

我々は、皮質第5層、第6層、第1層の構成ニューロンがフクチンキメラマウス大脳皮質において異所性に分布することを証明した。さらに抗ラミニン免疫染色との二重染色により、異所性ニューロンが存在する領域に一致して髄膜の構造が破綻することを明らかにした。今後は、同様の所見を福山型筋ジストロフィーの患者脳で明らかにしたい。神経回路標識法は軸索輸送法を用いることから、実験動物は *in vivo* 動物でなければいけない。しかしカルボシアニン蛍光色素は *postmortem* 動物でも神経回路をラベルすることができることより、生命倫理的な側面を回避することができる。またリーリンなど層特異的に発現する遺伝子や分子を層特異的マーカーとして、福山型筋ジストロフィー患者の死後脳を用いて脳構造異常と異常神経回路網の形成過程を明らかにしたい。

E. 結論

フクチン欠損キメラマウスの大脳皮質の層構築異常と髄膜破綻の相互関係を神経回路標識法、抗リーリン免疫染色、抗ラミニン免疫染色により明らかにした。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Misaki K, Kikkawa S, and Terashima T, Reelin Expressing Neurons in the

anterior commissure and corpus callosum of the rat, *Dev. Brain Res.*, 2004; 148(1):89-96.

- 2) Inoue K, Terashima T, Nishikawa T, Takumi T. Fez1 is layer-specifically expressed in the adult mouse neocortex. *Eur J Neurosci.* 2004; 20(11):2909-16.
- 3) Tadano M, Edamatsu H, Minamisawa S, Yokoyama U, Ishikawa Y, Suzuki N, Saito H, Wu D, Masago-Toda M, Yamawaki-Kataoka Y, Setsu T, Terashima T, Maeda S, Satoh T, and Kataoka T: Congenital semilunar valvulogenesis defect in mice deficient in phospholipase C epsilon, *Moll Cell Biol*, (印刷中)
- 4) Katsuyama Y, Okada T, Matsumoto J, Ohtsuka Y, Terashima T, and Okamura Y: Early specification of ascidian larval motor neurons, *Develop Biol*, (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Analysis of patterning and neural circuit formation. Terashima T. In: Symposium: The 16th International Congress of the IFAA. August 22~27, 2004, Kyoto, Japan.
- 2) Patch-matrix organization in the retrosplenial cortex of the reeler mouse and shaking rat Kawasaki. Ichinohe N, Ogawa M, Ohshima T,

- Terashima T et al. The 16th International Congress of the IFAA. August 22~27, 2004, Kyoto, Japan.
- 3) Intramuscular nerve distribution pattern of the oblique and transverse heads of the adductor hallucis muscle in the human foot. Arakawa T, Terashima T. The 16th International Congress of the IFAA. August 22~27, 2004, Kyoto, Japan.
- 4) Abnormal formation of entorhinohippocampal projection of reeler mutant mouse. Muraoka D, Terashima T. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Osaka, Japan.
- 5) Postnatal development of corticotectal projection of the reeler mouse. Baba K, Sakakibara S, Setsu T, Muraoka D, Terashima T. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Osaka, Japan.
- 6) Ectopic corticospinal and corticothalamic neurons in the cerebral neocortex of fukutin-deficient chimeric mice. Yamamoto T, Takeda S, Misaki K et al. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Osaka, Japan.
- 7) Three dimensional computerized distribution of pontocerebellar projection neurons in the normal and reeler mice. Tanaka Y, Terashima T. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Osaka, Japan.
- 8) Spatial cognition deficit in a water maze during both weaning and adult periods in experimentally-induced microencephalic rats with an abnormal morphogenesis of the CA1 hippocampus. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Osaka, Japan.
- G. 知的所有権の取得状況
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

筋ジストロフィーの発病機序としての dystroglycan のプロセッシング

分担研究者 松村喜一郎 帝京大学医学部 神経内科助教授

研究要旨 福山型先天性筋ジストロフィーの原因は dystroglycan 複合体の糖鎖合成異常と考えられている。dystroglycan 複合体は様々な細胞の表面膜に発現し発生の初期には基底膜形成の中核となりその後は基底膜と細胞内骨格をつなぎとめる強固な架橋構造として維持される。これを別の角度から見ると生理的状态としての細胞の発生・分化，ならびに病的状態としての癌細胞の転移・侵潤などの過程にはこの架橋構造を特異的にしかも効率良く破壊するメカニズムが存在するはずである。このようなメカニズムとして我々は β dystroglycan の細胞外ドメインを特異的に分解する matrix metalloproteinase 活性を報告して来た。この MMP 活性は筋ジストロフィーの分子発病機序においてどのような役割を果たしているのだろうか？我々はまず sarcoglycan 欠損症のモデル動物である心筋症ハムスターの筋変性にこの MMP 活性がこの現象に関与しているか解析した。次に sarcoglycan 欠損症，Duchenne 型筋ジストロフィー，福山型先天性筋ジストロフィー，炎症性筋疾患など各種の筋疾患の生検筋を同様に解析した。MMP による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解は心筋症ハムスターの骨格筋，心筋で亢進していた。正常ハムスター，心筋症ハムスターいずれでも筋抽出成分中の α dystroglycan， β dystroglycan，laminin $\alpha 2$ 鎖はすべて WGA column に完全に吸着された。しかし心筋症ハムスターで認める β dystroglycan の MMP 分解産物は全く吸着しなかった。つまり matrix metalloproteinase による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解によって心筋症ハムスター筋では dystroglycan 複合体が崩壊していた。一方，ヒトにおいては MMP による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解は sarcoglycan 欠損症と Duchenne 型筋ジストロフィーで著明に亢進していたが，福山型先天性筋ジストロフィーを含むその他の疾患では正常と差を認めなかった。これらの結果は一次的，二次的を問わず sarcoglycan を欠損する筋ではこの matrix metalloproteinase 活性が亢進し，その結果として起こる dystroglycan 複合体の崩壊が筋細胞変性に関与していることを示唆した。一方，このシステムは福山型先天性筋ジストロフィーの筋変性には関与していないものと考えられた。

A. 研究目的

福山型先天性筋ジストロフィーの原因は dystroglycan 複合体の糖鎖合成異常と考えられている。さて dystroglycan 複合体は様々な細胞の表面膜に発現し発生の初期には基底膜形成の中核となりその後は基底膜と細胞内骨格をつなぎとめる強固な架橋構造として維

持される。これを別の角度から見ると生理的状态としての細胞の発生・分化，ならびに病的状態としての癌細胞の転移・侵潤などの過程にはこの架橋構造を特異的にしかも効率良く破壊するメカニズムが存在するはずである。このようなメカニズムとして我々は β dystroglycan の細胞外ドメインを特異的に分

解する matrix metalloproteinase 活性を報告して来た。この MMP 活性は筋ジストロフィーの分子発病機序においてどのような役割を果たしているのだろうか？我々は sarcoglycan 欠損症では dystroglycan 複合体が崩壊し α dystroglycan と β dystroglycan が分離しているという事実に注目し、まず sarcoglycan 欠損症のモデル動物である BIO-14.6 ならびに T0-2 心筋症ハムスターの筋変性にこの MMP 活性がこの現象に関与しているか解析した。次に sarcoglycan 欠損症、Duchenne 型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、炎症性筋疾患など各種の筋疾患の生検筋を同様に解析した。

B. 研究方法

- (1) sarcoglycan 欠損症のモデル動物である BIO-14.6 ならびに T0-2 心筋症ハムスターの各種臓器を β dystroglycan のカルボキシル末端を認識する抗体を用いたイムノブロット法で解析した
- (2) BIO-14.6 ならびに T0-2 心筋症ハムスターならびに正常ハムスターの筋の抽出成分を wheat germ agglutinin (WGA) affinity column chromatography にかき dystroglycan 複合体の組成、安定性を解析した。なお正常対照として F1B ハムスターを用いた。
- (3) sarcoglycan 欠損症、Duchenne 型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、炎症性筋疾患など各種筋疾患の患者生検筋を β dystroglycan のカルボキシル末端を認識する抗体を用いたイムノブロット法で解析した。

C. 研究結果

- (1) MMP による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解は BIO-14.6 ならびに T0-2 心筋症ハムスターの骨格筋、心筋、平滑筋で特異的に亢進していた。一方、脳では認めなかった。正常ハムスター、BIO-14.6 ならびに T0-2 心筋症ハムスターすべてにおいて、骨格筋、心筋抽出成分中の α dystroglycan, β dystroglycan, laminin α 2 鎖はすべて WGA column に完全に吸着された。しかし BIO-14.6 ならびに T0-2 心筋症ハムスターで認める β dystroglycan の MMP 分解産物は全く吸着しなかった。つまり matrix metalloproteinase による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解によって心筋症ハムスター筋では dystroglycan 複合体が一部崩壊していた。
- (2) 正常筋と比較して sarcoglycan 欠損症と Duchenne 型筋ジストロフィーの患者生検筋では MMP による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解が著明に亢進していたが、福山型先天性筋ジストロフィー、炎症性筋疾患を含むその他の疾患では正常と差を認めなかった。

D. 考察

我々はこれまでに β dystroglycan の細胞外ドメインを特異的に分解する matrix metalloproteinase 活性について研究して来た。本研究で我々は心筋症ハムスターの骨格筋と心筋ではこの matrix metalloproteinase によって dystroglycan 複合体が崩壊し細胞膜と基底膜の間の架橋が破綻することを明らかにした。ヒト sarcoglycan 欠損症でも心筋症ハムスターと同様に matrix

metalloproteinase による β dystroglycan 細胞外ドメインの分解が亢進していた。また dystrophin の一次的な欠損のために二次的に sarcoglycan を欠損する Duchenne 型筋ジストロフィーでも同様の現象を認めた。これらの結果は一次的、二次的を問わず sarcoglycan を欠損する筋ではこの matrix metalloproteinase 活性が亢進し、その結果として起こる dystroglycan 複合体の崩壊が筋細胞変性に関与していることを示唆した。一方、このシステムは福山型先天性筋ジストロフィーの筋変性には関与していないものと考えられた。

E. 結論

sarcoglycan 欠損症と Duchenne 型筋ジストロフィーでは β dystroglycan の細胞外ドメインを分解する matrix metalloproteinase によって筋変性が進行する可能性を示した。これはこの matrix metalloproteinase 活性を阻害する薬物がこれらの疾患の治療法として有用である可能性を示唆している。今後、これらの疾患の動物モデルへの投薬実験を行い、その実用性を検討して行きたい。

F. 研究（論文）発表

1. Saito, F., Tomimitsu, H., Arai, K., Kanda, T., Mizusawa, H., Shimizu, T. and Matsumura, K. (2004) A Japanese patient with distal myopathy with rimmed vacuoles: Missense mutations in the epimerase domain of the UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene accompanied by hyposialylation of skeletal muscle glycoproteins. *Neuromusc.*

Disord. 14, 158-161.

2. 松村喜一郎. (2004) 第16章, 筋疾患 (16.5 先天性ミオパチー, 16.6 代謝性ミオパチー), 豊倉康夫総編集, 神経内科学書, 第2版, 朝倉出版, 852-867.

3. 斉藤史明, 松村喜一郎, Campbell, K.P. (2004) 神経系における dystroglycan の機能: conditional knockout mouse の解析から何がわかったか. 蛋白質核酸酵素 49, 2437-2444.

4. Matsumura, K., Zhong, D., Saito, F., Arai, K., Adachi, K., Kawai, H., Higuchi, I., Nishino, I. and Shimizu, T. Proteolysis of β -dystroglycan in muscular diseases. Submitted.

5. Saito, F., Blank, M., Schröder, J., Many, H., Shimizu, T., Campbell, K.P., Endo, T., Mizutani, M., Kröger, S., and Matsumura, K. Aberrant glycosylation of α -dystroglycan causes defective binding of laminin in the muscle of chicken muscular dystrophy. Submitted.

Fukutin 欠損キメラマウス脳組織における糖蛋白質糖鎖修飾パターンの
レクチンプロットによる検討

分担研究者 千葉厚郎 杏林大学医学部 第一内科・助教授

研究要旨：Fukutin 欠損キメラマウスにおける脳組織蛋白の糖鎖修飾の変異について、各種レクチンをプローブとして用い検討した。ほぼ同一週齢のキメラ率の異なるマウス小脳の 8M 尿素・2% SDS 可溶性総蛋白分画において、SDS-PAGE による一次元分離レクチンプロットの反応パターンにはキメラ率の違いによる明らかな差異は認められなかったが、単位蛋白量当たりの総反応量の比較では高キメラ率群は低キメラ率群に比して PHA-E4, WGA での反応量の減少傾向を認め、N 型糖鎖における bicecting GlcNAc 糖修飾の減少の可能性が示唆された。

A. 研究目的

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) において α -ジストログリカン (α -DG) の糖鎖修飾の減少と、それに伴う α -DG とラミニンとの結合の低下がその病態と深く関わっている可能性が高いことが近年の検討から明らかとなってきている。一方 FCMD と同様に脳形成障害を伴う先天性筋ジストロフィーである muscle-eye-brain disease (MEB) の症例および Walker-Warburg syndrome (WWS) の一部症例において、その原因遺伝子産物が α -DG の O-マンノース型糖鎖：Sia α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-2Man α 1-(Ser/Thr) 合成の上での特異的な糖転移酵素であることが明らかとされている。すなわち WWS の原因遺伝子産物である POMT1 (protein O-mannosyltransferase 1) により α -DG の Ser/Thr 残基にマンノースが転移され、更に MEB の原因遺伝子産物である POMGnT1 (protein O-mannose β 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1) によりマンノースの C-2 位に N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) が転移されることにより合成が進んでゆく。FCMD の原因遺伝子産物 fukutin についてもその一次構造からは糖転移酵素あるいはその関連蛋白質であることが推定されているが、しかしその正確な機能は未だ明らかにはされていない。FCMD, MEB, WWS の病態の類似性から、 α -DG の O-マンノース型糖鎖の合成のストーリーの上で POMGnT1 に引き続くガラクトース、あるいはシアル酸転移酵素ではないかとの可能性も推測はされているがその活性は証明されていない。

今回我々は、fukucin の機能を解明する上での何らかの手がかりを得ることを目的として、fukucin 欠損キメラマウスの脳組織における糖蛋白質糖鎖修飾の変異に関してレクチンをプローブとして検討を行った。

B. 研究方法

Fukutin 欠損キメラマウス (キメラ率 90% : 5 匹、キメラ率 5% : 2 匹) の脳組織から 8M 尿素, 2% SDS で可溶化される分画について検討した。今回の検討では加齢に伴う糖鎖修飾の変化、また脳組織の部位による細胞構築の違いによる糖鎖修飾への影響を少なくするために、ほぼ同一週齢 (48-50 週齢) のマウスの小脳組織について検討した。

レクチンプロットは抽出蛋白を 5-20% 密度勾配 SDS-PAGE ゲルで泳動分離・PVDF 膜へ転写後、Ca, Mg, Mn 存在下に horse radish peroxidase 標識レクチンと反応させ、DAB 発色によりその反応を検出した。

またドットプロット法により各種レクチンに対する単位蛋白量当たりの総反応量の比較を行った。この検討に際しては、メンブレンに乗せられた蛋白量の試料間での誤差による影響を、同時に作成したメンブレンの CBB 染色での染色強度をもとに補正した。

今回の検討では ConA, LCA, PHA-E4, PNA, RCA120, UEA-I, WGA の 7 種類のレクチンについて検討した。

(倫理面への配慮) 該当事項無し

C. 研究結果

高キメラ率群と低キメラ率群との間で湿重量当たりの抽出蛋白量に有意な差は認められなかった。また SDS-PAGE による一次元泳動でのレクチンプロットの染色パターンに関して、両群間に明らかに見取れるような差異は見られなかった。

ドットプロット法による抽出された総蛋白のレクチンへの反応性の差異の検討において、PHA-E4, WGA の 2 つのレクチンに関して、高キメラ率群は低キメラ率群より単位蛋白量当たりの反応の低下傾向を認めた。高キメラ率群 5 匹中 3 匹で眼球の白濁が見られたが、眼球白濁の有無とこれら 2 つのレク

チンとの反応性の差異のとの関連は認められなかった。

D. 考察

今回高キメラ率群と低キメラ率群間で差異の認められた PHA-E4 および WGA は、共に *N* 型糖鎖の還元末端から 3 番目の β -D-マンノース残基の C-4 に結合した β -D-GlcNAc 残基 (bisecting GlcNAc) がその認識に重要であるとされている。他の *N* 型糖鎖を認識するレクチンである ConA, LCA, RCA120 に関しては明らかな反応性の差異が見られないことから、両群間での PHA-E4, WGA との反応性の差異は、高キメラ率群では *N* 型糖鎖修飾が全体として低下している事を反映したものではなく、bisecting GlcNAc に特異的な変化を反映したものである可能性が考えられる。ただし WGA の反応性の低下に関しては、それがシアル酸のクラスターをも認識することから、*O*-Man 型糖鎖も一部関与しうるシアル酸のクラスターの減少を反映している可能性もある。この点に関しては今後シアリダーゼ処理による反応性の変化を検討する必要がある。また今回の結果がキメラマウスの fuk-/-ES 細胞の由来する 129sv strain の糖鎖修飾特性を反映したものである可能性についても今後検討する必要がある。

RCA120, PNA に関してはドットプロットでの検討でキメラ率の違いによる総反応量の差は認められなかったが、これらのレクチンに関しては認識される糖鎖構造の非還元末端へのシアル酸の結合により反応が阻害されることより、今後更にシアリダーゼ処理を加えての検討が必要である。

E. 結論

Fukutin 欠損キメラマウスの高キメラ率群では *N* 型糖鎖の bisecting GlcNAc 糖修飾の減少の可能性が示唆された。

F. 研究発表

2. 学会発表

千葉厚郎, 萬谷 博, 吉田有人, Xiaohui Wang, 千葉靖典, 地神芳文, Richard U Margolis, 遠藤玉夫. Walker-Warburg syndrome 原因遺伝子 *POMT1* の遺伝子産物は *O*-マンノース転移酵素である. 第 45 回日本神経学会総会 東京 平成 16 年 5 月 12 日
H Many, A Chiba, Y Jigami, T Toda, T Endo. Defective protein *O*-mannosylation in muscular dystrophy. 第 1 回 Human Disease Glycomics /Proteome Initiative Workshop 大阪 平成 16 年

8月23日～24日.

T Endo, A Chiba, Y Jigami, T Toda, H Many. Congenital muscular dystrophies due to defective protein *O*-mannosylation. 第 77 回日本生化学大会 横浜 平成 16 年 10 月 14 日～16 日.

G. 知的所有権の取得状況

該当無し

研究成果の刊行に関する一覧表(1)

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
Endo, T.	O-Mannosylation. <i>in</i> Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Bioinformatics.			John Wiley & Sons	West Sussex, UK	2004	in press
萬谷博、遠藤玉夫	O-マンノース型糖鎖不全による先天 性筋ジストロフィー	柳澤勝彦、遠 藤玉夫、古川 綱一、大平敦 彦	蛋白質・核酸・酵素 増刊号「神経糖鎖生 物学」	共立出版	東京	2004	2451- 2456
松村喜一郎	第16章,筋疾患(16.5先天性ミオパ チー,16.6代謝性ミオパチー)	豊倉康夫	神経内科学書,第2 版	朝倉書店	東京	2004	852-867

研究成果の刊行に関する一覧表(2)

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
Saito, F., Tomimitsu, H., Arai, K., Kanda, T., Mizusawa, H., Shimizu, T. and Matsumura, K.	A Japanese patient with distal myopathy with rimmed vacuoles: Missense mutations in the epimerase domain of the UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene accompanied by hyposialylation of skeletal muscle glycoproteins.	Neuromusc. Disord.	14	158-161	2004
Matsumura, K., Zhong, D., Saito, F., Arai, K., Adachi, K., Kawai, H., Higuchi, I., Nishino, I. and Shimizu, T.	Proteolysis of b-dystroglycan in muscular diseases.		submitted		
Saito, F., Blank, M., Schroder, J., Many, H., Shimizu, T., Campbell, K.P., Endo, T., Mizutani, M., Kroger, S., and Matsumura, K.	Aberrant glycosylation of α -dystroglycan causes defective binding of laminin in the muscle of chicken muscular dystrophy.		submitted		
Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin M-C, Gasser T, Krueger R, Hattori N, Mellick GD, Quattrone A, Satoh J-i, Toda T, Wang J, Ioannidis JPA, Rocca WA, and the UCHL1 Global Genetics Consortium.	UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene.	Ann Neurol	55	512-521	2004
Popiel HA, Nagai Y, Onodera O, Inui T, Fujikake N, Urade Y, Strittmatter WJ, Burke JR, Ichikawa A, Toda T.	Disruption of the toxic conformation of the expanded polyglutamine stretch leads to suppression of aggregate formation and cytotoxicity.	Biochem Biophys Res Commun	317	1200-1206	2004
Akasaka-Manyo K, Many H, Kobayashi K, Toda T, Endo T.	Structure-function analysis of human protein O-linked mannose b1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1, POMGnT1.	Biochem Biophys Res Commun	320	39-44	2004
Longman C, Mercuri E, Cowan F, Allsop J, Brockington M, Jimenez-Mallebrera C, Kumar S, Rutherford M, Toda T, Muntoni F.	Antenatal and postnatal brain magnetic resonance imaging in muscle-eye-brain disease.	Arch Neurol	61	1301-1306	2004
Kurahashi H, Inagaki H, Yamada K, Ohye T, Taniguchi M, Emanuel BS, Toda T.	Cruciform DNA structure underlies the etiology for palindrome-mediated human chromosomal translocations.	J Biol Chem	279	35377-35383	2004

研究成果の刊行に関する一覧表(3)

Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M, Kobayashi S, Hassin-Baer S, Lu CS, Ng AR, Rosales RL, Shirmizu N, Toda T, Mizuno Y, Hattori N.	Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism.	Ann Neurol	56	424-427	2004
Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, Onodera O, Kakita A, Takahashi H, Bonner LT, Tsuang DW, Murray IV, Lee VM, Trojanowski JQ, Ishikawa A, Idezuka J, Murata M, Toda T, Bird TD, Leverenz JB, Tsuji S, La Spada AR.	β -synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies.	Neurology	63	805-811	2004
Hatano Y, Sato K, Eibol B, Yoshino H, Yamamura Y, Bonifati V, Shinotoh H, Asahina M, Kobayashi S, Ng AR, Rosales RL, Hassin-Baer S, Shinar Y, Lu CS, Chang HC, Wu-Chou YH, Atac FB, Kobayashi T, Toda T, Mizuno Y, Hattori N.	PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations.	Neurology	63	1482-1485	2004
Kariya S, Hirano M, Nagai Y, Furiya Y, Fujikake N, Toda T, Ueno S.	Humanin attenuates apoptosis induced by DRPLA proteins with expanded polyglutamine stretches.	J Mol Neurosci		(in press)	
Kurahashi H, Taniguchi M, Meno C, Taniguchi Y, Takeda S, Horie M, Otani H, Toda T.	Basement membrane fragility underlies embryonic lethality in fukutin-null mice.	Neurobiol Dis		(in press)	
Hagiwara H, Ohsawa Y, Sasano S, Nishi M, Yasue A, Noji S, Sunada Y.	Skeletal muscle hyperplasia in the transgenic mice overexpressing the myostatin prodomain.	Neuromuscular Disorders	14	610	2004
Ohsawa Y, Hagiwara H, Sasano S, Nishi N, Yasue A, Noji S, Sunada Y.	Restoration of a myopathic phenotype of mutant caveolin-3 transgenic mice by crossing with mutant myostatin transgenic mice.	Neuromuscular Disorders	14	610	2004
Akasaka-Manyá, K., Manyá, H., Endo, T.	Mutations of the <i>POMT1</i> gene found in patients with Walker-Warburg syndrome lead to a defect of protein O-mannosylation.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	325	75-79	2004
Endo T.	Human genetic deficits in glycan formation.	<i>Proc. Japan Acad.</i>	80B	128-139	2004

研究成果の刊行に関する一覧表(4)

Endo T.	Structure, function and pathology of O-mannosyl glycans.	Glycoconjugate J.	21	3-7	2004
Ichimiya, T., Many, H., Ohmae, Y., Yoshida, H., Takahashi, K., Ueda, R., Endo, T., Nishihara, S.	The twisted-abdomen phenotype of <i>Drosophila POMT1</i> and <i>POMT2</i> mutants coincides with their heterophilic protein O-mannosyltransferase activity.	<i>J. Biol. Chem.</i> ,	279	42638-42647	2004
Many, H., Chiba, A., Yoshida, A., Wang, X., Chikuma, T., Hirabayashi, J., Many, H., Kasai, K., and Endo, T.	Demonstration of mammalian protein O-mannosyltransferase activity: Coexpression of POMT1 and POMT2 required for enzymatic activity.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	101	500-505	2004
Sasaki, T., Hirabayashi, J., Many, H., Kasai, K., and Endo, T.	Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor.	<i>Glycobiology</i>	14	357-363	2004
遠藤 五夫	O-マンノース型糖鎖合成酵素とその異常による筋ジストロフィー	<i>実験医学</i>	22	934-939	2004
Misaki K, Kikkawa S, and Terashima T	Reelin Expressing Neurons in the anterior commissure and corpus callosum of the rat.	Developmental Brain Research	148	89-96	2004
Inoue K, Terashima T, Nishikawa T, Takumi T	Fez1 is layer-specifically expressed in the adult mouse neocortex.	European Journal of Neuroscience	20	2909-2916	2004
Tadano M, Edamatsu H, Minamisawa S, Yokoyama U, Ishikawa Y, Suzuki N, Saito H, Wu D, Masago-Toda M, Yamawaki-Kataoka Y, Setsu T, Terashima T, Maeda S, Satoh T, and Kataoka T	Congenital semilunar valvulogenesis defect in mice deficient in phospholipase C epsilon	Molecular Cellular Biology		in press	
Katsuyama Y, Okada T, Matsumoto J, Ohtsuka Y, Terashima T, and Okamura Y	Early specification of ascidian larval motor neurons	Developmental Biology		in press	
斉藤 史明, 松村 喜一郎, Campbell, K.P.	神経系における dystroglycan の機能: conditional knockout mouse の解析から何がわかったか	蛋白質核酸酵素	49	2437-2444	2004