

なし

Ito Y, Tanaka F, Yamamoto M, Doyu M, Nagamatsu M, Riku S, Mitsuma T and Sobue G. Somatic mosaicism of the expanded CAG trinucleotide repeat in mRNAs for responsible gene of Machado-Joseph Disease (MJD), dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA), and spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neurochemical Research* 1998 23: 25-32.

Yamamoto M, Keller M P, Yasuda T, Hayasaka K, Ohnishi A, Yoshikawa H, Yanagihara T, Mitsuma T, Chance PE and Sobue G. Clustering of CMT1A duplication breakpoints in a 700 bp interval of the CMT1A - REP repeat. *Human Mutation* 1998 11: 109-113.

Nakayabu M, Miwa S, Suzuki M, Izuta S, Sobue G and Yoshida S. Mismatched nucleotides may facilitate expansion of trinucleotide repeats in genetic diseases. *Nucleic Acids Research* 1998 26: 1980-1984.

Ikegami T, Ikeda H, Chance P. F., Kiyosawa H, Yamamoto M, Sobue G, Ohnishi A, Tachi N and Hayasaka K. Facilitated Diagnosis of CMT1A duplication in chromosome 17p11.2-12 : analysis with a CMT1A-RET repeat probe and photostimulated luminescence imaging. *Human Mutation*, 1998 9: 563-566.

Maruyama H, Kawakami H, Kohriyama T, Sakai T, Doyu M, Sobue G, Seto M, Tsujihata M, Oh-i T, Nishio T, Sunohara N, Takahashi R, Ohtake T, Hayashi M, Nishimura M, Saida T, Abe K, Itoyama Y, Matsumoto H and Nakamura S. CAG repeat length and disease duration in Machado-Joseph disease: a new clinical classification. *Journal of Neurological Science* 1998 152: 166-171.

G. 知的所有権の取得状況

CAG リpeat病の細胞死モデル系の作成と抑制系の研究

貫名 信行 (理化学研究所脳科学総合研究センター)

研究要旨

CAG リpeat病において凝集体形成過程に関するモデル系としてマウスニューロblastoma細胞におけるハンチンチンエクソン1+GFP 融合タンパクの誘導的発現系を確立した。この系では伸長したポリグルタミン鎖のタンパク発現依存性に細胞死を引き起こした。この系における細胞死はカスベースの活性化を伴い、カスベースインヒビターは部分的に細胞死抑制効果をもたらした。さらにこの系においてシャペロン系の変化を検討したところ可溶性のハンチンチンエクソン1タンパクに HSP が結合していることが示唆された。

A. 研究目的

トリプレットリpeat病は Fragile X 症候群、フリードライヒ失調症などのように非翻訳領域にリpeatの伸長の存在する疾患とハンチントン病や DRPLA, MJD のような翻訳領域に CAG リpeatの伸長の存在する疾患とがある。これらの疾患はリpeatの伸長という DNA レベルの共通の機序が存在する。一方 CAG リpeat病は異常遺伝子産物が発現し、凝集体を形成するということが共通の病態であることがわかった。本研究では CAG リpeat病のポリグルタミン凝集体形成過程および細胞死のモデルシステムを作成し、この系でのシャペロン系の反応を検討した。

B. 研究方法

(1) マウスニューロblastoma N2a におけるハンチンチンエクソン1+GFP の誘導発現系の確立と細胞死の解析

マウスニューロblastomaである neuro2a(N2a)細胞を Ecdysone で誘導可能な細胞とした上で、ハンチンチンエクソン1に GFP を結合したタンパクを発現する細胞を作成した。エクソン1に存在する CAG リpeatが16, 60, 150と異なる伸長のものを作成し、その発現による影響を検討した。

(2) ハンチンチンエクソン1誘導発現系でのシャペロン系の反応の解析

(1) の系において HSP の発現及びハンチンチン

エクソン1タンパクと結合する HSP の検討を行った。HSP に関しては HDJ-1, HDJ-2, HSC70, HSP70 を中心に免疫沈降、ウェスタンブロット、免疫組織化学によって検討した。

C. 研究結果

(1) この細胞を dcAMP を用いて分化させ、同時に Ecdysone を用いてハンチンチンエクソン1-GFP を発現すると、CAG の伸張に依存して細胞死が誘導できることを確認した。150リpeatにおいてはほぼ3日目に完全に細胞死を引き起こした。さらにこの細胞死が蛋白発現依存性であることを検討するために異なる量の Ecdysone によって誘導した場合の細胞死の程度を比較したところポリグルタミンの発現量に依存していることが示された。この細胞死と蛋白発現の関連を見ると150リpeatにおいては蛋白発現とゲルトップに認められる不溶性タンパクの発現が蛋白発現後の時間とともに増加し、組織観察においては GFP の蛍光によって凝集体が同定された。これらの凝集体は核膜を同時染色することによって細胞質と核内に存在することがわかった。さらにこの細胞死がアポトーシスであることを TUNEL 染色を行い、確認した。またポリグルタミン発現後3日目にはカスベース3が活性化していること、ラミン B の切断が認められること、ICAD の切断が認められることなどを確認し、この細胞死が少なくとも最終段階では通常のアポトーシスのカスケ

ードを経ていることを確認した。しかしカスパー
スインヒビターの作用が部分的であった。

(2) 150リピート、60リピート、16リピ
ートの遺伝子を導入した細胞についてそれぞれに
ついて GFP 抗体で免疫沈降をおこなったところ検
討したすべての HSP がポリグルタミンの長さ依存
性に免疫沈降された。また発現に関しては HSP70
のみがタンパクの誘導後時間とともに発現量が増
した。免疫組織化学では HDJ-2, HSC70 が細胞質
凝集体、核内封入体と共存した。

D. 考察

N2a はマウスニューロblastoma細胞であり、
dcAMP によって分化可能である。我々の確立した
細胞死の系は Ecdysone によるポリグルタミンの
発現によって厳密に制御されていることから一過
性発現の系とは異なり、より均一な細胞死の系と
して検討可能である。この系を用いてポリグルタ
ミンの発現量依存性に細胞死をもたらすことがわ
かり、この細胞死が確かに蛋白の発現によっても
たらされることが確認された。またポリグルタミ
ンの伸長依存性に細胞死をもたらすことから、細
胞死のシグナルはポリグルタミンの伸長に伴い強
まることが示唆される。

我々のモデル系では細胞死はカスパーの活性化
を伴うがカスパーインヒビターの効果が部分的
であることから細胞死シグナルが他の系をも介し
ている可能性は否定できない。

さらにこの系における HSP に関しても検討を行っ
た。HDJ-2 に関してはその凝集体との共存が報告
されていたが、本研究においては HDJ-1, HDJ-
2, HSP70, HSC70 に関してポリグルタミン鎖の長
さ依存性にハンチンチンエクソン 1 遺伝子産物に
結合していることを示した。このことはこれらの
HSP が異常遺伝子産物を認識し、フォールディ
ングを行おうとしているの可能性がある。実際
HSP70 に関しては異常蛋白発現と同時に発現の誘
導が起こっている。このことは細胞においてこの
ようなアンフォールド状態の蛋白の認識が行われ
HSP70 の誘導を引き起こしているものの異常蛋白
の量に対して HSP の誘導が不十分であり、フォ
ールディングがうまく行われなかった可能性がある。
この場合これらの HSP の補充により細胞死の軽減
の可能性はある。これらのシャペロン系の作用に

関してはあまり解析がなされていない。実際の
ドメインがこれらの HSP が異常遺伝子産物を認識
するために作用しているかを検討することにより、
異常蛋白の認識とフォールディングのメカニズム
の解明につながると思われる。

E. 結論

誘導可能なハンチンチンエクソン 1 遺伝子産物の
細胞モデル系を N2a 細胞を用いて作成した。3日
目にはほぼ完全に細胞死を引き起こすとはいえ、
他のアポトーシスシグナルとは異なり、時間的に
はやや長めであることから様々な因子による細胞
死抑制の検討が可能であると考えられる。細胞死抑制
因子の探索を薬物、あるいは遺伝子を用いて検討
する基盤ができた。一過性発現系で困難な亜急性
実験として細胞の様々な反応の検討も今後の課題
である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sieradzan, K. A., Mehan, A. O., Jones, L.,
Wanker, E. E., Nukina, N., Mann, D. M. A.
Huntington's disease intranuclear inclusions
contain truncated ubiquitinated huntingtin
protein. *Exp. Neurol.* 156, 92-99 (1999).

Wang, G-H., Mitsui, K., Kotliarova, S.,
Yamashita, A., Nagao, Y., Tokuhira, S., Iwatsubo,
T., Kanazawa, I., Nukina, N. Caspase activation
during apoptotic cell death induced by expanded
polyglutamine in N2a cells. *NeuroReport* 10,
2435-2438 (1999).

2. 学会発表

Nukina, N., Wang, G-H., Mitsui, K., Iwata, A.,
Shinbo, I., Tnaka, M., Kotliarova, S. E. A cellular
model for the toxicity of mutant truncated n-
terminal huntingtin and the activation of
caspases. *Society for Neuroscience Abstracts*
P829 334.4 (1999). *Society for Neuroscience 29th*
Annual Meeting/ Miami Beach (10.25, 1999).

Kotliarova, S. E., Wang, G-H., Kamide, Y., Zemskova, M. A., Nukina, N. Differential display analysis of inducible N2a cells stably expressing huntingtin exon 1 with normal and expanded polyglutamine region. *Am. J. Hum. Genet.* 65, A279 (1999). The American of Human Genetics 49th Annual Meeting/ San Francisco (10.19-23, 1999).

貫名信行. CAG リピート病と核内封入体. 第 25 回 日本医学会総会 1-S-1-4 (4.2, 1999).

長尾芳朗, 石黒啓司, 貫名信行. 伸長したポリグルタミンを含むペプチドを発現した大腸菌の細胞死及びこれを防御する薬剤の検索. 第 41 回 日本小児神経学会総会 141 (5.13-15, 1999).

王 光輝, Kotliarova, S. E., 貫名信行. 異常伸長ポリグルタミン含有ハンチンチン N 端断片の細胞死モデル. 第 22 回 日本神経科学大会 I-P-285 (7.6, 1999).

Kotliarova, S. E., 王 光輝, 上出由希子, Zemskova, M. A., 貫名信行. ハンチンチンエキソン 1 発現細胞の DD による mRNA 発現の解析. 第 22 回 日本神経科学大会 I-P-286 (7.6, 1999).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

ポリグルタミンによって誘導される細胞死の機序解明と その抑制法の研究

宮下 俊之 (国立小児病院小児医療研究センター)

研究要旨

アポトーシスと呼ばれる細胞死に際して、カスパーズと呼ばれるプロテアーゼが次々と活性化されるが、我々は昨年度 CAG リピート病で認められる伸長したポリグルタミンによる細胞死においても上流のカスパーズであるカスパーズ 8 と下流のカスパーズであるカスパーズ 3 が次々と活性化されることを明らかにした。本年度はカスパーズ 8 の活性化機序を検討した。その結果、カスパーズ 8 が伸長したポリグルタミンからなる核内凝集体に選択的に共凝集していることを見出した。また伸長したポリグルタミンは、カスパーズ 8 及びそれに相同性の高いカスパーズ 10 と結合することが免疫沈降法によって示された。一方 CAG リピート病のひとつである DRPLA の病変部位特異性と、責任遺伝子産物 (DRPLA 蛋白) の正常機能を解析するため、イースト・ツーハイブリッド法を用いて DRPLA 蛋白と結合する蛋白を解析し、インスリン受容体基質のひとつである IRSp53 をクローニングした。このことから DRPLA 蛋白が神経細胞の生存シグナルの伝達に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

CAG リピート病でみられる細胞死において、DNA の断片化等の所見から、少なくとも一部はアポトーシスが関与していると思われる。昨年度我々は、伸長したポリグルタミンが、アポトーシス実行分子として知られるカスパーズのなかで、少なくともカスパーズ 8 と 3 を相次いで活性化することを見出した。今年度は、ヒトにおいて 14 ほど報告されているカスパーズのうち、伸長したポリグルタミンによって誘導される細胞死に関与するカスパーズに選択性はあるのか、更にカスパーズ活性化のカスケード反応の上流に位置するカスパーズはいかなる機序で活性化されるのかを解析した。更に現在知られている CAG リピート病 8 疾患において、侵される中枢神経領域は疾患毎に微妙に異なる。この特異性を解明する第一歩として DRPLA を例にとり、DRPLA 蛋白と結合する蛋白をイースト・ツーハイブリッド法を用いて同定した。これは DRPLA 蛋白の正常機能を推測する糸口にもなると考えた。

B. 研究方法

1. 免疫沈降法

293 あるいは Hela 細胞に、Green fluorescent

protein (GFP) と融合したポリグルタミンあるいは IRSp53 と、Flag で標識したカスパーズを様々な組み合わせで遺伝子導入し、抗 GFP、抗 Flag、抗 DRPLA 抗体のいずれかで免疫沈降した。沈降物を SDS-PAGE 法で展開し、抗 GFP、抗 Flag、抗カスパーズ抗体のいずれかでイムノプロットを行い、共免疫沈降した蛋白を同定した。

2. ポリグルタミン及びカスパーズの細胞内分布の解析

昨年度確立した誘導可能なポリグルタミンの発現系を用いた。GFP と融合したポリグルタミンを発現誘導後、内因性のカスパーズを抗カスパーズ抗体を用いて免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡にて細胞内分布の解析を行った。

3. イースト・ツーハイブリッド法

Gal4 の DNA 結合ドメインと融合した DRPLA 蛋白をコードするプラスミドと、Gal4 の転写活性化ドメインと融合したヒト胎児脳 cDNA ライブラリーを用いて、酢酸リチウム法でイーストの Y190 株を形質転換した。特定のアミノ酸を欠損する選択培地にはえたコロニーについて、βガラクトシダーゼの活性を測定

することで蛋白の結合を確認した。

C. 研究結果

まず、伸長したポリグルタミンによるアポトーシスに関わる上流のカスパーはカスパー 8 のみであるか否かを、特異抗体を用いたイムノブロット法で解析したところ、カスパー 8 と最も相同性が高いカスパー 10 が、やはり限定分解を受けて活性化されることが明らかとなった。しかし多くのアポトーシスに関わっていることが報告されているカスパー 9 は、限定分解による活性化を受けないこともわかった。共免疫沈降法を用いて伸長したポリグルタミンと結合するカスパーを検索したところ、やはりカスパー 8,10 が結合することがわかった。それに対しカスパー 2,3,6,7,9 は結合しないことも示された。更に、免疫染色を用いて、伸長したポリグルタミンと共凝集するカスパーを解析した。その結果カスパー 8 がポリグルタミンと核で共凝集していることが明らかとなった。カスパー 3 では共凝集が見られなかった。

一方イースト・ツーハイブリッド法で DRPLA 結合蛋白をスクリーニングした結果、数種類の cDNA が得られたが、最も数多くのクローンが得られ、結合も強かったものがハムスターのインスリン受容体基質のひとつである IRSp53¹⁾ のヒト相同分子であった。ヒト IRSp53 (以下 IRSp53) には 2 種類の選択的スプライシングによると思われるアイソフォームが存在し、そのひとつは主に脳で強く発現していた。IRSp53 は実際ヒト細胞内でも DRPLA 蛋白に結合していることが共免疫沈降法で確認された。IRSp53 は確かにインスリンあるいは IGF-1 によって速やかにチロシンがリン酸化された。更に DRPLA のポリグルタミンの近傍にあるプロリンに富む領域と、IRSp53 の SH3 領域が結合に関与していることも示された。

D. 考察

CAG リpeat病でみられる細胞死には少なくとも一部にはアポトーシスと呼ばれる細胞死が関与していると考えられるが、その際カス

パー 8 と 10 の前駆体 (プロカスパー) が伸長したポリグルタミンと共に核に凝集し、プロカスパーの持つごく弱いプロテアーゼ活性により自分自身を限定分解、活性化し、カスパーの活性化カスケードが始まると推測された。このことから、カスパーが CAG リpeat病の治療の標的となりうると考えられる。実際、ハンチントン舞踏病のモデルマウスにおいて、合成カスパー阻害剤の脳内投与により発病と進行を遅らせることができたとの報告がなされた²⁾。今までカスパー 8 と 10 は Fas によるアポトーシスに関与するとされていた。今回の研究でカスパー 8 と 10 の媒介する新しいタイプの細胞死を明らかにしたことになる。しかしながら CAG リpeat病では、ポリグルタミンの核内凝集あるいはカスパーは細胞死に必須でないという報告もあり^{3,4)}、発症機序はより複雑である可能性もある。

また DRPLA 蛋白と IRSp53 が結合することから、DRPLA 蛋白がシグナル伝達に関与する可能性が示唆された。IRSp53 のアイソフォームのひとつが脳で高発現していること、インスリンや IGF-1 は神経細胞の生存シグナルを動かすことより、DRPLA 蛋白も神経細胞の生存シグナルの伝達に関わっている可能性が考えられる。また、脳で発現している IRSp53 のアイソフォームについて詳細な脳内の発現パターンを調べることで、DRPLA の病変部位を説明できるかもしれない。今後、IRSp53 と共にスクリーニングで取れてきた蛋白についても解析を進めたい。

E. 結論

伸長したポリグルタミンはカスパー 8、10 を限定分解により活性化し、アポトーシスを誘導することを明らかにした。少なくともカスパー 8 の活性化機序としては、核内でポリグルタミンと共に凝集することが挙げられた。ポリグルタミンとの結合、共凝集は、検討した限り、カスパー 8 と 10 に限られた。また DRPLA 蛋白と IRSp53 が結合することから DRPLA 蛋白がインスリン、IGF-1 が関わる神経細胞の生存シグナルに関与している可能性が示された。

参考文献

- 1) Yeh, T. C., Ogawa, W., Danielsen, A. G. and Roth, R. A. Characterization and cloning of a 58/53-kDa substrate of the insulin receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem* **271**: 2921-2928, 1996.
- 2) Ona, V. O., Li, M., Vonsattel, J. P. G., Andrews, L. J., Khan, S. Q., Chung, W. M., Frey, A. S., Menon, A. S., Li, X. J., Stieg, P. E., Yuan, J., Penney, J. B., Young, A. B., Cha, J. H. J. and Friedlander, R. M. Inhibition of caspase-1 slows disease progression in a mouse model of Huntington's disease. *Nature* **399**: 263-267, 1999.
- 3) Jackson, G. R., Salecker, I., Dong, X., Yao, X., Arnheim, N., Faber, P. W., MacDonald, M. E. and Zipursky, S. L. Polyglutamine-expanded human huntingtin transgenes induce degeneration of Drosophila photoreceptor neurons. *Neuron* **21**: 633-642, 1998.
- 4) Saudou, F., Finkbeiner, S., Devys, D. and Greenberg, M. E. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* **95**: 55-66, 1998.

F. 研究発表

1. 論文発表

Okamura-Oho, Y., Miyashita, T., Ohmi, K. and Yamada, M. Dentatorubral-pallidolusian atrophy protein interacts through a proline-rich region near polyglutamine with the SH3 domain of an insulin receptor tyrosine kinase substrate. *Hum Mol Genet* **8**: 947-957, 1999.

Miyashita, T., Matsui, J., Ohtsuka, Y., U, M., Fujishima, S., Okamura-Oho, Y., Inoue, T. and Yamada, M. Expression of extended polyglutamine sequentially activates initiator and effector caspases. *Biochem Biophys Res Commun* **257**: 724-730, 1999.

Takahashi, M., Saito, H., Okuyama, T., Miyashita,

T., Kosuga, M., Sumisa, F., Yamada, M., Ebinuma, H. and Ishii, H. Overexpression of Bcl-2 protects human hepatoma cells from Fas-antibody-mediated apoptosis. *J Hepatol* **31**: 315-322, 1999.

Fujii, K., Miyashita, T., Takanashi, J., Sugita, K., Kohno, Y., Nishie, H., Yasumoto, S., Furue, M. and Yamada, M. (1999). γ -Irradiation deregulates cell cycle control and apoptosis in nevoid basal cell carcinoma syndrome-derived cells. *Jpn J Cancer Res* **90**: 1351-1357, 1999.

Komatsu, K., Miyashita, T., Hang, H., Hopkins, K. M., Zheng, W., Cuddeback, S., Yamada, M., Lieberman, H. B. and Wang, H. G. Human homologue of *S. pombe* Rad9 interacts with BCL-2/BCL-xL and promotes apoptosis. *Nature Cell Biol* **2**: 1-6, 2000.

宮下俊之. Caspase は神経変性疾患に深く関与する? *細胞工学* **18**: 1799-1804, 1999.

2. 学会発表

Miyashita, T., Matsui, J., U, M., Okamura-Oho, Y. and Yamada, M. Expression of polyglutamine induces activation of caspase-3-like proteases. Keystone Symposia, "Apoptosis and Programmed Cell Death", Breckenridge, USA, April, 1999.

藤井克則, 宮下俊之, 高梨潤一, 河野陽一. Gorlin 症候群における細胞生物学的特性と遺伝子変異. 第 102 回日本小児科学会学術集会, 東京, 4 月 23-25 日, 1999.

難波裕幸, 宮下俊之, 山下俊一. G1/S 期における c-Myc による E-box を介した Bcl-2 遺伝子発現の調節機構の存在. 第 58 回日本癌学会総会, 広島, 9 月 29 日-10 月 1 日 1999.

宮下俊之, 山田正夫. (シンポジウム) 伸長したポリグルタミンによるカスパーズの活性化. 第 72 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 6-9 日, 1999.

宮下俊之. (招待講演) ポリグルタミンとカス
ペース. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「細胞
死の分子機構—その共通性と特異性—」, 大阪,
11月, 1999.

柳澤比呂子, 宮下俊之, 於保祐子, 文東美紀,
徳永勝士, 山田正夫. DRPLA 蛋白と相同配列
を有する RERE 蛋白の機能ドメインの解析. 日
本人類遺伝学会第 44 回大会, 仙台, 11月 17-19
日, 1999.

於保祐子, 嶋 誠悟, 宮下俊之, 山田正夫.
53kDa インスリン受容体基質(IRSP53)のインス
リン刺激による細胞膜近傍への移行. 第 22 回
日本分子生物学会年会, 福岡, 12月 7-10 日,
1999.

宮下俊之, 鹿間芳明, 禹 麻美, 東島今日子,
於保祐子, 山田正夫. 伸長したポリグルタミン
によるカスペース 8 の限定分解. 第 22 回日本
分子生物学会年会, 福岡, 12月 7-10 日, 1999.

禹 麻美, 宮下俊之, 山田正夫. ポリグルタミ
ンに限らず、単一アミノ酸からなる伸長リピ
ートを発現すると細胞死が誘導される. 第 22 回
日本分子生物学会年会, 福岡, 12月 7-10 日,
1999.

柳澤比呂子, 宮下俊之, 於保祐子, 文東美紀,
徳永勝士, 山田正夫. DRPLA と高い相同性を
もつ RERE 蛋白質の, DRPLA 蛋白質との相互
作用. 第 22 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12
月 7-10 日, 1999.

G 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IV. 研究成果の刊行に
関する一覧表
及びその別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

辻 省次 (新潟大学脳研究所神経内科)

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Hum. Mol. Genet. 8:99-106 Transgenic mice harboring a full-length human mutant DRPLA gene exhibit age-dependent intergenerational and somatic instabilities of CAG repeats comparable to those in DRPLA patients.	1999		Sato, T., Oyake, M., Nakamura, K., Nakao, K., Fukushima, Y., Onodera, O., Igarashi, S., Takano, H., Kikugawa, K., Ishida, Y., Shimohata, T., Koide, R., Ikeuchi, T., Tanaka, H., Futamura, N., Matsumura, R., Takayanagi, T., Tanaka, F., Sobue, G., Komure, O., Takahashi, M., Sano, A., Ichikawa, Y., Goto, J., Kanazawa, I., Katsuki, M. and <u>Tsuji, S.</u>
Hum. Mol. Genet. 8:997-1006 Adenovirus-mediated expression of mutant DRPLA proteins with expanded polyglutamine stretches in neuronally differentiated PC12 cells. Preferential intranuclear aggregate formation and apoptosis.	1999		Sato, A., Shimohata, T., Koide, R., Takano, H., Sato, T., Oyake, M., Igarashi, S., Tanaka, K., Inuzuka, T., Nawas, H. and <u>Tsuji, S.</u>
Hum. Mol. Genet. 8:2047-2053 A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease?	1999		Koide, R., Kobayashi, S., Shimohata, T., Ikeuchi, T., Maruyama, M., Saito, M., Yamada, M., Takanashi, H. and <u>Tsuji, S.</u>
Neuron 24:275-286 Nuclear accumulation of truncated atrophin-1 fragments in a transgenic mouse model of DRPLA.	1999		Schilling, G., Wood, J. D., Duan, K., Slunt, H. H., Gonzales, V., Yamada, M., Cooper, J. K., Margollis, R. L., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., Takahashi, H., <u>Tsuji, S.</u> , Price, D. L., Borchelt, D. R. and Ross, C. A.

19990381

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので前頁の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。