

200/0621

運動ニューロン疾患の病態関連分子の同定と 治療法の開発

(H12-脳-010)

平成13年度厚生科学研究費補助金脳科学総合研究事業

研究報告書

平成14年3月

主任研究者 祖父江 元

(名古屋大学大学院医学研究科教授)

目次

I. 総括研究報告書

運動ニューロン疾患の病態関連分子の同定と治療法の開発	1
祖父江 元	

II. 分担研究報告書

1. 運動ニューロン疾患の病態関連分子の同定と治療法の開発	4
道勇 学	
2. 孤発性 ALS の全ゲノム領域を対象とした関連解析	6
中野 亮一	

III. 研究成果の刊行に関する一覧

IV. 研究成果の刊行物・一覧

運動ニューロン疾患の病態関連分子の同定と
治療法の開発

主任研究者 祖父 元 名古屋大学大学院医学研究科神経内科学講座教授

研究要旨

レーザービームを用いて運動ニューロンを単離してその発現遺伝子プロファイルを解析することで ALS を始めとする運動ニューロン疾患の新しい病態解明・新規治療法開発システムを構築することを今回検討した。cDNA マイクロアレイにて ALS 運動ニューロンと対照例との間で発現量が異なる遺伝子群を同定できた。また、家畜性 ALS モデル動物である SOD1 トランスジェニックマウスを用いて、同様に運動ニューロンを単離し non-transgenic littermate との間で発現量のある遺伝子につき検討した。また孤発性 ALS の全ゲノム領域を対象とした関連解析をおこない、3ヶ所の孤発性 ALS 関連マイクロサテライトマーカーを同定した。今後はこれらシステムを用いて得た遺伝子情報をもとに、いわゆるゲノム創薬に繋がる ALS の新しい病態解明・新規治療法開発戦略が推進できると考える。

分担研究者

渡勇 学 名古屋大学大学院医学研究科

神経内科学講座講師

中野 亮一 新潟大学医学部付属病院神経内科講師

A. 研究目的

運動ニューロン疾患には筋萎縮性側索硬化症 (ALS)をはじめとするいくつかの疾患が含まれるが、選択的運動ニューロン死が共通の最終の common pathway である。しかしこの運動ニューロン死の機序は現在のところ不明である。その病態形成には多くの因子が関与していると考えられるが、現在のところ病態解明の糸口さえ見出されていない。ヒトゲノムプロジェクトの進展によりヒトゲノムの塩基配列および発現遺伝子についての情報が解明されようとしているが、この成果をもとに、疾病の病態解明および新規治療法を開発を志すものが「ゲノム創薬」である。我々はこの考えに基づき ALS を始めとする運動ニューロン疾患の病態解明・新規治療法開発戦略を以下のように考えている。一つはレーザーマイクロダイセクション法を用いて、single cell の状態で細胞を集め、RNA増幅法により発現遺伝子プロファイルを作成することが可能となってきた。さらにマイクロアレイまたは DNAチップを用いることにより、多数の遺伝子の発現を同時かつ包括的に、定量的に測定することが可能となってきた。神経組織は神経細胞、グリア細胞、上皮細胞など

lineage の異なる細胞群が混在する heterogeneity の高い組織であり、疾患の病態もおそらくこれらの lineage によって大きく異なっていることが考えられる。特に運動ニューロン疾患のように脊髄前角運動ニューロンが選択的に変性死に陥るような疾患では、脊髄を構成する細胞群に占める脊髄前角運動ニューロンの割合は極めて小さいために運動ニューロンを単離してその発現遺伝子プロファイルを解析することが病態解明に有効であると考えている。このシステムを用いて得た運動ニューロン疾患に関わる多数の遺伝子の情報を用いることにより、運動ニューロン疾患の病態解明・新規治療法開発しようと考えている。また孤発性を含めた ALS と病理学的な共通点も多い ALS モデル動物である SOD1 トランスジェニックマウスを用いて、発症段階や病理像のより純粋で均一な組織を用いて精度の高い遺伝子発現プロファイルを検査することで、ヒトの運動ニューロン疾患についての理解がより深まるものと思われる。もう一つはゲノムにおける単一塩基多型 (SNPs)をはじめとする遺伝子多型解析からの運動ニューロン疾患の病態解明・新規治療法開発である。この両者を有機的に組み合わせてシステムを構築することにより運動ニューロン疾患の病態解明・新規治療法開発しようと考えている。

B. 研究方法

1) 運動ニューロン発現遺伝子プロファイル解析

変異 SOD1(G93A)トランスジェニックマウス(mSOD1 Tg)とその littermate を用い、雄

性 8, 14 週令の腰髄膨大部凍結組織を用いた。各々の凍結切片作成後、PALM を用いてレーザーマイクロダイセクション法にて脊髄前角運動ニューロンを切り出した。50 個の脊髄前角運動ニューロンを 1 サンプルとし、RNA 抽出後 cDNA を作成し T7 RNA polymerase により増幅した。増幅後サンプルを mSOD1 Tg は Cy3 で、対照例を Cy5 で蛍光標識後 cDNA マイクロアレイ (Incyte 社; Life array; 10,000 cDNA) にハイブリダイズ・洗浄後定量化し遺伝子発現量の変化を検討した。また脊髄ホモジュネートについても同様に 8, 14 週令の腰髄膨大部凍結組織を用いて解析を行った。cDNA の機能別分類は Incyte 社の分類に従った。

2) 孤発性 ALS の全ゲノム領域を対象とした関連解析

対象は本邦の孤発性 ALS 84 名 (男性 50 名、女性 34 名、平均年齢 58.6 ± 10.4 歳)、と対照群 95 名 (男性 52 名、女性 43 名、平均年齢 70.8 ± 7.4 歳) とした。対照群は正常者および ALS 以外の疾患患者 (高血圧、糖尿病、緊張型頭痛、脳梗塞、頸椎症、末梢神経障害、てんかん、くも膜下出血、重症筋無力症、本態性振戦などで神経変性疾患は含まれていない) で 60 歳以上の者とした。末梢血白血球より抽出したゲノム DNA を用いて、全ゲノム領域を 4.6cM 間隔 (811 種類) でカバーするマーカー (A131 PRISM Linkage Mapping Set-11D5) による多型解析を行った。各マイクロサテライトマーカー毎に孤発性 ALS 群と対照群間で多型パターンに違いがあるか、統計解析 (χ^2 検定、2 x n Table) を行った。

(倫理面への配慮)

運動ニューロン発現遺伝子プロファイル解析に関する研究においては名古屋大学医学部実験動物取り扱い指針に従い本研究を行った。孤発性 ALS の全ゲノム領域を対象とした関連解析に関する研究においては新潟大学倫理委員会より承認を得ており、ゲノム DNA の収集にあたっては、本研究の目的や方法などについて口頭および文書により十分な説明を行い、文書により同意を得て行った。

C. 研究結果

1) 運動ニューロン発現遺伝子プロファイル解析

cDNA マイクロアレイによる発現遺伝子プロ

ファイル解析において cDNA の機能別に分けて運動ニューロンにおいては病初期でユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子が mSOD1 Tg で up-regulate されていた。同時期の脊髄ホモジュネートではユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子の発現変動は認めず、運動ニューロン特異的な変化であると考えられた。一方病後期において脊髄ホモジュネートで炎症関連遺伝子群が mSOD1 Tg で up-regulate されていた。同時期の運動ニューロンではこのような変動は認めず、これはおもにグリア細胞に由来する変化であると考えられてた。定量的 RT-PCR および免疫染色でその mRNA および蛋白レベルでの発現量の検証を行ったところ、いずれも cDNA マイクロアレイでのデータと矛盾を見なかった。

2) 孤発性 ALS の全ゲノム領域を対象とした関連解析

第 1 染色体から X 染色体に至る、811 種類のマイクロサテライトマーカー毎の p 値を解析した。この中で、第 18 染色体の 1 カ所、および X 染色体の 2 カ所のマイクロサテライトマーカーについては $p < 0.001$ を示した。

D. 考察

運動ニューロン発現遺伝子プロファイル解析にて ALS と病理学的な共通点も多い ALS モデル動物である SOD1 トランスジェニックマウスを用いて、発症段階や病理像のより純粋で均一な系統を用いて精確の遺伝子発現プロファイルを検討することで、ヒトの運動ニューロン疾患についての理解がより深まるものと思われる。今後は発現遺伝子プロファイルを用いて得られた多数の遺伝子に関する情報をもとに、培養神経細胞モデルや遺伝子改変マウスを用いたより詳細な病態の分子機序の検討を行い、ALS を初めとする運動ニューロン疾患の治療的インターベンションの可能性につき研究を行う。全ゲノム領域における関連解析を日本人孤発性 ALS に対して初めて試み、第 18 染色体、X 染色体において 3 カ所で p 値の低い領域を認めた。しかし、今回は約 800 種類のマイクロサテライトマーカーによる多重検定を行っていることから、偽陽性が出現する可能性が高く、p 値は $0.05/800=0.0000625$ より小さな値が必要であり、この 3 カ所のゲノム領域も現段階では有意であるとは言えない。今後さらに近傍のマーカーについて解析を行う必要がある。また、今回の解析対象サンプルが少数のために検出力が弱いことが、有意差の得られない原因である可能性があり、サンプル数を増加す

ることも不可欠である。

E. 結論

レーザービームを用いて運動ニューロンを単離してその発現遺伝子プロファイルを解析する研究をもとに、ALS を始めとする運動ニューロン疾患の新しい病態解明・新規治療法開発戦略が描けると期待できる。これをさらに ALS における全ゲノム領域における関連解析を組み合わせ発展させることでいわゆる「ゲノム創薬」に繋がっていくと考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G: Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cord of a mutant SOD1 transgenic mouse: model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*, 80: 1158-167, 2002
2. Kubayashi Y, Sobue G: Protective effect of chaperones on polyglutamine diseases. *Brain Res Bull*, 56(3-4): 165-8, 2001
3. Adachi H, Kuno A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Do J, Saag C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G: Transgenic mice with an expanded CAG repeat controlled by the human AR promoter show polyglutamine nuclear inclusions and neuronal dysfunction without neuronal cell death. *Hum Mol Genet*, 10(10): 1039-1048, 2001
4. Qiao S, Iwashita T, Furukawa T, Yamamoto M, Sobue G, Takahashi M: Differential effects of leukocyte common antigen-related protein on biochemical and biological activities of RET-MEN2A and RET-MEN2B mutant proteins. *J Biol Chem*, 276(12): 9460-7, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1件

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

運動ニューロン疾患の病態関連分子の同定と
治療法の開発

分担研究者 道勇 学 名古屋大学大学院医学研究科神経内科学講座講師

研究要旨

近年、レーザーマイクロダイセクション法を用いて、single cell の状態で細胞を集め、RNA増幅法により発現遺伝子プロファイルを作成することが可能となってきている。さらにマイクロアレイはDNAチップを用いることにより、多数の遺伝子の発現を定量的に測定することが可能となってきている。今回我々は変異 SOD1 トランスジェニックマウスから単離した運動ニューロンよりRNAを抽出しT7RNAポリメラーゼ法を用い増幅を行い、蛍光標識後cDNAマイクロアレイにて対照例との間で発現量に変動を認める遺伝子群を同定した。また脊髄ホモジネートのcDNAマイクロアレイ解析を組み合わせることでより詳細に病態機序解明を試みた。この中でもユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子群が病初期より運動ニューロンのみでup-regulateされ、一方病後期では脊髄ホモジネートで炎症関連遺伝子群がup-regulateされていたのが注目すべき点であった。このシステムをさらに発展させ有機的に統合することで、いわゆるゲノム創薬に繋がった運動ニューロン疾患の新しい病態解明・新規治療法開発戦略が描けると考える。

A. 研究目的

低発性の ALS や遺伝性の SBMA および FALS などの運動ニューロン疾患は系統的な運動ニューロン死を来す主要な神経変性疾患である。この系統的な運動ニューロン変性死のメカニズムには、多くの分子群が複雑に関与していることが予想されるが、その分子解明は不明である。このような神経変性の病態機序を明らかにするために、神経変性死の病態に関わる発現遺伝子を包括的に把握し、病態関連分子を同定することが本研究の目的である。従来、特に孤発性 ALS など非遺伝性の神経変性疾患では運動ニューロン死の分子機序について多くの仮説が行われてきているが、病態を統一的に説明できるエビデンスは得られていない。また原因遺伝子の明らかな遺伝性神経変性疾患についてもこの原因遺伝子がどのような分子機序によって神経細胞死を来すのかは依然不明である。ヒトゲノムプロジェクトの進展により、ヒトの発現遺伝子の全貌が明らかにされようとしている現在、変性死に隨う神経細胞の遺伝子発現プロファイルを包括的に明らかにし、病態と関連して発現変異の見られる遺伝子群を同定することは、神経変性疾患の病態解明の重要なアプローチであると考え、一方包括的な発現遺伝子プロファイルを検索するための方法論も近年急速に発展してきており、我々の研究室ではそのテクノロジーの実用化に成功している。本研究では、ALS や SBMA、FALS などの運動ニュー

ロン疾患を対象にして病変組織から取り出された脊髄運動ニューロン由来の mRNA を増幅し、変性運動ニューロンにおける発現遺伝子プロファイルを分子インデックス法および DNA マイクロアレイ解析法を用いて検討し、変性運動ニューロンで特異的に変化している遺伝子群を同定する。さらにその機能の解明および病態機構への関与について検討する。そして本研究で得られた知見を基に新たな運動ニューロン疾患治療の方向性を模索する。この様にして得られた知見は、運動ニューロンの選択的変性死の病態を明らかにするのみならず、運動ニューロン疾患の本格的な治療に向けての新たな展望を開くものと期待され、また他の神経変性疾患研究にも重要なインパクトを与えるものと確信している。

B. 研究方法

1) 運動ニューロン発現遺伝子プロファイル解析

変異 SOD1(G93A)トランスジェニックマウス(mSOD1 Tg)とその littermate を用い、雄性 8, 14 週令の腰髄膨大部凍結組織を用いた、各々の凍結切片作成後、PALM を用いレーザーマイクロダイセクション法にて脊髄前角運動ニューロンを切り出した。50 個の脊髄前角運動ニューロンを 1 サンプルとし、RNA 抽出後 cDNA を作成し T7 RNA polymerase により増幅した。増幅後サンプルを mSOD1 Tg は Cy3dc, 対照例を Cy5 で蛍光標識後 cDNA

マイクロアレイ (Incyte 社: life array; 10,000 cDNA) にハイブリダイズ・洗浄後定量化し遺伝子発現量の変化を検討した。また脊髄ホモジネートについても同様に 8、14 週令の腰髄膨大部神経組織を用いて解析を行った。cDNA の機能別分類は Incyte 社の分類に従った。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部実験動物取り扱い指針に従い本研究を行った。

C. 研究結果

cDNA マイクロアレイによる発現遺伝子プロファイル解析において cDNA の機能別に分けて運動ニューロンにおいては発症初期でユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子が mSOD1tg で up-regulate されていた。同時期の脊髄ホモジネートではユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子の発現変動は認めず、運動ニューロン特異的な変化であると考えられた。一方病後期において脊髄ホモジネートで炎症関連遺伝子群が mSOD1tg で up-regulate されていた。同時期の運動ニューロンではこのような変動は認めず、これはおもにグリア細胞に由来する変化であると考えられた。定量 RT-PCR および免疫染色でその mRNA および蛋白レベルでの発現量の検証をしたところ、いずれも cDNA マイクロアレイでのデータと矛盾を見なかった。

D. 考察

今回の結果で特に発症初期においてユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子が mSOD1tg で up-regulate されていたは重要な知見であると考ええる。最近各種封入体を認める神経変性疾患をコンフォメーション病とした概念で捉えようする考えがある。本研究で用いた mSOD1tg はまさにコンフォメーション病のひとつである FALS の動物モデルであり、病理学的にも変異 SOD1 よりなる細胞質封入体を認めるものである。このように封入体を認める疾患ではその病態に細胞内ユビキチン・プロテアソーム系の関与がいわれている。本研究の結果で臨床症状のない極く初期の時期より病発の主座である運動ニューロンでユビキチン・プロテアソーム関連遺伝子が up-regulate されていることは、ユビキチン・プロテアソーム系因子を動かすことで変異 SOD1 に起因する細胞毒性を軽減させ、運動ニューロン変性を抑制できる可能性を示唆するものである。

F. 結論

レーザービームを用いて運動ニューロンを単離してその発現遺伝子プロファイルを解析する手法を用い ALS を始めとする運動ニューロン疾患の新しい病態解明・新規治療法開発システムは極めて有用であり、このシステムをさらに発展させ有機的に統合させることで、いわゆるゲノム創薬に繋がった運動ニューロン疾患の新しい病態解明・新規治療法開発戦略が描けると考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Koyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I: A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(11): 6336-41, 2001
2. Doyu M, Sawada K, Mitsuma N, Niwa J, Yoshimoto M, Fujii Y, Sobue G, Kato K. Gene expression profile in Alzheimer's brain screened by molecular indexing. *Brain Res, Mol Brain Res*, 87(1): 1-11, 2001
3. Niwa J, Ishigaki S, Doyu M, Suzuki T, Tanaka K, Sobue G: A novel centrosomal RING-finger protein, Dorfin, mediates ubiquitin ligase activity. *Biochem Biophys Res Com*, 281: 706-713, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
1件
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

孤発性ALSの全ゲノム領域を対象とした関連解析

分担研究者 中野 亮一 新潟大学医学部附属病院神経内科講師

研究要旨：孤発性筋萎縮性側索硬化症(SALS)には疾患感受性遺伝子が存在し、発症に関与している可能性がある。疾患感受性遺伝子の存在する可能性のある領域を際る目的で、今回はじめて本邦のSALS患者を対象にした、全ゲノム領域についての関連解析を行った。ヒト染色体全体を4.6cM間隔でカバーするマイクロサテライトマーカー（811種類）を用いて、SALS群（84名）と対照群（95名）間の多型パターンを統計解析（ χ^2 検定、 $2 \times n$ Table）した。その結果、第18染色体の1カ所、X染色体の2カ所において多型パターンに違いを認め、疾患感受性遺伝子の存在する可能性のある領域と考えられた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の90%以上を占める孤発性ALSの原因は未だに不明である。ALSの発症機構には多くの因子が関与している可能性が高いことが指摘されており(Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis is a multifactorial disease. *Muscle Nerve* 18:741-752, 1996 など)、孤発性ALSの発症に関与する疾患感受性遺伝子(susceptibility gene)が存在する可能性があり、それを同定することができれば、ALSの発症メカニズムの解明や治療法の開発に有用と思われる。

このような疾患感受性をもたらすような遺伝子上の変異が生じた際には、その近傍に存在した多型性は集団の中において疾患感受性遺伝子の当該変異と共に子孫に伝えられる可能性が高く、発症者において高頻度に出現することが期待される。従って、ALS発症者群において多型パターンに偏りの認められるゲノム領域を見いだすことができれば、そこに疾患感受性遺伝子が存在する可能性がある。今回、本邦のALS患者群について、全ゲノム領域を対象としてマイクロサテライト多型を用いた関連研究(association study)を行い、疾患感受性遺伝子の存在する可能性のあるゲノム領域を検索した。

B. 研究方法

対象は本邦の孤発性ALS 84名（男性50名、

女性34名、平均年齢 58.6 ± 10.4 歳）、と対照群95名（男性52名、女性43名、平均年齢 70.8 ± 7.4 歳）とした。対照群は正常者およびALS以外の疾患患者（高血圧、糖尿病、腎臓病、緊張型頭痛、脳梗塞、頸椎症、木精神経障害、てんかん、くも膜下出血、重症筋無力症、本態性振戦などで、神経変性疾患は含まれていない）で60歳以上の者とした。犬猪血白血球より抽出したゲノムDNAを用いて、全ゲノム領域を4.6cM間隔（811種類）でカバーするマーカー(ABI PRISM Linkage Mapping Set-HIS)による多型解析を行った。各マイクロサテライトマーカー毎に孤発性ALS群と対照群間で多型パターンに違いがあるか、統計解析（ χ^2 検定、 $2 \times n$ Table）を行った。（倫理面への配慮）

本研究は事前に新潟大学倫理委員会より承認を得ており、ゲノムDNAの収集にあたっては、本研究の目的や方法などについて口頭および文書により十分な説明を行い、文書により同意を得て行った。

C. 研究結果

第1染色体からX染色体に至る、811種類のマイクロサテライトマーカー毎の χ^2 値を図1に示す。この中で、第18染色体の1カ所（図2）、およびX染色体の2カ所（図3）のマイクロサテライトマーカーについては $p < 0.001$ を示した。

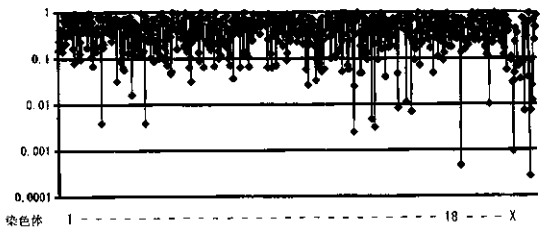


図1: 811種類のマイクロサテライトマーカーについてそれぞれのp値を第1染色体からX染色体に用るまで順番に並べて表示したもの。

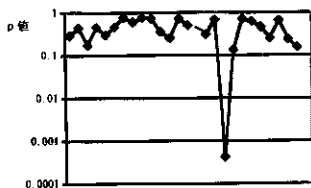


図2: 第18染色体上のp値の一部を拡大して表示したもの、矢印で示したマーカーでは、 $p=0.00042$

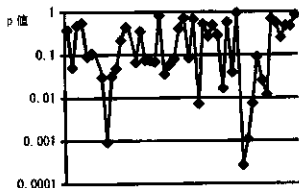


図3: X染色体上のp値の一部を拡大して表示したもの、矢印で示したマーカーでは、 $p=0.00093$ および $p=0.00027$

D. 考察

全ゲノム領域における速度解析を日本人孤発性ALSに対して初めて試み、第18染色体、X染色体において3カ所でp値の低い領域を認めた。しかし、今回は約800種類のマイクロサテライトマーカーによる多重検定を行っていることから、偽陽性が出現する可能性が高く、p値は $0.05/800=0.0000625$ より小さな値が必要であり、この3カ所のゲノム領域も現段階では有意であるとは言えない。今後さらに近傍のマーカーについて解析を行う必要がある。また、今回の解析対象サンプルが少数のために検出力が弱いことが、有意差の得られない原因である可能性があり、サンプル数を増加することも不可欠である。今回、候補領域として考えた3カ所に

については今後さらに確実性が増した場合に遺伝背景の異なる人種での検証を行うことも必要である。

E. 結論

第18染色体の1カ所、X染色体の2カ所にALSの疾患感受性遺伝子存在領域として有望な領域を見出した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

研究成果の刊行物に関する一覧表

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、論文名）	刊行年月日	発行書店名	執筆者氏名
<p>Familial transthyretin type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. Neurology, in press</p>	2002	Lippincott - Raven	Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G
<p>Repair by Src Kinase of Function-Impaired RET-MEN2A with Mutations at Tyrosines in the Carboxyterminal Kinase Domain1. Cancer Res, in press</p>	2002	American Association for Cancer Research	Kato M, Takeda T, Kawamoto Y, Iwashita T, Akhand AA, Senga T, Yamamoto M, Sobue G, Hamaguchi M, Takahashi M, Nakashima I
<p>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. Neurology, in press</p>	2002	Lippincott - Raven	Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, Sobue G
<p>Parallel expression of neurotrophic factors and their receptors in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle & Nerve, in press</p>	2002	Wiley	Yamamoto M, Ito Y, Mitsuma N, Li M, Hattori N, Sobue G
<p>Progression and prognosis in multiple system atrophy: An analysis of 230 Japanese patients. Brain, in press</p>	2002	Oxford University Press	Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G
<p>ABO-incompatible auxiliary orthotopic liver transplant for late-onset familial amyloid polyneuropathy. J Neurol Sci, in press</p>	2002	Elsevier Science B.V.	Watanabe H, Misu K, Kobayashi T, Hattori N, Doyu M, Yokoyama J, Ando Y, Nakao A, Sobue G
<p>Antic Patton in familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1-G93S mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, in press</p>	2002	BMJ Pub.	Iwai K, Yamamoto M, Yoshihara T, Sobue, G

Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cord of a mutant SOD 1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem , 80: 158-67	2002	Blackwell Science Ltd.	Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G
Protective effect of chaperones on polyglutamine diseases. Brain Res Bull , 56(3-4): 165-8	2001	Elsevier Science B. V.	Kobayashi Y, Sobue G
A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Ab. Proc Natl Acad Sci U S A , 98(11): 6336-41	2001	National Academy of Sciences	Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Kouyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I
Transgenic mice with an expanded CAG repeat controlled by the human AR promoter show polyglutamine nuclear inclusions and neuronal dysfunction without neuronal cell death. Hum Mol Genet , 10(10): 1039-1048	2001	Oxford University Press	Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Do J, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G
Gene expression profile in Alzheimer's brain screened by molecular indexing. Brain Res, Mol Brain Res , 87(1): 1-11	2001	Elsevier Science B.V.	Doyu M, Sawada K, Mitsuma N, Niwa J, Yoshimoto M, Fujii Y, Sobue G, Kato K
Differential effects of leukocyte common antigen-related protein on biochemical and biological activities of RET-MEN2A and RET-MEN2B mutant proteins. J Biol Chem , 276(12): 9460-9467	2001	The American Society for Biochemistry and Molecular Biology	Qiao S, Iwashita T, Furukawa T, Yamamoto M, Sobue G, Takahashi M
Two novel genes, human neugrin and mouse m-neugrin, are upregulated with neuronal differentiation in neuroblastoma cells. Biochem Biophys Res Com , 279: 526-533	2000	Academic Press	Ishigaki S, Niwa J, Yoshihara T, Mitsuma N, Doyu M, Sobue G

SOD1 変異家族性 ALS の臨床像. Brain Medical , 141-17	2002		中野亮一
Molecular Mechanism and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Intracytoplasmic inclusions with overexpressed mutant SOD1 gene. 41-47	2001	Elsevier Science	Ryotichi Nakano, Takashi Koide, Shoji Tsuji
父子で筋萎縮の分布が異なる眼咽頭遠位型ミオパチー例のその後. 神経内科 , 54: 493-494	2001	科学評論社	田中正美, 福島隆男, 中野亮一, 田中恵子, 土屋俊晶
神経変性疾患の発症メカニズムと治療への展望; 筋萎縮性側索硬化症(ALS) 変異 SOD1 の解析を中心に. 細胞工学 , 20: 1508-1513	2001	秀潤社	中野亮一

研究成果の刊行物・別冊

20010621

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。