

甲 第 号

塩田 智 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	田中 康仁
論文審査担当者	委員	教授	中瀬 裕之
	委員(指導教員)	教授	杉江 和馬

主論文

C9orf72-derived proline:arginine poly-dipeptides modulate cytoskeleton and mechanical stress response

C9orf72 由来のプロリン：アルギニンポリペプチドは細胞骨格とメカニカルストレス応答を制御する

Tomo Shiota, Riko Nagata, Sotaro Kikuchi, Hitoki Nanaura, Masaya Matsubayashi, Mari Nakanishi, Shinko Kobashigawa, Noriyoshi Isozumi, Takao Kiriya, Kazuaki Nagayama, Kazuma Sugie, Yoshito Yamashiro and Eiichiro Mori.

Frontiers in Cell and Developmental Biology 2022 Mar 23;10:750829.

## 論文審査の要旨

根治療法の未確立な家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）において、原因遺伝子である C9orf72 のイントロンから産生される毒性ペプチドである PR ポリペプチドに着目した研究である。このペプチドにより、細胞内で形成される中間径フィラメントの網目状ネットワーク構造は動的に変化し、細胞が硬化し、また細胞の局所接着能やメカニカルストレスに対する応答にも変化がもたらされことを明らかにした、ALS の病態の核心に迫る画期的な研究である。

公聴会では、細胞の接着性の変化と ALS の病態の関係や、細胞内のストレスセンサーに関する質問、臨床的にも細胞硬化がみられるのかという質問にも適切に答えられていた。また、今後の神経変性疾患への研究の展望に関しても、神経細胞の立体構造の変化予測やシグナル伝達の変化の解明が治療法開発への糸口になるのではないかと述べられていた。

本研究は ALS の治療を考える上でも示唆に富む大変貴重な研究成果を示し、臨床神経学の発展に大きく寄与するものと考え、参考論文と合わせて博士（医学）の学位に値すると評価する。

## 参 考 論 文

1. Pathological features of inflammatory myopathy as a manifestation of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation.  
Shiota T, Eura N, Hasegawa A, Kiriyama T, Sugie K.  
Neuropathology. 2022 May 4. Online ahead of print.
2. C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers.  
Nanaura H, Kawamukai H, Fujiwara A, Uehara T, Aiba Y, Nakanishi M, Shiota T, Hibino M, Wiriyasermkul P, Kikuchi S, Nagata R, Matsubayashi M, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Morikawa N, Iguchi N, Kiriyama T, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, Oda T, Kodera N, Toma-Fukai S, Sato M, Taguchi H, Nagamori S, Shoji O, Ishimori K, Matsumura H, Sugie K, Saio T, Yoshizawa T, Mori E.  
Nat Commun. 2021 Sep 6;12(1):5301.
3. Clinicopathologic features of oculopharyngodistal myopathy with LRP12 CGG repeat expansions compared with other oculopharyngodistal myopathy subtypes.  
Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, Ishiura H, Tsuji S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I; OPDM\_LRP12 Study Group, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Ono K, Shimizu T, Kawata A, Shimohama S, Toyooka K, Endo K, Toru S, Sasaki O, Isahaya K, Takahashi MP, Iwasa K, Kira JI, Yamamoto T, Kawamoto M, Hamano T, Sugie K, Eura N, Shiota T, Koide M, Sekiya K, Kishi H, Hideyama T, Kawai S, Yanagimoto S, Sato H, Arahata H, Murayama S, Saito K, Hara H, Kanda T, Yaguchi H, Imai N, Kawagashira Y, Sanada M, Obara K, Kaido M, Furuta M, Kurashige T, Hara W, Kuzume D, Yamamoto M, Tsugawa

J, Kishida H, Ishizuka N, Morimoto K, Tsuji Y, Tsuneyama A, Matsuno A, Sasaki R, Tamakoshi D, Abe E, Yamada S, Uzawa A.

JAMA Neurol. 2021 Jul 1;78(7):853-863.

4. Gene expression profiles of human cerebral organoids identify PPAR pathway and PKM2 as key markers for oxygen-glucose deprivation and reoxygenation.

Iwasa N, Matsui TK, Iguchi N, Kinugawa K, Morikawa N, Sakaguchi YM, Shiota T, Kobashigawa S, Nakanishi M, Matsubayashi M, Nagata R, Kikuchi S, Tanaka T, Eura N, Kiriyama T, Izumi T, Saito K, Kataoka H, Saito Y, Kimura W, Wanaka A, Nishimura Y, Mori E, Sugie K.

Front Cell Neurosci. 2021 Jun 8;15:605030.

5. Brainstem organoids from human pluripotent stem cells.

Eura N, Matsui TK, Luginbühl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriyama T, Zheng C, Kouno T, Lan YJ, Kongpracha P, Wiriyasermkul P, Sakaguchi YM, Nagata R, Komeda T, Morikawa N, Kitayoshi F, Jong M, Kobashigawa S, Nakanishi M, Hasegawa M, Saito Y, Shiromizu T, Nishimura Y, Kasai T, Takeda M, Kobayashi H, Inagaki Y, Tanaka Y, Makinodan M, Kishimoto T, Kuniyasu H, Nagamori S, Muotri AR, Shin JW, Sugie K, Mori E.

Front Neurosci. 2020 Jun 26;14:538.

6. A nationwide survey on Danon disease in Japan.

Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriyama T, Kataoka H, Saito Y, Nonaka I, Nishino I.



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9月13日

学位審査委員長

運動器再建医学

教授 田中 康仁

学位審査委員

脳神経機能制御医学

教授 中瀬 裕之

学位審査委員(指導教員)

臨床神経筋病態学

教授 杉江 和馬