

厚生科学研究費補助金

脳科学研究事業

筋ジストロフィーにおける筋線維崩壊の本体の解明

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 今村道博

平成 13 年（2001）年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

筋ジストロフィーにおける筋線維崩壊の本体の解明 ----- 1

今村道博

II. 分担研究報告

筋ジストロフィーにおける筋線維崩壊の本体の解明 ----- 6

吉田幹晴

III. 研究成果の刊行に関する一覧 ----- 9

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 10

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
（総括・分担）研究報告書

筋ジストロフィーにおける筋線維崩壊の本体の解明

（主任又は分担）研究者 今村道博 国立精神・神経センター神経研究所 室長

研究要旨 デュシェンヌ型筋ジストロフィーとサルコグリカノパチーは異なる原因遺伝子により生じるが、その筋症状は酷似している。両疾患においてはサルコグリカン複合体と呼ばれるジストロフィン結合膜タンパク質群の減少が認められるため、これが両者の筋線維崩壊機構に重要な役割を果たすものと考えられる。これを明らかにするため、1) 我々はこの筋線維崩壊とSG複合体形成との関連についてサルコグリカノパチーモデルマウスの解析を行う同時に新しい筋ジストロフィーモデルマウスを作製した。また、2) サルコグリカン複合体の機能解析のための *in vitro*再構成系を確立すると共に、3) 新たなサルコグリカン複合体の存在を明らかにした。

分担研究者

吉田幹晴 国立精神・神経センター神経研究所
室長

A. 研究目的

筋ジストロフィーの3分の2を占めるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の克服は緊急かつ重要な課題であるため、その筋線維崩壊の分子機構を明らかにする必要がある。我々はサルコグリカノパチー（SGP）と呼ばれる筋ジストロフィーがDMDとは異なる原因遺伝子の損傷によって生じるにも関わらず両者の筋症状が酷似していることに注目して、これらに共通した分子機構がどのようなものであるのかを解析してきた。その結果、サルコグリカン（SG）複合体の消失という現象が両者の筋線維変性に関わっているものと考えられた。しかしながら筋細胞におけるSG複合体の機能は未だ不明である。そこで我々はSG複合体の生理的機能を解明し、筋線維変性の分子機構を明らかにすることを目的として研究を推進している。

筋細胞膜に存在するジストロフィン-ジストロフィン結合タンパク質（dys-DAP）複合体は細胞外基

質から細胞内アクチン骨格までを架橋することにより、収縮などの機械的ストレスから筋細胞膜を保護するものと考えられている。細胞外基質との結合はジストログリカン（DG）と呼ばれるラミニン結合膜タンパク質によって成され、細胞内アクチン骨格との結合はDMDの原因遺伝子産物であるジストロフィンによって成されている。dys-DAP複合体の構成ユニットであるSG複合体はDGと結合するが、その機能については、いくつかの考えが提出されている。一つにはジストロフィンとDGとの結合を強化するという機械的構造機能、もう一つは、細胞内情報伝達系に関与するという考えである。前者はこれまでの多くの研究結果から組み上げられてきたものであるが、後者についてはこれを積極的に支持するような研究成果は得られていない。

本研究は筋ジストロフィーモデルマウスを用いて、SG複合体を機械的構造機能説の視点から解析するものである。

B. 方法

我々はSG複合体が筋線維変性に及ぼす影響を調

べる目的で、1) すでに作製している β -SG欠損マウスと γ -SG欠損マウスの筋線維変性を解析すると共に γ -SG、ジストロフィンの両遺伝子を欠損する新しい筋ジストロフィーモデルマウスを作製した。また、2) SG複合体の形成機構解析のための*in vitro*解析システムを確立し、さらに3) 最近、発見された第5番目のSG分子、 ε -SGによる新しいタイプのGS複合体形成について解析した。これらは以下の方法により行った。

1) GSG(-/-)とmdx(-/-)マウスを交配しGSG-mdxヘテロマウスを作製した後、これらをさらに交配してGSGおよびジストロフィン両遺伝子の欠損マウスを得た。作製したダブルホモマウス同士の交配により解析のための個体を確保した。

2) マウス骨格筋のcDNAライブラリーより5種類のSG (α -SG、 β -SG、 γ -SG、 δ -SG、 ε -SG)、DG、サルコspan (SPN) cDNAをクローニングすると同時にラット脳 mRNAを用いたRT-PCRにより、Dp116とG-ユートロフィン (G-UTR) cDNAをクローニングした。これらのcDNAはCAGプロモーターの下流につないだ後にチャイニーズハムスター卵巣由来の細胞株であるCHO細胞にトランスフェクションして細胞膜上での複合体形成について解析した。

3) ウサギ末梢神経及びマウス骨格筋を用いてdys-DAP複合体の発現を検証すると共にこれがどのような分子構成と局在を示すのか、解析した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、実験実施場所である国立精神・神経センター神経研究所が定める「動物実験に関する倫理指針」に基づいて行われており、動物福祉への配慮は十分に行われた。

C. 研究結果

1) 2種類のSGPモデルマウスにおけるSG複合体と筋症状についての解析、ならびに新しい筋ジストロフィーモデルマウスの作製。

β -SG欠損マウス (BSGマウス) 及び γ -SG欠損マウス (GSGマウス) の骨格筋について α から δ

までの全てのSG分子発現を調べた。GSGマウスでは欠損した γ -SG以外の全てのSG分子について著減していたが、検出する事は可能なレベルであった。一方、BSGマウスでは全てのSG分子が検出限界以下であった。両マウスでは生後2週で変性筋線維が出現し始め、6週以降には広範囲な壊死-再生像が認められるようになった。また、12週齢近くから肩、腰部、下肢に進行性の筋肥大が生じた。但し、発育や繁殖、姿勢や歩行等の異常は認められなかった。GSGマウスに比べてBSGマウスの方に早く筋症状が現れる傾向にあったが、個体差も大きかった。

γ -SGとジストロフィンの両遺伝子を欠失したダブルノックアウトマウス (GSG-mdx) においては、繁殖効率が低いため体系だった解析を行うだけの個体数が得られていない。現在までに得られた個体についての知見は以下の通りである。

早いもので生後20週、遅くても生後40週前後において脊椎の彎曲が目立つようになると共に後肢をひきずるのが観察された。このような症状が認められると、その後数週間死亡する傾向にあった。筋組織を用いたジストロフィン結合タンパク質の染色では顕著なSG分子の減少が認められた。これは γ -SG遺伝子を単独で欠失した場合よりも著しかった。しかしながらDGおよびユートロフィンの発現に関してはGSG、mdx両マウスに比して特筆すべき変化は認められなかった。症状が重い32週齢のマウスの筋組織について調べたところ、筋線維間の間隙が目立ち、線維化などを生じていると考えられた。

2) SG複合体解析のための*in vitro*解析系の確立

SG複合体の形成機構および機能の解析を行う目的で培養細胞の膜表面にdys-DAP複合体を再構成するシステムの確立を行った。cDNAを導入する細胞は簡素な培養法で増殖性に優れ、しかも形態の観察が行い易いCHO細胞とし、cDNA発現ベクターには哺乳類細胞で最も強力に遺伝子発現を誘導するCAGプロモーターを組み込んだもの (pCAGGSベクター) を用いた。dys-DAP複合体

構成タンパク質の多くが膜タンパク質であるため、解析では、小胞体やゴルジ体で合成途中にある分子と膜表面へ移送された分子とを区別しなければならない。そのためcDNA導入されたCHO細胞の膜表面のみをビオチン標識し、これをアビジンカラムで回収するという方法を用いた。この方法を詳細に検討したところ、 α から ε までの5種類のSGとSPN、さらにDGとDp116（もしくはG-UTR）の合計8種類を外來タンパク質として、同時に発現させる事に成功した。ビオチン標識法によれば、これらのタンパク質は細胞膜表面で安定な複合体を形成していた。筋細胞のSG複合体は α から δ までの4つの分子から構成されており、いずれか1種類が欠けても複合体形成が障害される。このシステムにおいても同様の結果を得たことから、筋細胞膜に存在するdys-DAP複合体と類似した構造を再構成しているものと考えられた。さらに、SPNやジストロフィンを共発現させなくても、安定な複合体構築が認められた。

3) ε -SGによるSG複合体形成

ε -SGは α -SGに類似の膜タンパク質としてクローニングされたものであり、これが横紋筋のSG複合体形成に関与するのかが議論されている。我々はまず、このSG分子が他のSG分子と共に複合体形成を行うことができるのかを調べた。 ε -SGは末梢神経に強く発現していたため、これを材料として組織学的、生化学的解析を詳細に行った。その結果、 ε -SGはシュワン細胞の細胞膜において β -SGおよび δ -SGと新しいタイプのSG複合体を形成している事が明らかにされた。興味深いことに、このSG複合体はDGおよびユートロフィン（もしくはDp116）と結合し、dys-DAP複合体に類似の構造をとっていた。さらに、この新しい末梢神経型SG複合体が横紋筋においても発現していることが示唆された。

D. 考察

2種類のSG欠損マウスのうち、より低いSG複合体発現を示す方（BSGマウス）が早く筋症状を

現わす傾向にあった。ただし、個体差が大きいため、詳細な検討が必要である。

GSG-mdxダブルノックアウトマウスについては多くが生後40週前後において重篤な筋症状を示すようになった。性染色体上のジストロフィン遺伝子が障害されたmdxマウスにおいては常染色体ホモログであるユートロフィンの発現上昇が認められ、これに加えて二次的なSG複合体の減少が生じる。一方、 γ -SGを欠損したGSGマウスではmdxよりも著しいSG複合体の減少が認められるが、ジストロフィンの発現にはほとんど影響しない。従って両遺伝子を欠損させた場合にはユートロフィン存在下でSG複合体が著減するものと予測された。実際にGSG-mdxマウス骨格筋の免疫組織染色はこれを支持しており、ユートロフィン存在下でのSG複合体減少が重篤な筋症状と関連することを示唆している。これを結論付けるためには遺伝バックグラウンドによる症状への影響など、いくつかの問題点を考慮しなければならない。また、この新しい筋ジストロフィーモデルマウスは繁殖に問題があるため、解析用個体の準備が遅れている。現時点では、これがSG複合体の消失とどのように関連するのかが不明であるが、マウス個体供給の効率化を図らねばならない。

CHO細胞を用いた*in vitro*解析において我々は少なくとも8種類のdys-DAP複合体構成タンパク質を発現させ、細胞膜表面での複合体構築を可能にした。このシステムを用いた解析から、いくつかの興味深い結果が得られている。1つはSG複合体形成には必ずしもSPNの発現は必要ないこと。もう1つはDGやジストロフィンが存在しなくてもSG複合体のみで安定に存在することが出来るという結果である。SG複合体の機能についてはDGとジストロフィンとの分子架橋構造を強化するという機械的構造機能が議論されているが、SG複合体が単独で横紋筋に存在する場合は新たな視点を導入する必要がある。SG複合体が細胞内情報伝達に関与するという視点からすれば、興味深い結果と言える。

我々は末梢神経のミエリン鞘を形成するシュワン細胞において、 ϵ -SGが β -SGおよび δ -SGと共に全く新しいタイプのSG複合体を形成しているのを発見した。CHO細胞を用いた*in vitro*解析システムにおいて検証したところ、確かに、この分子構成によって安定なSG複合体を形成させる事ができた。これに加えて γ -SG分子を発現させた場合には、さらに、 γ -SGを取り込んだ複合体形成を行うことが示された。これは、 α -SGや γ -SGを欠失するサルコグリカノパチーで ϵ -SGを発現させれば、SG複合体の消失が抑制されることを示唆していた。しかしながら、実際には筋細胞での ϵ -SG発現が認められるにも関わらず、そのような代償効果は認められない。原因としては、筋細胞における ϵ -SGの発現が低いレベルに抑えられていることが挙げられる。そうであれば、遺伝子導入などにより、 ϵ -SGの発現を上昇させると新たなSG複合体形成を生じるのかという問題が提起される。これは注目に値する新たな視点である。

E. 結論

GSG及びBSGマウスの解析からSG複合体の形成能と筋症状とが関連するものと考えられた。また、新たに作製したGSG-mdxマウスはこの関連性を解析するための有用なモデル動物となる事が示された。

CHO細胞とCAGプロモーターを有する発現ベクターを用いることによってdys-DAP複合体の再構成が可能となり、SG複合体の機能解析に有用であると結論された。

ϵ -SGが新しいタイプのSG複合体を形成し、dys-DAP複合体に類似した構造をとる事が示された。さらに、*in vitro*再構成系を用いた解析から、SG複合体修復においては ϵ -SGが重要な分子となり得る可能性を示唆していた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida, M., Hama, H., Ishikawa-sSakurai, M., Imamura, M., Mizuno, Y., Araishi, K., Wakabayashi-Takai, E., Noguchi, S., Sasaoka, T. and Ozawa, E. Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan complex as a basis for understanding sarcoglycanopathy. *Hum Molec Genet*, 9, 1033-1040, 2000

Imamura, M., Araishi, K., Noguchi, S. and Ozasa, E. A sarcoglycan-dystroglycan complex anchors Dp116 and utrophin in the peripheral nervous system. *Hum. Mol. Genet.*, 9, 3091-3100, 2000

Hagiwara, Y., Sasaoka, T., Araishi, K., Imamura, M., Yorifuji, H., Nonaka, I., Ozawa, E. and Kikuchi, T. Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice. *Hum. Mol. Genet.*, 9, 3047-3054, 2000

2. 学会発表

(国内)

今村道博、新石健二、野口悟、小沢えい二郎：末梢神経に発現するサルコグリカン複合体
第53回日本細胞生物学会大会、福岡、11月、2000年

萩原康子、笹岡俊邦、新石健二、今村道博、依藤宏、埜中征哉、小沢えい二郎、菊池建機：
カベオリン-3欠損マウスの作製と解析
第53回日本細胞生物学会大会、福岡、11月、2000年

今村道博、新石健二、野口悟、小沢えい二郎：末梢神経系に発現するサルコグリカン複合体
第74回日本薬理学会年会、横浜、3月、2001年

萩原康子、笹岡俊邦、新石健二、今村道博、依藤宏、埜中征哉、小沢えい二郎、菊池建機：
カベオリン-3欠損マウスにおける筋変性

第74回日本薬理学会年会, 横浜, 3月, 2001年

(国際学会)

Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Ozawa E:
Characterization of epsilon-sarcoglycan expressed in
peripheral nerve. COE Symposium 2000 on Muscular
Dystrophy. Tokyo, Mar 2000

Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Ozawa E:
Sarcoglycan complex formed by epsilon-sarcoglycan.
International Congress of Myology. Nice, Mar 2000

Ozawa E, Yoshida M, Noguchi S, Wakabayashi-Takai
E, Ishikawa-Sakurai M, Araishi K, Sasaoka T and
Imamura M: Dystrophin-DAP complex and muscular
dystrophies. Asilomar Conference. Molecular biology of
muscle development and disease. Asilomar, USA May
2000

Mizuno Y, Thompson TG, Lidov HGW, Brosius M,
Imamura M, Ozawa E, Kunkel LM: A novel intermediate
filament protein that interacts with alpha-dystrobrevin 1.
The 50th Annual Meeting of the American Society of
Human Genetics. Philadelphia, Oct 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
特になし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
（総括・分担）研究報告書

筋ジストロフィーにおける筋線維崩壊の本体の解明

（主任又は分担）研究者 吉田幹晴 国立精神・神経センター神経研究所 室長

研究要旨 我々はSG複合体と一酸化窒素合成酵素（NOS）とがジストロブレピンによって連結しているのを明らかにしたことから、nNOSの機能制御におけるSG複合体の機能について解析を進めている。その結果、1）骨格筋組織中では α -ジストロブレピン1, 及び2に加えて α -ジストロブレピン3と呼ばれる分子種が発現している事をタンパク質レベルで明らかにすると同時にこれがジストロフィン-ジストロフィン結合タンパク質複合体（dys-DAP複合体）の構成成分である事を示した。2）サルコグリカン欠損マウスの骨格筋においてアポトーシスの指標となるカスパー3の活性化を認め、SG複合体の減少との関連が注目された。

A. 研究目的

サルコグリカン（SG）複合体はジストロフィンとジストロフィン結合タンパク質（DAP）からなる大きな複合体（dys-DAP複合体）の一部を担う膜貫通性の小複合体である。しかしSG遺伝子の変異によるその消失、激減がどうして筋ジストロフィー（サルコグリカノパチー）となるのか必ずしも明らかでない。我々は最近、SG複合体がDAPの一つ α -ジストロブレピン（DB）と結合していることを発見した。DBは別のDAPであるシントロフィンと結合し、シントロフィンは神経型一酸化窒素（NO）合成酵素（nNOS）と結合することが知られている。従って、筋細胞内においてはSG複合体がnNOSの足場形成に関与するものと考えられた。一方SG複合体はその構造がレセプターなどに類似していることから、細胞内情報伝達系に関与する可能性が指摘されている。我々の発見から、SG複合体が何らかの外的刺激を受容して、nNOS活性を調節していると想定することもできる。

この研究では、細胞内情報伝達系との関連からサルコグリカノパチーにおける筋変性機構の解明を目指す。即ちSG複合体がNO発生を一定レベルに保つように制

御するものと仮定し、その可能性を追求する。この場合、SG複合体の消失が起これば、nNOSの活性制御が異常になる事が想定される。nNOSは Ca^{2+} -CaM依存性に活性化されるため、持続する収縮筋細胞内においては多量のNOが発生することになる。NOは高濃度において毒性に働くため、結果として筋線維変性を促す可能性があると考えている。

B. 方法

組織切片は凍結したマウス大腿筋又は下肢筋より作成した。DB3特異抗体はそのC末端を含む領域の融合タンパク質を調製してウサギに免役し抗血清を作成、その後アフィニティ精製して調製した。活性化カスパー3特異抗体はR&Dシステム社（AF835）のものを使った。dys-DAP複合体はウサギ骨格筋細胞膜より精製した。

（倫理面への配慮）

本研究における動物実験は、実験実施場所である国立精神・神経センター神経研究所が定める「動物実験に関する倫理指針」に基づいて行ったものであり、動物愛護については十分に配慮した。

C. 研究結果

1) DB3についての研究

mRNAレベルでの解析から、骨格筋のDBには、オルタナティブスプライシングによってC末領域の構造を異にする3つの分子種(DB1, 2, 3)が存在すると報告されている。DB1, DB2についてはタンパク質レベルでの発現が確認されているが、DB3については不明であった。我々はDB分子種を共通に認識する抗体との反応性から、DB3と思われる約40 kDaのタンパク質分子の発現を筋組織中に認めた。ただし、この検出方法ではDB1やDB2の分解物と区別することができないため、DB3を特異的に認識する抗体の作製を行った。DB3はC末端に9残基の固有アミノ酸配列を持つため、これを抗原決定基とする抗体の作製を試みた。この配列に相当する合成ペプチドを作製して免疫を行うと同時にDB3のC末端領域とグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合タンパク質を作製し、免疫するという2種類の方法で抗血清を得た。DB3に対する抗体の産生が後者において示されたため、上記の合成ペプチドを固定化したカラムを作製してアフィニティー精製した。これによりDB3を特異的に認識する抗体を得ることに成功した。この抗体を用いたイムノブロットでは、精製したdys-DAP複合体中にDB3を検出した。以上の結果はDB3がmRNAレベルにとどまらず、実際にタンパク質として発現していることを証明すると共に、dys-DAP複合体の構成成分の一つであることを示していた。さらに、SG欠損マウスの骨格筋においては、このDB3分子種が選択的に著減することが示された。DB3はDB1やDB2に比べてC末領域を大きく欠いており、ジストロフィン結合構造を有していない。そのため、DB1とDB2がジストロフィンとSG複合体の両者に結合することでdys-DAP複合体中に存在するのに対して、DB3はSG複合体のみとの結合でdys-DAP複合体中に存在するものと考えられた。この事はDB分子のみならず、dys-DAP複合体構造の多様性をも示していた。そこで筋線組織中においてDB3が何らかの特徴的な分布を示すのかという問題が生

じた。これを調べるために組織染色を試みたが、得られたDB3特異抗体の力価に問題があり、現時点では明瞭な結果を得ていない。

2) 筋細胞死とカスパー3の活性化

nNOSと筋ジストロフィーとの関連が指摘されたのはmdx (ジストロフィン欠損) マウスを用いた研究からであった。mdxマウスの筋細胞膜ではジストロフィンの消失に伴って、nNOSの消失が起こる。その場合、酵素活性が抑制されると考えられ、これが筋線維変性に何らかの影響を与えていると議論された。しかしながら、nNOS欠損マウスの解析からは、酵素活性の低下は筋線維変性に影響を与えないことが示されている。一方、nNOSをdys-DAP複合体に繋ぎ止めるジストロプレリン分子の欠損マウスでは筋ジストロフィーを生じることが示されている。未だこれらの報告を合理的に説明することはできないが、それは筋組織における直接的なnNOS活性測定が困難なためである。実際に上記の遺伝子組み換えマウス筋組織での酵素活性変化は良く分かっていない。そこで我々は酵素活性の上昇が生じて筋病態に関連するのではないかという視点を導入した。これを正常なレベルまで抑制制御しているのがSG複合体であるという仮説である。

NOの発生はチロシンのニトロ化を引き起こすと共にアポトーシスを誘導する可能性が議論されているため、これをSG欠損マウスの筋組織で検討した。まず、ニトロ化されたチロシン残基を認識する抗体を用いてSG欠損マウスの筋組織及びそのホモジネートを解析した。しかしこの実験系では陽性の結果は得られなかった。そこでアポトーシスのマーカーとしてカスパー3のプロテオリシスによる活性化に注目し、生成断片の特異的抗体による筋の組織染色を行った。その結果、SG欠損マウス(BSG及びGSGマウス)骨格筋において染色される線維がしばしば観察された。抗原部位に相当する合成ペプチド共存の有無によって染色性を比較したところ、その何割かで差が認められたため、特異的な染色であることが示された。mdxマウスではこうした陽性線維は少ない傾向にあった。ただし、SG欠損マウ

スで見られた陽性線維は何れも壊死もしくは壊死に近い線維であった。

D. 考察

DB3が筋で実際に発現していることから、DB分子の多様性が改めて認識された。また、DB3はシントロフィン結合構造を欠き、nNOSを繋ぎ止めることが出来ないと考えられるため、dys-DAP複合体中での機能が注目された。DBは中間系フィラメントとも結合することが示唆されており、今後DB分子種のコスタメアにおける局在の様子にも注意を払う必要がある。一方この研究によりSG欠損マウスの筋組織内でキャスペース3の活性化が認められた。引き続き詳細な解析が必要であるが、こうした線維はmdxマウスでは少ない傾向にあった。キャスペース3の活性化はアポトーシスの発生を示唆している。ただし陽性反応が変性筋線維に現れており、一般に論じられるアポトーシスとは様子を異にすると思われた。このことについては今後、慎重に検討したい。

E. 結論

今後はSG欠損マウスとmdxマウスを比較しながら筋細胞死を観察する。また骨格筋収縮に伴い発生するNOガスの実測は筋におけるnNOSの作用を理解する上で重要なのでその技術開発を進めたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida, M., Hama, H., Ishikawa-sSakurai, M., Imamura, M., Mizuno, Y., Araishi, K., Wakabayashi-Takai, E., Noguchi, S., Sasaoka, T. and Ozawa, E. Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan complex as a basis for understanding sarcoglycanopathy. Hum. Mol. Genet., 9, 1033-1040, 2000

吉田幹晴 サルコグリカノパチー—その概念成立と最近における研究の進歩— 神経研究の進歩 44巻 2号, 178-188, 2000

2. 学会発表

Ozawa E, Yoshida M, Noguchi S, Wakabayashi-Takai E, Ishikawa-Sakurai M, Araishi K, Sasaoka T and Imamura M: Dystrophin-DAP complex and muscular dystrophies. Asilomar Conference. Molecular biology of muscle development and disease. Asilomar, USA May 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉田幹晴	サルコグリカノパチー -その概念の成立と最近 における研究の進歩-	中野今治	神経研究の 進歩	医学書院	東京	2000	178-188

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Yoshida M, Hama H, Ishikawa-sSakurai M, Imamura M, Mizuno Y, Araishi K, Wakabayashi- Takai E, Noguchi S, Sasaoka T and Ozawa E	Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan- sarcospan complex as a basis for understanding sarcoglycanopathy.	Hum. Mol. Genet.	9	1033-1040	2000
Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E and Kikuchi T	Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice.	Hum. Mol. Genet.	9	3047-3054	2000
Imamura M, Araishi K, Noguchi S and Ozasa E	A sarcoglycan-dystroglycan complex anchors Dp116 and utrophin in the peripheral nervous system.	Hum. Mol. Genet.	9	3091-3100	2000

20000449

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