, Kazuma Sugie.

Neurology Clinical Practice 2019 Apr;9(2):176-177.

10. 髄液中の抗中性糖脂質抗体を追跡し得た Encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN) の 2 例

七浦仁紀、形岡博史、島さゆり、西森裕佳子、小原 啓弥、福島 功士、岩佐直毅、江浦 信之、桐山 敬生、武藤多津郎、杉江 和馬

Neuroinfection 24 卷 1 号 Page 89-95 (2019.04)

11. A patient with encephalomyeloradiculoneuropathy exhibiting a relapsing–

remitting clinical course: Correlation of serum and cerebrospinal fluid anti-neutral glycosphingolipids antibodies with clinical relapse.

Hitoki Nanaura, Hiroshi Kataoka, Sayuri Shima, Naoki Iwasa, Nobuyuki Eura, Kazuma Sugie, Tatsuro Mutoh, Satoshi Ueno.

Frontiers in Neurology 2018 Apr 4;9:206.

12. Risk of Unsuccessful Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Heterogeneous Neuromuscular Diseases: A Retrospective Study.

Hiroshi Kataoka, Hitoki Nanaura, Kaoru Kinugawa, Yuto Uchihara, Hiroya Ohara, Nobuyuki Eura, Ryogo Syobatake, Nobuhiro Sawa, Kiriya Takao, Kazuma Sugie, Satoshi Ueno.

Neurology International 2017 Feb 20; 9(1): 6904.

13. 結核性髄膜炎における髄液 ADA カットオフ値 11 の検討：他の病因を有する髄膜炎・脳炎との比較

七浦仁紀、形岡博史、澤 信宏、小原 啓弥、江浦 信之、正嶋 良悟、岩佐 直毅、桐山 敬生、泉 哲石、杉江 和馬、上野 聡

Neuroinfection 22 卷 1 号 Page 131-136 (2017.04)

14. Characteristics of risk-factor profiles associated with stroke in patients with myotonic dystrophy type 1.

Miho Sugie, Kazuma Sugie, Nobuyuki Eura, Naoki Iwasa, Tomo Shiota, Hitoki Nanaura, Tesseki Izumi, Satoshi Ueno.

Journal of Rare Disorders: Diagnosis & Therapy 2016 Aug; 2:4

15. Anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A(cN1A) positivity in muscle is helpful in the diagnosis of sporadic inclusion body myositis: A study of 35 Japanese patients.

Nobuyuki Eura, Kazuma Sugie, Kaoru Kinugawa, Hitoki Nanaura, Hiroya Ohara, Naoki Iwasa, Ryogo Shobatake, Takao Kiriyama, Tesseki Izumi, Hiroshi Kataoka, Satoshi Ueno.

Journal of Neurology and Neuroscience 2016 Oct; 7:5.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに臨床神経筋病態学の進歩に寄与する
ところが大きいと認める。

令和4年3月8日

学位審査委員長

発生・再生医学

教授 栗本 一基

学位審査委員

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員(指導教員)

臨床神経筋病態学

教授 杉江 和馬