

4. Machado-Joseph 病原因蛋白質切断酵素の解析

分担研究者 垣塚 彰
京都大学大学院生命科学研究所

研究要旨

これまでに分離した Machado-Joseph 病(MJD)蛋白質を効率よくプロセシングするPC12細胞亜株で親株に比してmRNAの発現レベルが上昇および低下している遺伝子群をDNAチップを用いて同定し、発現上昇が見られた9つの遺伝子の全長cDNAをMJD蛋白質と共発現させた。しかしながら、これらの遺伝子の少なくとも単独の強発現でMJD蛋白質のプロセシングの亢進は観察されなかった。

A. 研究目的

研究分担者は、これまで、ポリグルタミンが Machado-Joseph 病(MJD)の神経変性を引き起こす起因物質であることを示すとともに、全長蛋白質から、伸長したポリグルタミンを含む部分蛋白質が切り出されることが、神経変性の第1ステップになることを提唱してきた。本研究では、MJD発症の予防に繋がるであろうMJD蛋白質プロセシング酵素の阻害剤の手がかりをつかむうえで極めて重要と考えられるMJD蛋白質のプロセシングの解析・同定を試みることを目的とした。

B. 研究方法

昨年までに同定したMJD蛋白質を特異的にプロセシングする活性を持つPC12細胞で親株のPC12細胞に比べてmRNAの発現量の変化した遺伝子をDNAチップで解析し、発現量の変化した遺伝子がコードする蛋白質の構造・機能解析を行い、MJD蛋白質のプロセシング酵素の候補遺伝子を探った。

(倫理面への配慮)

本研究は、培養細胞を使った研究であり、倫理的な問題点は無い。

C. 研究結果

MJD蛋白質を特異的にプロセシングする活性を持つPC12細胞で親株に比べて発現上昇と下降が観察された遺伝子をそれぞれ9つ同定した。そのうち、発現上昇がみられた遺伝子の全

長cDNAを取得し、MJD蛋白質と共発現させ、共発現によってMJD蛋白質プロセシングが誘導されるか否かをウェスタンブロットで解析した。しかしながら、少なくともこれらの遺伝子の単独の強発現で、MJD蛋白質のプロセシングの亢進を観察することはできなかった。発現誘導がみられた遺伝子の中には既知のプロテアーゼが一つ入っていたが、この蛋白質の単独強発現ではMJD蛋白質のプロセシングの亢進は観察できなかったが、細胞を染色するとこの蛋白質はMJD蛋白質と一緒に凝集体を形成しているような像が観察された。

D. 考察

DNAチップを用いた解析でMJD蛋白質を特異的にプロセシングする活性を持つPC12細胞において発現亢進を認めた9遺伝子を同定した。続いて、これら遺伝子の全長cDNAを発現させることでこれらの遺伝子がMJD蛋白質のプロセシングに関与する可能性を探った。その中には既知のプロテアーゼも一つ含まれていたが、これらの遺伝子の単独強発現によってMJD蛋白質のプロセシングの亢進は観察することができなかった。一方、この既知のプロテアーゼは細胞内ではMJD蛋白質と共局在し、凝集体様の構造物をMJD蛋白質とともに形成している可能性が得られた。このことは、このプロテアーゼ単独ではプロテアーゼとしての活性が弱く(非活性型)、別の因子の関与によって、例えば阻害因子(蛋白質)の減少によって活性化を

うける可能性もあると思われる。その意味からも、発現の低下した遺伝子を RNAi 等で抑制する実験を併せて行う必要があると考えられた。また、遺伝子の発現量からのアプローチ以外にプロセッシング活性をもつ蛋白質を生化学的に精製して、同定することも試みる必要がある。

E. 結論

MJD 蛋白質を特異的にプロセッシングする活性を持つ PC12 細胞で親株に比べて発現上昇を観察した 9 つの遺伝子を同定し、それら遺伝子の全長 cDNA と MJD 蛋白質を共発現させたが、これら遺伝子の単独発現では、MJD 蛋白質のプロセッシング活性の上昇は観察されなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Maeda, H., Hori, S., Ohizumi, H., Segawa, T., Kakehi, Y., Ogawa, O., and Kakizuka, A. Effective treatment of advanced solid tumors by the combination of Arsenic Trioxide and L-Buthionine-Sulfoximine. *Cell Death Differ.* 2004 (in press).

Sato, A., Imaizumi, M., Hoshi, Y., Rikiishi, T., Fujii, K., Kizaki, M., Kagechika, H., Kakizuka, A., Hayashi, Y., and Iinuma K. Alteration in the cellular response to retinoic acid of a human acute promyelocytic leukemia cell line, UF-1, carrying a patient-derived mutant PML-RARA α chimeric gene. *Leukemia Res.* 2004 (in press).

Matsumoto, M., Yada, M., Hatakeyama, H., Ishimoto, H., Tanimura, T., Tsuji, S., Kakizuka, A., Kitagawa, M., and Nakayama, K.I. Molecular clearance of ataxin-3 is regulated by a mammalian E4. *EMBO J.* 23, 659-669, 2004

Kobayashi, T., and Kakizuka, A. Molecular analyses of Machado-Joseph disease. *Cytogenet. Genome Res.* 100, 261-275, 2003.

Kimura, Y., and Kakizuka, A. Polyglutamine diseases and molecular chaperones. *IUBMB Life* 55, 337-345, 2003.

Kamei, Y., Ohizumi, H., Fujitani, Y., Nemoto, T., Tanaka, T., Takahashi, N., Kawada, T., Miyoshi, M., Ezaki, O., and Kakizuka, A. PGC-1 β /ERRL1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 12378-12383, 2003

Mizuno, Y., Hori, S., Kakizuka, A. and Okamoto, K. Vacuole-creating protein in neuro-degenerative diseases. *Neurosci. Lett.* 343, 77-80. 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

5. 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

分担研究者 宮下 俊之
国立成育医療センター研究所

研究要旨

ポリグルタミン病のひとつである歯状核赤核淡着球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の責任遺伝子産物 DRPLA 蛋白質 (atrophin-1) の正常機能を解析するため DRPLA ノックダウンマウスを作製した。ヒト及びマウスの DRPLA 遺伝子に相同性を持つショートヘアピン RNA (shRNA) を発現する複数のプラスミドを作製し、ヒト及びマウスの細胞株に遺伝子導入し、発現抑制効果を解析した。U6 プロモーター支配下で発現させると DRPLA 蛋白質に対して顕著な発現抑制効果(最も抑制が強いもので mRNA レベルで 84%、タンパク質レベルで 80%) が観察された。抑制効果の強いものを用いて shRNA のトランスジェニックマウスを作製し、トランスジーンをもつマウスが得られた。今後このマウスを用いて DRPLA 蛋白質の発現抑制効果、表現型の解析等を行う予定である。

A. 研究目的

遺伝性神経変性疾患の範疇に属するポリグルタミン病は、責任遺伝子はそのほとんどが単離されたが、発症機序には不明な点が多く、治療法も確立されていない。伸張したポリグルタミンが何らかの細胞毒性をもつことが共通の発症機序として注目されている一方、これらポリグルタミン病によって引き起こされる神経細胞変性領域はそれぞれの疾患に特有の領域であり、このことは共通した発症機構以外に、それぞれの責任遺伝子産物の機能と関連する疾患特異的な発症機構が存在することを示している。我々は DRPLA 蛋白質の正常機能を探る目的で、DRPLA ノックダウンマウスの作成を試みた。

B. 研究方法

DRPLA 遺伝子の一部からなるセンス鎖とアンチセンス鎖 (各々 19 bp) をループでつないだ 2 本鎖 DNA (約 60-mer) を作成し、RNA polymerase III (RNA pol III) 系によって転写されるヒトおよびマウス U6 RNA pol III あるいはヒト H1 RNA pol III のプロモーターの下流に挿入した。RNA polymerase III により転写されたショートヘアピン RNA 構造をもった RNA は細胞内で更

にプロセッシングを受け、siRNA (short interfering RNA) が産生されると考えられる。

siRNA の配列はヒト DRPLA に特異的なものを 3 種類、マウス DRPLA に特異的なものを 5 種類、ヒト、マウスに共通のものを 1 種類設計した。ヒトの場合は HeLa 細胞、マウスの場合は P19 細胞を用いて上記のプラスミドを遺伝子導入し、プラスミドがもつ薬剤耐性遺伝子を用いて導入細胞を選択した後、抗 DRPLA 抗体を用いたウェスタンブロット法とリアルタイム RT-PCR 法により発現量を解析した。

最も効率よく DRPLA 蛋白質の発現を抑制したプラスミドから必要最小限の DNA 断片を精製し、トランスジェニックマウスを作製した (熊本大学動物資源開発研究部門に委託)。マウスの tail DNA を用いてサザンブロット法でトランスジーンの有無を解析した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を用いた実験は行わなかった。本研究で行う動物実験については、国立成育医療センター研究所動物実験指針を遵守し、必要最小限の個体数を用い、また動物の苦痛に対しても十分に配慮した。

C. 研究結果

ヒト DRPLA に対する siRNA は蛋白質の発現を 35% にまで抑制した。マウス DRPLA に対する siRNA は蛋白質の発現を 20% にまで、RNA の発現を 16% にまで抑制した。また今回使った細胞においては常に U6 RNA pol III プロモーターの方が H1 RNA pol III より発現抑制において優れていた。また U6 RNA pol III プロモーターをヒトとマウスで比較したところ、マウスの細胞においてもヒト U6 RNA pol III の方が有効であった。また生まれてきたマウスの tail DNA を用いてサザンブロット法で解析したところトランスジーンを持つマウスが得られた。

D. 考察

遺伝子の正常機能を解析するにはノックアウトマウスの作製が一般的であるが、時間的、経済的にみて負担が大きい方法でもある。今回我々は DRPLA 蛋白質の機能解析のために siRNA を用いたノックダウンマウスの作製を試みた。細胞レベルではマウスの細胞においても予想に反してヒト U6 RNA pol III の方がマウスのそれより有効であった。残念ながら今年度中にマウス個体を用いた解析結果を出すことはできなかったが、今後は発現抑制の程度、細かな表現型を解析予定である。今のところトランスジーン陽性のマウスに目立った表現型は出現していない。DRPLA の相同分子である RERE (Atrophin 2) の変異マウスが胎性致死であることから、この違いが遺伝子の機能の差異に由来するか発現抑制が 100% でないためであるから興味深い。

E. 結論

DRPLA 遺伝子に対する shRNA を用いて少なくとも培養細胞のレベルでは DRPLA の発現が顕著に抑制された細胞クローンを得ることができた。個体レベルの解析を今後進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagao, K., Fujii, K., Yamada, M., and

Miyashita, T. Identification of a novel polymorphism involving a CCG repeat in the PTCH gene and a genome-wide screening of CCG-containing genes. *J. Hum. Genet.* *49*, 97-101, 2004.

Yanagisawa, H., Miyashita, T., Nakano, Y., and Yamamoto, D. HSpin1, a transmembrane protein interacting with Bcl-2/Bcl-xL, induces a caspase-independent autophagic cell death. *Cell Death Differ.* *10*, 798-807, 2003.

Wu, Z., Shen, L., Inatomi, Y., U M, Miyashita, T., Toyama, K., and Miyauchi, J. Effects of TNF α on the growth and sensitivity to cytosine arabinoside of blast progenitors in acute myelogenous leukemia with special reference to the role of NF- κ B. *Leuk. Res.* *27*, 1009-1018, 2003.

Shikama, Y., Yamada, M., and Miyashita, T. Caspase-8 and caspase-10 activate NF- κ B through RIP, NIK and IKK α kinases. *Eur. J. Immunol.* *33*, 1998-2006, 2003.

Okamura-Oho, Y., Miyashita, T., Nagao, K., Shima, S., Ogata, Y., Katada, T., Nishina, H., and Yamada, M. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy protein is phosphorylated by c-Jun NH(2)-terminal kinase. *Hum. Mol. Genet.* *12*, 1535-1542, 2003.

Miyahara, A., Okamura-Oho, Y., Miyashita, T., Hoshika, A., and Yamada, M. Genomic structure and alternative splicing of the insulin receptor tyrosine kinase substrate of 53-kDa protein. *J. Hum. Genet.* *48*, 410-414, 2003.

Fujii, K., Miyashita, T., Omata, T., Kobayashi, K., Takanashi, J., Kouchi, K., Yamada, M., and Kohno, Y. Gorlin syndrome with ulcerative colitis in a Japanese girl. *Am. J. Med. Genet.* *121A*, 65-68, 2003.

Fujii, K., Kohno, Y., Sugita, K., Nakamura, M., Moroi, Y., Urabe, K., Furue, M., Yamada, M., and Miyashita, T. Mutations in the human homologue of *Drosophila patched* in Japanese nevoid basal cell carcinoma

syndrome patients. *Hum. Mutat.* 21, 451-452, 2003.

2. 学会発表

Yanagisawa, H., Miyashita, T., Yamamoto, D. HSpin1 interacts with Bcl-2 and Bcl-xL, and induces autophagic cell death. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Programmed Cell Death" (Cold Spring Harbor, USA), Sep. 2003.

柳澤比呂子, 吉田瞳, 宮下俊之, 山元大輔. HSpin1 の細胞死・オートファジー促進作用と siRNA によるその抑制. 第 26 回日本分子生物学会年会 (神戸), 2003 年 12 月.

禹麻美, 宮下俊之, 山田正夫. グルココルチコイドによって誘導される標的遺伝子のアポトーシスへの関与の解析. 第 26 回日本分子生物学会年会 (神戸), 2003 年 12 月.

長尾和右, 禹麻美, 宮下俊之, 山田正夫. ショートヘアピン RNA による DRPLA 蛋白質の発現抑制. 第 26 回日本分子生物学会年会 (神

戸), 2003 年 12 月.

於保祐子, 山崎麻由, 宮下俊之, 山田正夫. DRPLA 蛋白質のリン酸化. 日本人類遺伝学会第 48 回大会 (長崎), 2003 年 10 月.

藤井克則, 山田正夫, 宮下俊之. Nevoid basal cell carcinoma syndrome における PTCH 遺伝子変異の検討. 第 62 回日本癌学会総会 (名古屋), 2003 年 9 月.

宮下俊之, 藤井克則. (シンポジウム) 基底細胞母斑症候群 (NBCCS) の原因遺伝子 PTCH の解析. 第 9 回家族性腫瘍研究会学術集会 (東京), 2003 年 6 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Khan, L.A. and Nukina, N.	Molecular and functional analysis of <i>Caenorhabditis elegans</i> CHIP, a homologue of Mammalian CHIP	FEBS Lett.	in press		2004
Tanaka, M., Machida, Y., Niu, S., Ikeda, T., Jana, N.R., Doi, H., Kurosawa, M., Nekooki, M. and Nukina, N.	Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease	Nat. Med.	10	148-154	2004
Jana, N.R., Dikshit, P., Goswami, A. and Nukina, N.	Inhibition of proteasomal function by curcumin induces apoptosis through mitochondrial pathway.	J. Biol. Chem.	279	11680-11685	2004
Zemskov, E.A. and Nukina, N.	Impaired degradation of PKC α by proteasome in a cellular model of Huntington's disease	Neuroreport	14	1435-1438	2003
Zemskov, E.A., Jana, N.R., Kurosawa, M., Miyazaki, H., Sakamoto, N., Nekooki, M. and Nukina, N.	Pro-apoptotic protein kinase C delta is associated with intranuclear inclusions in a transgenic model of Huntington's disease	J. Neurochem.	87	395-406	2003
Wen, F.C., Li, Y.H., Tsai, H.F., Lin, C.H., Li, C., Liu, C.S., Lii, C.K., Nukina, N. and Hsieh, M.	Down-regulation of heat shock protein 27 in neuronal cells and non-neuronal cells expressing mutant ataxin-3	FEBS Lett.	546	307-314	2003
Tanaka, M., Machida, Y., Nishikawa, Y., Akagi, T., Hashikawa, T., Fujisawa, T. and Nukina, N.	Expansion of polyglutamine induces the formation of quasi-aggregate in the early stage of protein fibrillization	J. Biol. Chem.	278	34717-34724	2003
Park, T.J., Hamanaka, H., Ohshima, T., Watanabe, N., Mikoshiba, K. and Nukina, N.	Inhibition of ubiquitin ligase Siah-1A by disabled-1	Biochem. Biophys. Res. Commun.	302	671-678	2003
Lee, J.A., Lim, C.S., Lee, S.H., Kim, H., Nukina, N. and Kaang, B.K.	Aggregate formation and the impairment of long-term synaptic facilitation by ectopic expression of mutant huntingtin in <i>Aplysia</i> neurons	J. Neurochem.	85	160-169	2003
Iwata, A., Maruyama, M., Akagi, T., Hashikawa, T., Kanazawa, I., Tsuji, S. and Nukina, N.	Alpha-synuclein degradation by serine protease neurosin: implication for pathogenesis of synucleinopathies	Hum. Mol. Genet.	12	2625-2635	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hoshino, M., Dohmae, N., Takio, K., Kanazawa, I. and Nukina, N.	Identification of a novel amino-terminal fragment of amyloid precursor protein in mouse neuroblastoma Neuro2a cell	Neurosci. Lett.	353	135 -138	2003
Fukumoto, H., Ingelsson, M., Garevik, N., Wahlund, L.O., Nukina, N., Yaguchi, Y., Shibata, M., Hyman, B.T., Rebeck, G.W. and Irizarry, M.C.	APOE epsilon 3/ epsilon 4 heterozygotes have an elevated proportion of apolipoprotein E4 in cerebrospinal fluid relative to plasma, independent of Alzheimer's disease diagnosis	Exp. Neurol.	183	249 -253	2003
Sano, Y., Date, H., Igarashi, S., Onodera, O., Oyake, M., Takahashi, T., Hayashi, S., Morimatsu, M., Takahashi, H., Makifuchi, T., Fukuhara, N. and Tsuji, S.	Aprataxin, the causative protein for early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia, is a nuclear protein with a potential role as a nucleotide repair protein	Ann. Neurol.	55	241 -249	2004
Hara, K., Fukushima, T., Suzuki, T., Shimohata, T., Oyake, M., Ishiguro, H., Hirota, K., Miyashita, A., Kuwano, R., Kurisaki, H., Yomono, H., Goto, J., Kanazawa, I. and Tsuji, S.	Japanese SCA families with a distinct phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus.	Neurol.	62	648 -651	2004
Sanpei, K., Ikeuchi, T., and Tsuji, S.	DIRECT technologies for molecular cloning of genes containing expanded CAG repeats	Methods in Molecular Biology	217	73 -81	2003
Yabe, I., Sasaki, H., Chen, D.H., Raskind, W.H., Bird, T.D., Yamashita, I., Tsuji, S., Kikuchi, S. and Tashiro, K.	Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a mutation in protein kinase C gamma	Arch. Neurol.	60	1749 -1751	2003
Katsuno, M., Adachi, H., Tanaka, F. and Sobue, G.	Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): Ligand-dependent pathogenesis and therapeutic perspective	J. Mol. Med.	in press		2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Koike, H., Misu, K., Sugiura, S., Iijima, M., Mori, K., Yamamoto, M., Hattori, N., Mukai, E., Ando, Y., Ikeda, S. and Sobue, G.	Pathologic differences between early- and late-onset type I (TTR Met30) familial amyloid polyneuropathy	Neurology	in press		2004
Takeuchi, H., Niwa, J., Hishikawa, N., Ishigaki, S., Tanaka, F., Doyu, M. and Sobue, G.	Dorfin prevents cell death by reducing mitochondrial localizing mutant superoxide dismutase 1 in a neuronal cell model of familial amyotrophic lateral sclerosis	J. Neurochem.	in press		2004
Katsuno, M. and Sobue, G.	Polyglutamine diminishes VEGF; passage to motor neuron death?	Neuron	41	677-679	2004
Katsuno, M., Adachi, H., and Sobue, G.	Sweet relief for Huntington disease	Nat. Med.	10	123-124	2004
Watanabe, H., Fukatsu, H., Katsuno, M., Sugiura, M., Hamada, K., Okada, Y., Hirayama, M., Ishigaki, T. and Sobue, G.	Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	75	103-109	2003
Nodera, H., Bostock, H., Kuwabara, S., Sakamoto, T., Asamura, K., Jia-Ying, S., Ogawara, K., Hattori, N., Hirayama, M., Sobue, G. and Kaji R	Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A	Brain	127	203-211	2003
Katsuno, M., Adachi, H., Doyu, M., Minamiyama, M., Sang, C., Kobayashi, Y., Inukai, A., and Sobue, G.	Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy	Nat. Med.	9	768-773	2003
Ito, T., Niwa, J., Hishikawa, N., Ishigaki, S., Doyu, M. and Sobue, G.	Dorfin localizes to Lewy bodies and ubiquitylates synphilin-1	J. Biol. Chem.	278	29106-29114	2003
Ishihara, K., Yamagishi, N., Saito, Y., Adachi, H., Kobayashi, Y., Sobue, G., Otsuka, K. and Hatayama, T.	Hsp 105 α suppresses the aggregation of truncated androgen receptor with expanded CAG repeats and cell toxicity	J. Biol. Chem.	278	25143-25150	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hishikawa, N., Niwa, J., Doyu, M., Ito, T., Ishigaki, S., Hashizume, Y. and Sobue, G.	Dorfin localizes to the ubiquitinated inclusions in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, and amyotrophic lateral sclerosis	Am. J. Pathol.	163	609-619	2003
Hattori, N., Yamamoto, M., Yoshihara, T., Koike, H., Nakagawa, N., Yoshikawa, H., Ohnishi, A., Hayasaka, K., Onodera, O., Baba, M., Yasuda, H., Saito, T., Nakashima, K., Kira, J., Kaji, R., Oka, N., Sobue, G. and the Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan	Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients	Brain	126	134-151	2003
Hishikawa, N., Hashizume, Y., Yoshida, M. and Sobue, G.	Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease	Acta Neuropathol.	105	341-350	2003
Hamada, K., Hirayama, M., Watanabe, H., Kobayashi, R., Ito, H., Ieda, T., Koike, Y. and Sobue, G.	Onset age and severity impairment are associated with reduction of myocardial ¹²³ I-MIBG uptake in Parkinson's disease	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	74	423-426	2003
Adachi, H., Katsuno, M., Minamiyama, M., Sang, C., Pagoulatos, G., Angelidis, C., Kusakabe, M., Yoshiki, A., Kobayashi, Y., Doyu, M., and Sobue, G.	Heat shock protein 70 chaperone overexpression ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant androgen receptor protein	J. Neurosci.	23	2203-2211	2003
Abe, Y., Kachi, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y., Iwai, K., Ito, K., Yanagisawa, N. and Sobue, G.	Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	74	419-422	2003
Koike, H., Iijima, M., Sugiura, M., Mori, K., Hattori, N. Ito, H., Hirayama, M. and Sobue, G.	Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy	Ann. Neurol.	54	19-29	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Wada, M., Kimura, M., Daimon, M., Kurita, K., Kato, T., Johmura, Y., Johkura, K., Kuroiwa, Y. and Sobue, G.	An usual phenotype of McLeod syndrome with late onset axonal neuropathy	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	74	1697-1698	2003
Katsuno, M., Adachi, H., Inukai, A., and Sobue, G.	Transgenic mouse models of spinal and bulbar muscular atrophy.	Cytogenet. Genome Res.	100	243-251	2003
Mori, K., Iijima, M., Sugiura, M., Koike, H., Hattori, N., Ito, H., Hirayama, M. and Sobue, G.	Sjögren's syndrome associated painful sensory neuropathy without sensory ataxia	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	74	1320-1322	2003
Matsumoto, M., Yada, M., Hatakeyama, H., Ishimoto, H., Tanimura, T., Tsuji, S., Kakizuka, A., Kitagawa, M., and Nakayama, K.I.	Molecular clearance of ataxin-3 is regulated by a mammalian E4	EMBO J.	23	659-669	2004
Kobayashi, T., and Kakizuka, A.	Molecular analyses of Machado-Joseph disease	Cytogenet. Genome Res.	100	261-275	2003
Kimura, Y., and Kakizuka, A.	Polyglutamine diseases and molecular chaperones	IUBMB Life	55	337-345	2003
Mizuno, Y., Hori, S., Kakizuka, A. and Okamoto, K.	Vacuole-creating protein in neuro-degenerative diseases	Neurosci. Lett.	343	77-80	2003
Nagao, K., Fujii, K., Yamada, M., and Miyashita, T.	Identification of a novel polymorphism involving a CCG repeat in the PTCH gene and a genome-wide screening of CCG-containing genes	J. Hum. Genet.	49	97-101	2004
Yanagisawa, H., Miyashita, T., Nakano, Y., and Yamamoto, D.	HSpin1, a transmembrane protein interacting with Bcl-2/Bcl-xL, induces a caspase-independent autophagic cell death	Cell Death Differ.	10	798-807	2003
Wu, Z., Shen, L., Inatomi, Y., U M, Miyashita, T., Toyama, K., and Miyauchi, J.	Effects of TNF α on the growth and sensitivity to cytosine arabinoside of blast progenitors in acute myelogenous leukemia with special reference to the role of NF- κ B	Leuk. Res.	27	1009-1018	2003
Shikama, Y., Yamada, M., and Miyashita, T.	Caspase-8 and caspase-10 activate NF- κ B through RIP, NIK and IKK α kinases	Eur. J. Immunol.	33	1998-2006	2003

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Okamura-Oho, Y., Miyashita, T., Nagao, K., Shima, S., Ogata, Y., Katada, T., Nishina, H., and Yamada, M.	Dentatorubral-pallidoluyisi an atrophy protein is phosphorylated by c-Jun NH(2)-terminal kinase	Hum. Mol. Genet.	12	1535 -1542	2003
Miyahara, A., Okamura-Oho, Y., Miyashita, T., Hoshika, A., and Yamada, M.	Genomic structure and alternative splicing of the insulin receptor tyrosine kinase substrate of 53-kDa protein	J. Hum. Genet.	48	410 -414	2003
Fujii, K., Miyashita, T., Omata, T., Kobayashi, K., Takanashi, J., Kouchi, K., Yamada, M., and Kohno, Y.	Gorlin syndrome with ulcerative colitis in a Japanese girl	Am. J. Med. Genet.	121A	65-68	2003
Fujii, K., Kohno, Y., Sugita, K., Nakamura, M., Moroi, Y., Urabe, K., Furue, M., Yamada, M., and Miyashita, T.	Mutations in the human homologue of <i>Drosophila</i> <i>patched</i> in Japanese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients	Hum. Mutat.	21	451 -452	2003

20030758

以降は雑誌/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。