

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

伸長グルタミン鎖によるアポトーシス誘導反応の解析

分担研究者 山田 正夫 国立小児病院小児医療研究センター先天異常研究部  
共同研究者 禹麻美、大葉龍太郎、於保祐子、柳澤比呂子、宮下俊之  
国立小児病院小児医療研究センター先天異常研究部

研究要旨

いくつかの神経変性疾患は、各責任遺伝子の翻訳領域に位置するCAGリピートの伸長が発症要因である。CAGリピート伸長によって神経細胞が死に至る分子機構と、疾患毎に特定領域を中心に神経変性死が生じる分子機構を解析する。またCAGリピート病の1つである歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)の責任遺伝子の機能について解析する。伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質を誘導的に強発現できる系を構築し、凝集体形成とアポトーシス誘導を観察した。その過程の早期に caspase8 が、次に caspase3 が活性化されることを見出した。顕微鏡下で観察できる凝集体形成より、凝集性あるいはマイクロ凝集体形成が重要であることを指摘した。大腸菌で発現させたグルタミン鎖とペプチド固相合成法によって作成したグルタミン鎖を用いて、試験管内で凝集体形成反応を解析した。DRPLA遺伝子産物のアルギニン・グルタミン酸リピート構造は蛋白相互の結合サイトであり、凝集体形成にも関与することを明らかにした。

A. 研究目的

これまでに8種類の神経変性疾患で、各責任遺伝子の翻訳領域に位置するCAGリピートが伸長すると発症することが明らかとなっている。疾患責任遺伝子研究から得られたこの結果によつて的確な診断が可能となったが、患者に利益を還元したわけではない。CAGリピート伸長によって神経細胞が死に至る分子機構と、疾患毎に脳の特定期領域を中心として神経細胞死が生じる分子機構を解明して、将来の治療法の開発を目指す必要がある。責任遺伝子産物の機能の解明も、神経細胞死の組織特異性解明に重要であり、CAGリピート病の1つである歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)遺伝子の機能についても解析する。

B. 研究方法

(1) 培養細胞で、伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質を強発現させ、あるいは条件的に強発現させ、生じる凝集体とアポトーシスに

ついて解析する。

- (2) 大腸菌で発現させた伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質を部分精製し、その物理化学的性質を解析する。
- (3) DRPLA産物と会合する蛋白質を、酵母ツーハイブリッド系で探索する。すでに約30のクローンが得られており、その遺伝子を順次解析する。
- (4) DRPLAと高い相同性を持ち、EST-M78755で代表される遺伝子を単離し、その機能について解析する。

(倫理面での配慮)

既に確立されたクローンを使用した試験管内実験であり、本研究課題では患者から採取した検体を使用しないので、倫理の問題に該当しない。

C. 研究結果

(1) 伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質(あるいはペプチド鎖)をGFP(あるいはその他

のタグ)との融合型として発現できるようにベクターを構築し、培養細胞にトランスフェクションし、発現させたところ、アポトーシスを認め、さらに凝集体が形成された。正常範囲内の繰返し数を持つグルタミン鎖は、同様の処理によってアポトーシスを誘導しないし、また凝集体も形成しなかった。

(2) テトラサイクリン除去により、伸長グルタミン鎖を誘導的に強発現できる系を構築したところ、同様に、凝集体が形成され、またアポトーシスが誘導されることを見出した。この系により、アポトーシスの過程を解析できるようになった。その過程の早期に caspase8 が、次に caspase3 が活性化されることを見出した。顕微鏡下で観察できる凝集体形成あるいはその核内移行に先立って、アポトーシス反応が進行していることが示され、凝集体形成より、凝集性あるいはミクロ凝集体形成が重要であることがわかった(今年度発表論文2)。

(3) ポリグルタミン発現によるアポトーシス過程を、その他のアポトーシス誘導系との比較で解析を進めた。特に、各種の caspase は不活性型から、自身あるいは関連 caspase によって切断を受けて活性化され、一連のカスケードを形成することに着目し、活性型 caspase のみを認識できる抗体などを作成した。グルタミン鎖の強発現によって、比較的後期に認められる核内凝集体に、活性型 caspase8 が参集することを認めた。この結果が伸長グルタミン鎖発現に特異的な反応か、あるいは他のアポトーシスでも認められる反応であるのか、比較して解析を進めている。

(4) 大腸菌で発現させた GST との融合型グルタミン鎖を部分精製し、凝集性を試験管内で検討した。伸長グルタミン鎖を有する蛋白質は、0 度でのインキュベーションに比べ、37 度、56 度と温度を上昇させてインキュベートすると、凝集性に亢進が認められた。また、ペプチド固相合成法によってグルタミン鎖を作成し、大腸菌で発現させた GST-Qn との凝集能を *in vitro* で解析し、グルタミン鎖の長さに応じた凝集性・結合

能を確認した。グルタミン鎖の繰返し数として、臨床的には 35 回程度に閾値が認められるが、試験管内反応ではそれ以下の 20 程度に閾値が存在することが示唆された。また、伸長するほど凝集性が増すことも試験管内反応で確認できた。

(5) DRPLA 産物と会合する蛋白質の 1 つとして、インスリン/IGF-2 受容体であるチロシンキナーゼの基質となる IRSp53 を同定した。その遺伝子を単離し、DRPLA との結合部位を明らかにした。DRPLA 産物は、細胞質と核を行き来するシャトル蛋白質であり、また、インスリン/IGF-2 のシグナル伝達に関与していることを示唆する結果を得た(発表論文2)。インスリン/IGF-2 は神経栄養因子としても知られており、本結果は、神経変性疾患と神経栄養因子との関連を示唆する点で重要な知見と考える。

(6) DRPLA と高い相同性を持ち、EST-M78755 で代表される遺伝子(RERE と命名)を単離した。RERE および DRPLA とともにアルギニンとグルタミン酸が交互に繰返すリピート(RE リピート)を持ち、このモチーフを含む領域で 67% のホモロジーを有していた。RERE は核内に存在し、DRPLA と核内で会合することを *in situ* で確認し、また試験管内反応で確認した。DRPLA と RERE との会合に、RERE リピートが蛋白質相互作用のサイトであることを見出した。凝集体形成との関係で解析を進めている。

## E. 結論

伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質を強発現させるとアポトーシスが誘導され、このときに caspase8 が重要な役割をすることを示した。神経細胞死の分子機構を推定するためのモデルとなるばかりでなく、治療法開発のターゲットにもなりうると思う。また DRPLA 産物の、細胞質および核内の機能を解明した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

2) Y. Okamura-Oho, T. Miyashita, K. Ohmi & M. Yamada. Dentatorubral-pallidoluysian 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.

3) M. Fujino, X.-K. Li, T. Okuyama, N. Funeshima, A. Tamura, S. Enosawa, Y. Kita, T. Amano, M. Yamada, H. Amemiya & S. Suzuki. On/off switching Fas-ligand gene expression in liver by Cre/Loxp adenovirus vector system. *Transplant Proc.* 31:753-754, 1999.

4) M. Takahashi, H. Saito, T. Okuyama, T. Miyashita, M. Kosuga, F. Sumisa, M. Yamada, H. Ebinuma & H. Ishii. Overexpression of Bcl-2 protects human hepatoma cells from Fas-antibody-mediated apoptosis. *J. Hepatol.* 31, 315-322, 1999.

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

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

### 2. 学会発表

34 件

詳細は省略

## G. 知的所有権の取得状況

DRPLA 関連遺伝子の機能に関する研究に抗体が必要となり、従来の方法とは異なる新しい免疫方法を考案し、専門業者に特注してウサギを免疫して作成した。この方法が特許取得可能か検討している。

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析

分担研究者 垣塚 彰 (財)大阪バイオサイエンス研究所 研究部長

共同研究者 東山浩之 (財)大阪バイオサイエンス研究所 第4研究部

**研究要旨** Machado-Joseph 病の原因遺伝子から作られる伸長したポリグルタミンを発現させる神経細胞株を作成し、ポリグルタミンが引き起こす細胞死の分子解析を行った。その結果、1)ポリグルタミンの細胞死誘導活性は核内で凝集体を作る活性と分離出来ないこと、2)その核内の凝集部位は研究分担者が以前に同定した PML body であること、3) PML body で SEK1 という キナーゼが活性化され細胞死シグナルを伝えていること、を明らかにした。

A. 研究目的

我々は、これまでに神経難病 Machado-Joseph 病の原因遺伝子を同定し、この疾患が、球脊髄性筋萎縮症やハンチントン舞蹈病と同じく、原因遺伝子内の CAG の繰り返し配列の異常な伸長によって引き起こされることを明らかにした。これらの原因遺伝子は、それぞれがコードする蛋白質は全く異なっていたが、原因遺伝子内の CAG の繰り返しが共通にポリグルタミンリピートに翻訳される。我々はこのことに着目し、伸長したポリグルタミンリピートを培養細胞に発現させると細胞がアポトーシスに陥ることを見だし、また、マウスの小脳の神経細胞に発現させると小脳の神経細胞が変性・萎縮し小脳失調を示すことを明らかにしてきた。本研究では、ポリグルタミンを発現させる神経培養細胞系を作成し、ポリグルタミンが引き起こす神経変性の分子機構を解析することを目的とする。

B. 研究方法

テトラサイクリン等の薬剤で遺伝子発現をコントロール出来るシステムを利用し、同調してポリグルタミンを発現させる神経細胞株の樹立を試みる。そして、ポリグルタミンの発現によって引き起こされる神経細胞の形態・細胞死の生化学的な解析を行う。

本研究は、培養神経細胞を用いた研究であり、倫理的な問題点は無いと考えられる。

C. 研究結果

I. ポリグルタミンを同調的に発現させる PC12 神経細胞の樹立

ラット副腎褐色細胞腫由来の神経細胞株 PC12 に、14(Q14)及び79(Q79)リピートからなるポリグルタミンをコードする CAG リピートをテトラサイクリンを培地から除くことで発現誘導が可能なプロモーター支配下にトランスフェクションし、その遺伝子が染色体に組み込まれた細胞株を樹立した。Q14とQ79には発現蛋白を検出するために共通の flag エピトープを付けた。

テトラサイクリン存在下において、これらの細胞(PC12-Q14、PC12-Q79)は親株と同じく、NGF非添加では指数増殖を、NGF添加後は増殖の停止と神経様細胞への分化を示した。

テトラサイクリンを培地から除くのと同時に NGF 添加すると、PC12-Q14 細胞は親株の PC12 と同様に増殖の停止と分化を示した。一方、PC12-Q79 細胞は神経様の分化を逃げながら徐々に死んでいき、Q79 を誘導後 96 から 120 時間にかけて、ほとんど全ての細胞が死に絶えた。

II. 細胞内のポリグルタミンの凝集と神経細胞死

続いて、発現誘導されたポリグルタミンを flag エピトープに対する抗体で染色し、細胞内局在について解析を行った。Q79 は、発現誘導から 24 時間後にはほぼ細胞質内に均一的に分布し、48 時間後には細胞質に、96 時間後には細胞質と核内に大きな凝集体として観察された。このような凝集体は、PC-12-Q14 細胞では観察されなかった。上述したように4日から5日後にかけて、ほとんどすべての細胞が死滅したが、その時点で細胞をつぶさに観察すると、時折、ポリグルタミンに抵抗性を示す細胞のコロニーが見いだされた。驚いたことに、その細胞では、ポリグルタミンの凝集体は細胞質のみに存在しており、核内での凝集が見受けられなかった。さらに核外移行シグナルをつないでポ

リグルタミンを核外に発現させたPC12細胞は細胞死を引き起こさなかった。以上の結果は、核内で凝集したポリグルタミンにより何らかの細胞死シグナルが活性化され神経細胞死が誘導されることを示しており、ハンチントン舞踏病やMachado-Joseph病などのポリグルタミン病発症において、ポリグルタミンの核内凝集体が極めて重要な役割を果たしていると考えられた。

### III. SEK1-JNK キナーゼの解析

この細胞を用い他のアポトーシス関連物質の活性化をいろいろ解析したところ、SEK1-JNKのストレスに反応するキナーゼカスケードが活性化されていることが見いだされた。Q79の発現誘導24時間後からSEK1のリン酸化が、48時間後からJNKのリン酸化が検出された。この結果から、この系においてもSEK1-JNKのキナーゼカスケードが順次活性化されていると考えられた。もちろん、このようなSEK1-JNKの活性化はPC12-Q14細胞では認められなかった。

### IV. 核内ポリグルタミンの凝集部位でのSEK1の活性化

続いて、免疫組織染色法をもちいてSEK1がどこで活性化を受けているかを検討した。先に述べたように、PC12-Q79細胞では、Q79発現24時間後では、ほとんどの細胞でQ79は、細胞質にとどまっている。解析の結果、そのような細胞では、活性化されたSEK1は検出されなかった。ところが、頻度は低いがいくつかの細胞でQ79が核内に凝集体を作りはじめている細胞が観察され、そのような細胞の核内で、活性化されたSEK1が検出された。さらに、Q79発現72時間後では、ほとんど全ての細胞が細胞質と核内に大きなポリグルタミンの凝集体を有していたが、SEK1は核内のポリグルタミンの凝集体と一致した場所でのみ活性化を受けていることが見いだされた。共焦点顕微鏡での解析では、観察した全ての細胞断面で核内のポリグルタミンの凝集部位に一致して活性化型SEK1が同定された。また、同じ場所でJNKの標的蛋白質の一つであるc-Junが活性化を受けていることが見いだされた。

### V. ポリグルタミンの核内凝集の場としてのPML body

ポリグルタミンの核内での凝集像は、以前に我々が急性前骨髄球性白血病(APL)の原因となるレチノイン酸受容体遺伝子(RAR)と融合する遺伝子として同定したPML(promyelocytic leukemia)遺伝子から生ずるPML蛋白質の局在像と極めて類似しているため、PML蛋白質と2重染色を行った。その結果両シグナルは完全に重なり、ポリグルタミンの核内凝集部位はPML bodyであることが判明した。

このPML bodyは、APL細胞でPML-RAR蛋白質によって壊されることから白血病化との関係が推測されていた核内のサブドメインであるが、その後マウスPml遺伝子のノックアウトの解析から、PML or PML bodyは、UV、インターフェロン、TNF、Fas、セラミド等が引き起こす細胞死に極めて重要な役割を果たすことが示された。これらの結果を総合的に考えると、PML bodyは細胞死シグナルを活性・伝達する重要な場となっている可能性が考えられた。

### VI. ドミナント・ネガティブSEK1での細胞死の阻害

以上の結果は、核内PML bodyでのポリグルタミンの凝集が、SEK1を活性化して細胞死シグナルを作り出しているという考えを導き出させる。続いて、実際にSEK1の活性化が細胞死に繋がっているかどうかを解析した。

この実験では、SEK1の機能をブロックする変異体(ドミナントネガティブ変異体)を発現させ、その結果細胞死が抑制されるかどうかの検討をおこなった。ドミナントネガティブSEK1(DN-SEK1)を発現した細胞が判別出来るように、DN-SEK1はGFP(green fluorescent protein)のC-末端部位に融合した形(GFP-DN-SEK1)でPC12-Q79細胞に発現させた。

コントロールのGFPの発現ベクターのトランスフェクションでは、Q79誘導96時間後でGFPポジティブな細胞のおおよそ70%の細胞がアポトーシスに特徴的な形態をしめした。一方、GFP-DN-SEK1発現ベクターのトランスフェクションでは、GFPポジティブな細胞の80%以上の細胞が健康な形態をとっていた。また、これらの健康にみえるGFP-DN-SEK1を発現した細胞ではc-Junの活性化は観察されず、実際にSEK1-JNKのカスケードがブロックされていると考えられた。さらに、核外移行シグナルをつないで核外に発現させたDN-SEK1では、このようなQ79による細胞死に対する阻害効果は認められなかった。以上の結果を総合して、我々は、少なくとも培養神経細胞においては、核内PML bodyで凝集したポリグルタミンがSEK1を活性化して、神経細胞の細胞死を引き起こすと結論した。

### D. 考察

本年度の研究では、培養神経細胞を用いたポリグルタミン病のモデル系の構築に成功し、ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死を分子レベルで解析する見通しがたってきた。今後、ポリグルタミンが引き起こす細胞死の分子機構をより詳細に解析し、SEK1が活性化される分子機構やそれがど

のような細胞死関連遺伝子の活性化に繋がって行くかというような点を明らかにしていく。加えて、現在進行中のモデル動物（マウス・ドロソフィラ）を作り上げる計画を押し進め、多角的にポリグルタミンが引き起こす神経変性・細胞死の解析を進めていく。

#### E. 結論

培養神経細胞において、ポリグルタミンは核に積極的に輸送された後、PML bodyに集束し、そこでSEK1-JNKの細胞死誘導キナーゼカスケードを活性化する。その細胞死シグナルはPML body内で伝達されて実際の細胞死を引き起こすと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 発表論文

1) Sanchez, I., Xu, C.-J., Juo, P., Kakizuka, A., Blenis, J., & Yuan, J. Caspase-8 is required for cell death induced by expanded polyglutamine repeats. *Neuron* 22: 623-633, 1999

2) Yasuda, S., Inoue, K., Hirabayashi, M., Higashiyama, H., Yamamoto, Y., Fuyuhiko, H., Komure, O., Tanaka, F., Sobue, G., Tsuchiya, K., Hamada, K., Sasaki, H., Takeda, K., Ichijo, H., & Kakizuka, A. Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies. *Genes to Cells* 4: 743-756, 1999

##### 2. 学会等発表（招待講演分）

1) 垣塚 彰 ポリグルタミン病 浜松医科大学精神科セミナー 1月18日, 浜松医科大学 (静岡)

2) 垣塚 彰 遺伝性神経変性疾患に共通する発症の分子機構の解明を目指して 生命工学工業技術研究所セミナー

1月29日, 生命工学工業技術研究所 (茨城)

3) 垣塚 彰 遺伝病 京都大学医学研究科大学院講義「遺伝医学」

2月9日, 京都大学医学研究科 (京都)

4) 垣塚 彰 遺伝性神経変性疾患発症の分子機構 第3回関西遺伝子医療研究会"生体への遺伝子導入と治療への展望"

2月27日, 千里ライフサイエンスセンター(大阪)

4) 垣塚 彰 異常蛋白質の蓄積から見た神経変性疾患 国立循環器病センターCOEシンポジウム「生体内情報伝達とその制御」

3月11日, 千里ライフサイエンスセンター(大阪)

5) 垣塚 彰 ポリグルタミン病とアポトーシス 第25回日本医学会総会

4月4日, 東京国際フォーラム (東京)

6) 垣塚 彰 神経変性疾患と細胞死 第3回細胞死研究会

6月26日, テレビ愛媛EBCホール (愛媛)

7) 垣塚 彰 ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析 第5回 Tanabe Medical Frontier Conference

7月10日, 軽井沢プリンスホテル (軽井沢)

8) 垣塚 彰 神経変性の分子機構: 神経の死に係わる遺伝子と生化学を採って 京都大学大学院生命科学研究所シンポジウム

7月15日, 京大会館 (京都)

9) 垣塚 彰 ポリグルタミン病における神経細胞死の分子メカニズム 第35回千里神経懇話会「神経細胞死と神経変性疾患」

7月19日, 千里ライフサイエンスセンター(大阪)

10) 垣塚 彰 神経変性疾患に共通する分子機構解明を目指して: ポリグルタミン病の解析から 第3回分子血管リモデリング研究会

8月19日, 経団連ゲストハウス (静岡)

11) 垣塚 彰 神経変性疾患に共通する普遍的分子機構を求めて 兵庫県立高齢者脳機能研究センター学術講演会 9月3日, 兵庫県立高齢者脳機能研究センター (兵庫)

12) 垣塚 彰 神経変性疾患発症の分子機構解析と治療への展望 滋賀医科大学第3内科セミナー

9月9日, 滋賀医科大学 (滋賀)

13) 垣塚 彰 ポリグルタミン病における神経細胞死のメカニズム 第42回日本神経化学会

9月17日, 広島国際会議場 (広島)

14) 垣塚 彰 神経変性疾患の総括的な治療にむけての戦略 ゲノム創薬フォーラム

9月28日, 日本薬学会長井記念館ホール (東京)

15) 垣塚 彰 癌とアポトーシス 第58回日本病学会総会 9月30日, 広島国際会議場 (広島)

16) 垣塚 彰 神経変性疾患と細胞死 第72回日本生化学会 10月7日, パシフィコ横浜 (横浜)

17) 垣塚 彰 ポリグルタミン病発症の分子機構 第12回千里ライフサイエンスセミナー

10月15日, 千里ライフサイエンスセンター(大阪)

18) 垣塚 彰 ポリグルタミン病発症機構の分子解析と予防・治療戦略の構築を目指して 第6回鳥取大学医学部遺伝子医療セミナー

10月22日, 鳥取大学 (鳥取)

19) 垣塚 彰 神経変性疾患と細胞死 大阪大学蛋白質研究所セミナー「細胞死の分子機構」

11月5日, 大阪大学蛋白質研究所 (大阪)

20) 垣塚 彰 ポリグルタミン病の分子病態機構 第2回名古屋大学医学部COE公開シンポジウム「神経変性疾患と悪性腫瘍の分子医学」

11月11日, 鶴友会館 (名古屋)

21) 垣塚 彰 疾患と遺伝子 東京医科歯科大学歯学部講義 11月12日, 東京医科歯科大学 (東京)

22) 垣塚 彰 神経変性疾患と神経細胞死の分子メカニズム 学術シンポジウム「アルツハイマー病のバイオロジー」 11月20日, 都市センター(東京)

23) 垣塚 彰 モデル動物によるトリプレットリピート病の解明 第5回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「創薬へ向けたモデル動物研究の最前線」 11月24日, 東條会館ホール (東京)

24) 垣塚 彰 遺伝性神経変性疾患の分子解析 荒木千里記念脳外科症例検討会歳末講演会

12月11日, 大阪商工会議所 (大阪)

#### G. 知的所有権の取得状況

特になし

---

## IV 研究成果の刊行に関する一覧表

---

研究成果の刊行に関する一覧表

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
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. Hum. Mol. Genet. 8(1) : 99-106,	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>
Nocturnal decrease in vasopressin secretion into plasma in patients with multiple system atrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 67 : 542-545,	1999		Ozawa, T., Tanaka, H., Nakano, R., Sato, M., Inuzuka, T., Soma, Y., Yoshimura, N., Fukuhara, N. and <u>Tsuji, S.</u>
Adenovirus-mediated expression of mutant DRPLA proteins with expanded polyglutamine stretches in neuronally differentiated PC12 cells. Preferential intranuclear aggregate formation and apoptosis. Hum. Mol. Genet. 8 : 997-1006,	1999		Sato, A., Shimohata, T., Koide, R., Takano, H., Sato, T., Oyake, M., Igarashi, S., Tanaka, K., Inuzuka, T., Nawa, H. and <u>Tsuji, S.</u>
A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene : a new polyglutamine disease? Hum. Molec. Genet. 8 : 2047-2053,	1999		Koide, R., Kobayashi, S., Shimohata, T., Ikeuchi, T., Maruyama, M., Saito, M., Yamada, M., Takahashi, H. and <u>Tsuji, S.</u>
Nuclear accumulation of truncated atrophin-1 fragments in a transgenic mouse model of DRPLA. Neuron 24 : 275-286,	1999		Schilling, G., Wood, J. D., Duan, K., Slunt, H. H., Gonzales, V., Yamada, M., Cooper, J. K., Margolis, R. L., Jenkins, N. A., Copeland, N.G., Takahashi, H., <u>Tsuji, S.</u> , Price, D. L., Borchelt, D. R. and Ross, C. A.

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
Thyrotropin releasing hormone (TRH). Clinical Neuroscience 17: 92,	1999		<u>長谷川 一子</u>
パーキンソン病の臨床徴候・診断基準. カレントセラピー17: 1165-1170	1999		<u>長谷川 一子</u>
パーキンソン病研究の最前線「序」 Progress in Medicine. 19: 13-14	1999		<u>長谷川 一子</u>
家族性パーキンソニズム—優性遺伝様式をとるパーキンソニズムを中心に. Progress in Medicine. 19: 66-71	1999		<u>長谷川 一子</u>
進行性淡蒼球変性症(Hallervorden Spatz病: adult type of neuroaxonal dystrophy). 別冊 日本臨床領域別症候群 シリーズ No27. 74-77	1999		<u>長谷川 一子</u>
淡蒼球黒質ルイ体萎縮症 別冊 日本臨床 領域別症候群 シリーズ No27. 78-81	1999		<u>長谷川 一子</u>
パーキンソン病の診断と治療の進め方 MEDIC 30: 25-36	1999		<u>長谷川 一子</u>
パーキンソン病の治療方針. 特集治療トピックス100 治療81: 33-39	1999		<u>長谷川 一子</u>
抗パーキンソン薬 カベルゴリン. カレントセラピー17: 152-154	1999		<u>長谷川 一子</u>
解離性大動脈瘤と対麻痺. 日本パラプレジア医学会雑誌12: 84-85	1999		<u>長谷川 一子</u>

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
J Biol Chem, in press Chaperones, Hsp70 and Hsp40, suppress aggregate formation and apoptosis in cultured neuronal cells expressing truncated androgen receptor protein with expanded polyglutamine tract.	2000		Kobayashi Y, Kume A, Li M, Doyu M, Hata M, Ohtsuka K, <u>Sobue G</u>
Am J Hum Genet, 65 : 966-973 Tissue-specific somatic mosaicism in spinal and bulbar muscular atrophy is dependent on CAG-repeat length and Androgen receptor-gene expression level.	1999		Tanaka F, Reeves M F, Ito Y, Matsumoto M, Li M, Miwa S, Inukai A, Yamamoto M, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Terao S, Mitsuma T, <u>Sobue G</u>
Brain, 122 : 1951-1962 Late onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met-30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan.- Clinicopathological and genetic features-	1999		Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Takei Y, Hanyu N, Usui Y, Tanaka F, Harada T, Inukai A, Hashizume Y, <u>Sobue G</u>
Hum Mol Genet, 8(1) : 99-106 Transgenic mice harboring a full-length human mutant DRPLA gene exhibit age-dependent intergenerational and somatic instabilities of CAG repeats comparable with 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, <u>Sobue G</u> , Komure O, Takahashi M, Sano A, Ichikawa Y, Goto J, Kanazawa I, Katsuki M, Tsuji S
Genes to Cells, 294 Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies.	1999		Yasuda S, Inoue K, Hirabayashi M, Higashiyama H, Yamamoto Y, Fuyuhiko H, Komure O, Tanaka F, <u>Sobue G</u> , Tsuchiya K, Hamada K, Sasaki H, Takeda K, Ichijo H, Kakizuka A

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
J Neurol Sci, 163 : 119-126 Parieto-occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease with autonomic failure.	1999		Arahata Y, Hirayama M, Ieda T Koike Y, Kato T, Tadokoro M, Ikeda M, Ito K, <u>Sobue G</u>
Brain, 122 : 427-439 Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy.	1999		Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, Mitsuma T, <u>Sobue G</u>
1) Visual event related potential changes at two different tasks in nondemented Parkinson's disease. J neurol Sci 164 : 139-147, 1999	1999		Wang L, <u>Kuroiwa Y</u> , Kamitani T
2) Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67 : 497-503, 1999	1999		Wang L, <u>Kuroiwa Y</u> , Kamitani T, Takahashi T, Suzuki Y, Hasegawa O
3) Visual event-related potentials during oddball and delayed matching paradigms with motor response. The NEC Research and Development 40 : 467-471, 1999	1999		Yamazaki T, <u>Kuroiwa Y</u> , Kenmochi A, Kamijo K, Yamamoto K
4) The correlation between P300 alterations and regional cerebral blood flow in nondemented Parkinson's disease. Neurosci lett 2000 (in press)	2000		Wang L, <u>Kuroiwa Y</u> , Li M, Kamitani T, Wang J, Takahashi T, Suzuki Y, Ikegami T, Matsubara S
5) Multiple equivalent current dipole source localization of event related potentials during oddball paradigm with motor response. Brain Topography 2000 (in press)	2000		Yamazaki T, Kamijo K, Kenmochi A, Fukuzumi S, Kimura T, Takaki Y, <u>Kuroiwa Y</u>

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
<b>著 書</b>			
脳神経疾患，急性期からのリハビリテーション看護（Brain Nursing春季増刊）1999：57-75．排尿	99. 2.15	メディカ出版（大阪）	<u>服部孝道</u> ， <u>榊原隆次</u>
脊髄小脳変性症の臨床（阿部康二編著）1999：143-153．脊髄小脳変性症と神経因性膀胱	99. 8.20	新興医学出版社（東京）	内山智之， <u>榊原隆次</u> ， <u>服部孝道</u>
内科学II（黒川 清，松澤祐次編集主幹）1999：1719-1722．自律神経疾患	99. 9.20	文光堂（東京）	<u>服部孝道</u>
ハイパー臨床内科Version2（織田敏次，森 亘総監修）尿失禁	99.	中山書店（東京）	<u>服部孝道</u>
内科学 第7版（杉本恒明，小俣政男総編集）1999：1810-1811．自律神経機能の検査	99.10.15	朝倉書店（東京）	<u>服部孝道</u>
内科学 第7版（杉本恒明，小俣政男総編集）1999：1953-1959．脊髄・脊椎疾患	99.10.15	朝倉書店（東京）	<u>服部孝道</u>
医学大辞典	99.	医学書院（東京）	<u>榊原隆次</u> ， <u>服部孝道</u>
Neurology of bladder, bowel, and sexual function. Edited by Fowler CJ 1999：229-243. Cerebral control of bladder, bowel, and sexual function and effects of brain disease.	99.	Butterworth-Heinemann, Boston	Sakakibara R
各科領域における排尿障害マネジメント（福井準之助編）1999：61-72．脳卒中その他の神経疾患と排尿障害	99.	メディカルレビュー社（大阪）	<u>榊原隆次</u> ， <u>服部孝道</u>

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
<p><b>原著・短報</b></p> <p>Neurology 2000 ; 54(2-2) : 499-501, Micturitionaol disturbance in pure autonomic failure</p> <p>J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 67 : 254. Axonal poyneur- opathy and encephalopathy in a patient with verotoxin-producing E. coli (VTEC) infection.</p> <p>J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 67 ; 658-660 Urinary function in the elderly with and without leukoaraiosis ; in relation to cognitive and gait function.</p> <p>Neurourol Urodynam 1999 ; 18 : 505-510. Induction of urethral closure and inhibition of bladder continuous by contraction magnetic stimulation.</p> <p>Neurourol Urodynam 1999 ; 18 : 553-557. Variation in urinary flow according to voiding position in normal males.</p> <p>J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 68 : 65-69. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy ; which is the more common and earlier manifestation?</p> <p>J Urol 2000 ; 163 : 456-459. Effect of functional continuous magnetic stimulationInduction for urinary incontinence.</p>	<p>2000. 1.</p> <p>99.</p> <p>99.</p> <p>99.</p> <p>99.</p> <p>2000.</p> <p>2000.</p>		<p>Sakakibara R, <u>Hattori T</u>, Uchiyama T, Asahina M, Yamanishi T</p> <p>Sakakibara R, <u>Hattori T</u>, Mizobuchi K, Kuwabara S, Ogawa M</p> <p>Sakakibara R, <u>Hattori T</u>, Uchiyama T, Yamanishi T</p> <p>Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Suda S, Ishikawa N, <u>Hattori T</u>, Hosaka H</p> <p>Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, <u>Hattori T</u>, Minamide M, Yuki T, Ito H</p> <p>Sakakibara R, <u>Hattori T</u>, Uchiyama T, Kita K, Asahina M, Suzuki A, Yamanishi T</p> <p>Yamanishi T, Yasuda K, Suda S, Ishikawa N, Sakakibara R, <u>Hattori T</u></p>

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
Int Urogyacol J 1999 ; 10 : 192-199. Voiding and MRI analysis of the brain.	99.		Sakakibara R, Fowler CJ, <u>Hattori T</u>
Scand J Rehab Med. 31 : 1-6 Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease	1999		Nagaya M, <u>Kachi T</u> , Yamada T
内科83 : 397-399 脊髄小脳変性症に合併した原発性副甲状腺機能亢進症の1例	1999		飯野昌樹, 徳田治彦, 近藤紀子, <u>加知輝彦</u> , 安井章治
臨床脳波41 : 256-258 良性家族性ミオクロームスてんかんの体性感覚誘発磁界	1999		堀部賢太郎, 中村昭範, 山田孝子, <u>加知輝彦</u> , 祖父江元
臨床神経学39 : 693-699 マンガン長期曝露後に発症したパーキンソニズム—鑑別診断における18F-PETの有用性について—	1999		阿部祐士, <u>加知輝彦</u> , 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫, 祖父江元
日本医事新報, No.3944, p. 105-106 タルチレリンの変性疾患に対する臨床効果と作用機序	1999		<u>加知輝彦</u>
神経内科領域での医療情報システム活用。(臨床医) Vol.25 No.4	1999. 4	中外医学社	<u>中島 孝</u>
Ultrapast Magnetic Resonance Imaging in Medicine. Cerebral Lateralization OP the Human color center as Revealed by Functional MRI	1999	Elsevier Science B. V.	<u>T. Nakajima</u> , Y. Kobayashi, and N. Fukuhara
脊髄小脳変性症の治療の試み Tetrahydrobiopterin. Clinical Neuroscience vol.17, No.4, p453	1999. 4	中外医学社	<u>酒井徹雄</u>
Machado-Joseph病 別冊日本臨床 (領域別症候群No.27) 神経症候群. II. pp270-274	1999. 7	日本臨床社	<u>酒井徹雄</u>

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
脊髄小脳変性症の薬物治療 脊髄小脳変性症の臨床（阿部康二編著）pp163-169	1999. 7	新興医学出版社	<u>酒井徹雄</u>
Internal Medicine 1999 38 ; 401-406	1999年 5月	Branched-chain amino acid therapy for spinocerebellar degeneration : A pilot clinical crossover trial.	Nozomi Mori, Yoshiki Adachi, Takao Takeshima, Yoshihiro Kashiwaya, Akitsugu Okada, <u>Kenji Nakashima</u>
Molecular brain research 1999 69 : 155-163	1999年 6月	Effect of kainate-mediated excitotoxicity on the expression of rat counterpart of A170 and MSP23 stress proteins in the brain.	Kazuhiro Nakaso, Michio Kitayama, Tetsuro Ishii, Shiro Bannai, Toru Yanagawa, Koji Kimura, <u>Kenji Nakashima</u> , Eisaku Ohama, Kazuo Yamada
日本臨床 1999 57 ; 134-138	1999年 4月	遺伝子診断に基づくハンチントン病の疫学調査：山陰地方における頻度と founder effect	足立芳樹， <u>中島健二</u>
Biochemical and biophysical research communications 1999 259 ; 91-96	1999年 5月	Induction of heme oxygenase-1 in the rat brain by kainic acid-mediated excitotoxicity : The dissociation of mRNA and protein expression in hippocampus	Kazuhiro Nakaso, Michiro Kitayama, Koji Kimura, Toru Yanagawa, Eisaku Ohama, <u>Kenji Nakashima</u> , Tetsuro Ishii, Kazuo Yamada

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
Internal Medicine 1999 38 : 407-411	1999年5月	Analysis of the CAG repeat number in a patient with Huntington's disease.	Yasuhisa Kono, Yasuo Agawa, Yasuhiro Watanabe, Eisaku Ohama, Eiji Nanba, <u>Kenji Nakashima</u>
日本臨床, 57(4), SCA1の遺伝子変異と異常遺伝子産物ataxin-1の生物学的活性と神経変性機序.	1999	日本臨床社	<u>佐々木秀直</u>
日本臨床57(4), CAGリピートの異常伸長に伴う脊髄小脳変性症2型(SCA2)の臨床的多様性.	1999	日本臨床社	<u>佐々木秀直</u> , 三瓶一弘
日本臨床57(4), 日本におけるトリプレットリピート病の疫学調査と頻度統計—脊髄小脳変性症を中心に.	1999	日本臨床社	<u>佐々木秀直</u> , 田代邦雄
Clinical Neuroscience 17(4), SCA1	1999	中外医学社	<u>佐々木秀直</u>
Clinical Neuroscience 17(4), SCA2	1999	中外医学社	<u>佐々木秀直</u>
Clinical Neuroscience 17(4), SCA4	1999	中外医学社	<u>佐々木秀直</u> , 菊地誠志
日本臨床：1999年別冊「神経症候群II」, Spinocerebellar ataxia type4 (SCA4).	1999	日本臨床社	<u>佐々木秀直</u> , 田代邦雄
日本臨床：1999年別冊「神経症候群II」, Spinocerebellar ataxia type5 (SCA5).	1999	日本臨床社	<u>佐々木秀直</u> , 田代邦雄
日本臨床：1999年別冊「神経症候群II」, Spinocerebellar ataxia type7 (SCA7)	1999	日本臨床社	<u>佐々木秀直</u> , 田代邦雄
医学のあゆみ, 別冊「神経疾患state of arts」ver.1, 脊髄小脳変性症	1999	医歯薬出版	<u>佐々木秀直</u> , 田代邦雄

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
神経内科, 51(1), 繰り返す“めまい”で発症し, 15年経過してなお, “めまい”が主症状の spinocerebellar ataxia type6 の 1 例.	1999	科学評論社	矢部一郎, <u>佐々木秀直</u> , 山下 功, 柳原哲郎, 田代邦雄
J Neurol 246(9), Mosaicism of unstable CAG repeats in the brain of spinocerebellar ataxia type2 (SCA2)	1999	Springer	Matsuura T, <u>Sasaki H</u> , Yabe I, Hamada K, Hamada T, Shitara S, Tashiro K
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67(5), Vocal cord abductor paralysis in spinocerebellar ataxia type1	1999	BMJ Publishing Group	<u>Sasaki H</u> , Yabe I, Tashiro K, Nishizawa N, Takamoto K, Yokota T, Mizusawa H.
臨床神経39(8), Spinocerebellar ataxia type6 (SCA6)におけるアセタゾラミドの治療効果	1999	日本神経学会	矢部一郎, <u>佐々木秀直</u> , 山下 功, 武井麻子, 深澤俊行, 濱田 毅, 田代邦雄
Eur J Hum Genet 7(7), A common disease haplotype in spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) pedigrees of diverse ethnic origin.	1999	Stockton Press	Pang J, Allotey R, Wadia N, <u>Sasaki H</u> , Bindoff L, Chamberlain S.
Genes to Cells 4(12), Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies	1999	Blackwell Science	Yasuda S, Inoue K, Hirabayashi M, Higashiyama H, Yamamoto Y, Fuyuhiko H, Komure O, Tanaka F, Sobue G, Tsuchiya K, Hamada K, <u>Sasaki H</u> , Takeda K, Ichijo H, Kakizuka A
Rev Neurol (Paris) 155 : 255-270 Autosomal dominant spinocerebellar degeneration. Clinical, pathological, and genetic correlations.	1999年 4 月	Revue Neurologique	<u>Iwabuchi K</u> , Tsuchiya K, Uchihara T, Yagishita S
Neuroscience letter 273 : 117-120 Neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type2 : triple-labelling immunofluorescent study.	1999年	Elsevier	Koyano S, Uchihara T, Fujigasaki H, Nakamura A, Yagishita S, <u>Iwabuchi K</u>

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
脊髄小脳変性症の病理 阿部康二編 脊髄小脳変性症の臨床 第16章 p.107-114	1999年8月	新興医学出版社	岩淵 潔
脊髄小脳変性症総論 病理所見 Clinical Neuroscience 17 : 379-382	1999年	中外医学社	岩淵 潔
歴史的な脊髄小脳変性症例の位置づけ Spinopontine degeneration Clinical Neuroscience 17 : 431	1999年	中外医学社	岩淵 潔
家族性痙性対麻痺の病理 神経症候群II 別冊日本臨床27 : 227-230	1999年	日本臨床	岩淵 潔
多系統萎縮症 Clinical Neuroscience 17 : 919-920	1999年	中外医学社	岩淵 潔
J Neurol Neurosurg Psychiatry 65 : 530-534 Electrophysiological features of central motor conduction in spinocerebellar atrophy type1, type2, and Machado-Joseph disease.	1998年	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Yokota T, Sasaki H, Iwabuchi K, Shiojiri T, Yoshino A, Inaba A, Yuasa T
遺伝性脊髄小脳変性症 Congenital cerebellar atrophy. Clinical Neuroscience 17(4) : 420-422,	1999.4	中外医学社	西宮 仁, 湯浅龍彦
脊髄小脳変性症の治療の試み ; 5hydroxytryptophan(5HTP). Clinical Neuroscience 17(4) : 454,	1999.4	中外医学社	池田正行, 湯浅龍彦
脊髄小脳変性症概論：新たな改訂分類試案について 別冊 日本臨床：領域別症候群 シリーズNo.27：神経症候群（II）：206-211	1999.7	日本臨床社	湯浅龍彦

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
周期性失調症 I 型 別冊 日本臨床：領域別症候群 シ リーズ No.27：神経症候群（II）： 288-290	1999.7	日本臨床社	<u>湯浅龍彦</u>
周期性失調症 II 型 別冊 日本臨床：領域別症候群 シ リーズ No.27：神経症候群（II）： 291-294	1999.7	日本臨床社	<u>湯浅龍彦</u>
低アルブミン血症，高脂血症を伴う Friedreich病型失調症 別冊 日本臨床：地域別症候群 シ リーズ No.27：神経症候群（II）： 215-217	1999.7	日本臨床社	<u>湯浅龍彦</u>
脊髓小脳変性症の分類(新改訂試案) 医療53(9)606-611	1999.7	国立医療学会	<u>湯浅龍彦</u>
Neuron, Vol. 24, 275-286 Nuclear Accumulation of Truncat- ed Atrophin-1 Fragments in a Transgenic Mouse Model of DR- PLA	September, 1999	Cell Press	Gabriele Schilling, Jonathan D. Wood, Kui Duan, Hilda H.Slunt, Vicky Gonzales, <u>Mitsunori Yamada</u> , Jillian K.Coo- per, Russell L.Margolis, Nancy A. Jenkins, Neal G. Copeland, Hit- oshi Takahashi, Shoji Tsuji, Donald L. Price, David R. Bor- chelt, Christopher A. Ross
Acta Neuropathologica Ubiquitinated filamentous inclu- sions in cerebellar dentate nucleus neurons in dentatorubral- pallidolusian atrophy contain expanded polyglutamine stretches	In press	Springer- Verlag	<u>Mitsunori Yamada</u> , Yue-Shanp piao, Yasuko Toyoshima. Shoji Tsuji, Hitoshi Takahashi
Spinocerebellar Ataxia Type 6 脊髓小脳変性症の臨床（阿部康二 編）p37-43	1999.8/20	新興医学出版社	<u>川上秀史</u>
SCA6の電気生理学的検討日本臨床 57(4)：120-124	1999.4/1	日本臨床社	熊谷留美 他

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
Spinocerebellar ataxia type 6 in relation to CAG repeat length. Acta NeuroScand. 99(4) : 209-212	1999.4/1	Munksgaard	Kaseda Y, et.al
Identification and analysis of the promoter region of the human neuroD-related factor (NDRF). Biochim Biophys Acta 1445(1) : 142-147	1999.4/14	Elsevier Science B.V.	Kitamura T, et.al
Structure and regulation of the human NeuroD (BETA2/BHF1) gene. Molecular Brain Resarch 69(2) : 223-231	1999.6/8	Elsevier Science B.V.	Miyachi T, et.al
Direct Alteration of the P/Q-Type Ca <sup>2+</sup> Channel Property by Polyglutamine Expansion in Spinocerebellar Ataxia 6 J. Neurosci. 19 : RC14	1999.5/1	Society of Neuroscience	Matsuyama Z, et.al
Variation in the number of CAG repeats in the Machado-Joseph disease gene (MJD1) in the Japanese population. J. Neurol Sci. 166(1) : 71-73	1999.6/15	Elsevier Science B.V.	Matsuyama Z, et.al
Assignment of Neurod1 to rat chromosome 3 band 3q24-q32 and mouse chromosome 2 band 2 E2-E3 by in situ hybridization. Cytogenetics and Cell Genetics 86 : 3-4 : 325-326	1999.12/1	Karger	<u>Kawakami H</u> , et.al
Human Molecular Genetics 8 ; 1185-1193 Abundant expression and cytoplasmic aggregations of alphaA voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocetrellar ataxia type 6	1999年7月	Oxford University Press	K. Ishikawa, H. Fujigasaki, H. Saegusa, <u>H. Mizusawa</u> , et al