

図 1 フクチンの遺伝子構造はヒト、マウス、ゼブラフィッシュ間で保存される

次に決定したゼブラフィッシュ *fukutin* 塩基配列をもとに DIG 標識による whole mount *in situ* ハイブリダイゼーション法により、受精直後から幼魚期までの発現パターンを調べ、筋肉ならびに神経系に広範囲な発現を確認した (図 2)。

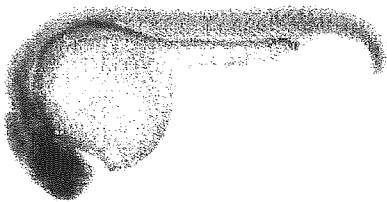


図 2 *fukutin* mRNA の発現パターン

さらにモルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチドの受精卵への注入により、*Fukutin* タンパク質の発現を抑制したところ、筋節および心臓形成に著明な異常を認めた (図 3)。現在、脳を中心に神経系の発生異常について解析している。

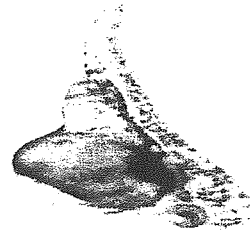


図 3 アンチセンスモルフォリノ注入による *fukutin* ノックダウン

D. 考察と展望

今回の研究により、*fukutin* 遺伝子は、哺乳動物のみならず広く脊椎動物において保存された構造と機能をもち、筋肉の発生、維持に必須の役割を果たすだけでなく、脳の発生においても脊椎動物に共通の基本的な役割を担っていることが予想される。今後は、体外発生という魚類の特性を生かし、脳発生過程における *Fukutin* およびジストログリカン複合体の働きについて詳細な検討を続ける。

E. 結論

fukutin 遺伝子は、哺乳動物のみならず広く脊椎動物において保存された構造と分布パターンをもつことより、筋肉の発生、維持に必須の役割を果たすだけでなく、脳の発生においても脊椎動物に共通の基本的な役割を担っていることが予想された。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katsuyama Y, Okada T, Matsumoto J, Ohtsuka Y, Terashima T, Okamura Y, Early specification of ascidian larval motor neurons, **Dev Biol.** 15;278(2):310-322 (2005).
- 2) 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, Kataoka T, Congenital Semilunar Valvulogenesis Defect in Mice Deficient in Phospholipase C{varepsilon}. **Mol Cell Biol.** 25(6):2191-2199 (2005).
- 3) Okuyama-Yamamoto A, Yamamoto T, Miki A, and Terashima T, Expressional changes of reelin in the mouse olfactory bulb after chemical lesion to the olfactory epithelium, **Eur J Neurosci.** 21(9):2586-92 (2005).
- 4) Arakawa T, Sekiya S, Kumaki K and Terashima T, Ramification pattern of the deep branch of the lateral plantar nerve in the human foot, **Ann Anat.** 187(3):287—296 (2005).
- 5) Hoshino M, Nakamura S, Mori K, Kawauchi T, Terao M, Nishimura YV, Fukuda A, Fuse T, Matsuo N, Sone M, Watanabe M, Bito H, Terashima T, Wright CV, Kawaguchi Y, Nakao K, Nabeshima YI. Ptf1a, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum, **Neuron** 47(2):201-213 (2005).
- 6) Takaoka Y, Setsu T, Misaki K, Yamauchi T,

Terashima T, Expression of reelin in the dorsal cochlear nucleus of the mouse, **Brain Res Dev Brain Res.**159(2):127-134 (2005).

- 7) Doi K, Nibu K, Ishida H, Okado H, Terashima T. Adenovirus-mediated gene transfer in olfactory epithelium and olfactory bulb: a long-term study. **Ann Otol Rhinol Laryngol.** 114(8):629-633 (2005).

2. 学会発表

1. Hoshino M, Nakamura S, Mori K, Kawauchi T, Terao M, Nishimura YV, Fukuda A, Fuse T, Matsuo N, Sone M, Watanabe M, Bito M, Terashima T, Wright CVE, Kawaguchi Y, Nakao K, Nabeshima Y. PTF1A, A BHLH transcriptiona gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum. 35th Annual Meeting of Society of Neuroscience, November 12-16, 2005 (Washington DC, USA)
2. Fez2, which facilitates KLK6 serine protease, is essential for development of the mouse olfactory system. Watanabe Y, Inoue K, Okuyama-Yamamoto A, Nakatani J, Nibu K, Terashima T, Kondoh G, ; Takeda J, Takumi T. . 35th Annual Meeting of Society of Neuroscience, November 12-16, 2005 (Washington DC, USA)
3. *Shaking Rat Kawasaki* (SRK) における疑核の異所性分布—第1報—。平杉嘉平

太、馬場均、小池忍、廣田隆一、豊田健一郎、岡野博之、板東秀樹、西尾健志、大岡正人、久育男、薛富義、寺島俊雄。第17回日本喉頭科学会。2005年3月18日（名古屋）

4. Fez2 欠損マウスの嗅球細胞構築異常と嗅神経投射異常。奥山-山本綾子、渡辺康仁、井上浄、内匠透、寺島俊雄。第110回日本解剖学会総会。2005年3月29日～31日（富山）
5. 成体マウス疑核ニューロンはリーリンを発現する。薛富義、寺島俊雄。第110回日本解剖学会総会。2005年3月29日～31日（富山）
6. Reln と Dab1 の二重欠損マウスの形態学的観察。山本達朗、寺島俊雄。第110回日本解剖学会総会。2005年3月29日～31日（富山）
7. Spontaneous activity and spatial cognition in microencephalic rats with abnormal morphogenesis of the hippocampus or cerebellum induced by prenatal MAM injection. Sugioka, K., Setsu, T. and Terashima, T. 第28回日本神経科学大会。2005年7月26日～28日（横浜）
8. リーリンによって発現調節される新規遺伝子。馬場考輔、村岡大輔、勝山裕、寺島俊雄。第28回日本神経科学大会。2005年7月26日～28日（横浜）

G. 知的所有権の取得状況

該当無し

研究要旨

①Dystroglycan (DG) 複合体は細胞外基底膜と細胞内骨格を強固に架橋する分子機構である。本研究では β DG の細胞外ドメインを分解することにより DG 複合体を破壊する matrix metalloproteinase (MMP) 活性を解析した。精製した β DG ならびに β DG の細胞外ドメインの融合蛋白を RT4 細胞、培地、また各種の MMP とインキュベートし分解を見た。RT4 細胞、培地の zymography, RT-PCR を行い MMP の発現を解析した。RT4 細胞培地には β DG の細胞外ドメインを特異的に分解する MMP 活性が存在した、この活性は MMP-2 と 9 の特異的阻害剤で抑制された。 β DG の細胞外ドメインは MMP-2 と 9 により分解された。Zymography, RT-PCR により RT4 細胞による MMP-2 と 9 の産生が確認された。 β DG の細胞外ドメインが分解される過程には細胞から分泌された MMP-2 と 9 が関与すると考えられた。

② α dystroglycanopathy の病態を明らかにすることを目的として、同疾患のモデル動物であるフクチン欠損キメラマウスの末梢神経、神経筋接合部の解析を行った。同マウス末梢神経における α DG の laminin 結合能を解析し髄鞘形成不全の有無を形態学的に検討した。免疫蛍光抗体法により神経筋接合部の観察を行った。 α DG の laminin 結合能は著減しており神経根に有髄線維の著名な脱落を示す神経束が認められた。神経筋接合部は断片化した形態を示した。同様の末梢神経障害がヒトにおける α dystroglycanopathy おいても存在しているものと推測され今後これらの疾患における末梢神経の評価が必要であると考えられた。

A. 研究目的

①Dystroglycan (DG) 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 DG の細胞外ドメインを特異的に分解する matrix metalloproteinase (MMP) 活性を報告して来た。またこの MMP 活性が sarcoglycan 欠損症, Duchenne 型筋ジストロフィーで亢進していることを明らかにした。これらの成果に基づき、本研究では β DG の細胞外ドメインを分解することにより DG 複合体を介した細胞内外の架橋構造を破壊する MMP 活性を解析した。

②我々はこれまでの研究から DG 複合体は末梢神経に

おける髄鞘の形成、維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。近年、福山型筋ジストロフィーをはじめとする先天性筋ジストロフィーにおいて α DG の糖鎖異常が明らかとなっている。これらの疾患は α dystroglycanopathy と総称されているが、これまで同疾患における末梢神経障害について詳細に検討されたことは無い。我々は α dystroglycanopathy の末梢神経における病態を明らかにすることを目的として同疾患のモデル動物である fukutin 欠損キメラマウスの末梢神経、神経筋接合部の解析を行った。

B. 研究方法

①ラットシュワン細胞腫由来の RT4 細胞から β DG を精製した。また β DG の細胞内、細胞外ドメイン、その他の融合蛋白を作成した。これらを RT4 細胞とその培地、また各種の MMP とインキュベートし分解を見た。さらに RT4 細胞、培地の zymography, RT-PCR

を行いMMPの発現を解析した。

②糖鎖特異的抗体を用いて fukutin 欠損キメラマウスの末梢神経における α DGの糖鎖異常を検討するとともに laminin 結合能を、プロットオーバーレイ法、固相結合法を用いて解析した。さらに末梢神経における髄鞘形成不全の有無を光顕、電顕を用いて形態学的に検討し、免疫蛍光抗体法を用いて神経筋接合部の観察を行った。

C. 研究結果

①RT4細胞培地には β DGの細胞外ドメインの融合蛋白を特異的に分解するMMP活性が存在した、この活性はRT4細胞から精製した β DGも分解した。 β DGの細胞外ドメインの融合蛋白と精製した β DGのRT4細胞培地による分解はMMP-2、MMP-9の特異的阻害剤によって抑制された。 β DGの細胞外ドメインの融合蛋白と精製した β DGはMMP-2、MMP-9の活性型酵素により分解された。この分解活性においてMMP-2、MMP-9は相乗効果を示した。Zymography, RT-PCRによりRT4細胞によるMMP-2とMMP-9の産生が確認された。

②fukutin欠損キメラマウスの末梢神経において α DG糖鎖特異的抗体に対する免疫反応性は著しく減弱しており、 α DGのlaminin結合能も著減していた。光顕による観察では神経根に有髄線維の著明な脱落を示す神経束が認められ、同神経束は電顕により変性した無髄、有髄線維の集団と考えられた。また同マウスの神経筋接合部はコントロールと比較して不規則に断片化した形態を示した。

D. 考察

① β DGの細胞外ドメインが分解される過程には細胞から分泌されたMMP-2と9が関与する。この分解によりDGを介する細胞外基底膜と細胞膜の架橋構造が破綻することが予想されるため、これらの蛋白分解酵素を抑制することは筋ジストロフィーの治療法として応用し得ると考える。

②末梢神経における α DGとlamininとの結合は髄鞘形成と神経筋接合部の形態形成に重要な影響を及ぼしているものと考えられる。同様の病態はヒトにお

ける α dystroglycanopathyにおいても存在しているものと推測され、今後これらの疾患においても末梢神経障害の検討が必要であると考えられる。

E. 結論

①MMP-2と9による β DGの細胞外ドメインの分解によりDGを介する細胞外基底膜と細胞膜の架橋構造が破綻することが予想される。従ってこれらの蛋白分解酵素を抑制することが筋ジストロフィーの治療法として応用し得る可能性がある。

② α DGが末梢神経の髄鞘形成と神経筋接合部の形態形成に関与すると考えられる。同様の病態はヒトにおける α dystroglycanopathyにおいても存在しているものと推測され、今後これらの疾患においても末梢神経障害の検討が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumura, K., Zhong, D., Arai, K., Saito, F., Adachi, K., Kawai, H., Higuchi, I., Nishino, I. and Shimizu, T. (2005) Proteolysis of β -dystroglycan in muscular diseases. *Neuromusc. Disord.* 15, 336-341.

Saito, F., Blank, M., Schröder, J., Many, H., Shimizu, T., Campbell, K.P., Endo, T., Mizutani, M., Kröger, S. and Matsumura, K. (2005) Aberrant glycosylation of α -dystroglycan causes defective binding of laminin in the muscle of chicken muscular dystrophy. *F.E.B.S. Lett.* 579, 2359-2363.

2. 学会発表

Saito, F., Blank, M., Schröder, M., Many, H., Shimizu, T., Campbell, K., 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. 18th World Congress of Neurology, November 7, 2005, Sydney, Australia. 斉藤史明, 金川基, Kevin Campbell, 清水輝夫, 松

村喜一郎、ジストログリカンの機能ドメインに関する検討. 第46回日本神経学会総会, 平成17年5月25日, 鹿児島
新井謙, 鐘鎬, 斉藤史明, 大井博子, 清水輝夫, 西野一三, 松村喜一郎. 筋疾患における β dystroglycan の matrix metalloproteinase による分解. 第46回日

本神経学会総会, 平成17年5月25日, 鹿児島
Matsumura, K., Zhong, D., Saito, F., Arai, K., Nishino, I. and Shimizu, T. Proteolytic processing of dystroglycan in muscular diseases. 30th FEBS Congress and 9th IUBMB Congress, July 7, 2005, Budapest, Hungary.

Protein O-mannosyl transferase (POMT) 遺伝子の脳組織内発現の検討

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： 遺伝子産物の酵素活性発現に共発現が必要であることが示されている Walker-Warburg syndrome の原因遺伝子 *POMT1* および *POMT2* について、その脳組織内における発現分布をについて検討した。ラット *Pomt1* および *Pomt2* 遺伝子をクローニングし、脳組織について *in situ* hybridization により検討した。クローニングしたラット *Pomt1* および *Pomt2* は強制共発現により O-マンノース転移酵素活性を示し、これらは機能的な糖転移酵素遺伝子であることを確認した。*Pomt1* および *Pomt2* は共に灰白質の細胞に広範に発現を認め認めた。神経細胞には概ね発現が見られたが、小脳プルキンエ細胞と海馬の神経細胞では比較的強いシグナルを認めた。*Pomt1* および *Pomt2* の発現分布パターンはほぼ同様であり、これらは脳組織においても細胞レベルで共発現し O-マンノース型糖鎖修飾に関与していると考えられた。

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 Walker-Warburg syndrome (WWS) について、その原因として O-マンノース型糖鎖 Sia α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-2Man α 1-(Ser/Thr) 合成の上での第一段階の反応である Ser/Thr 残基へのマンノースの転移反応を触媒する protein O-mannosyl transferase (POMT) 1 および POMT 2 をコードする遺伝子の変異が報告されている。我々はこれまでに α -ジストログリカン (α DG) に O-マンノース型糖鎖修飾が存在すること、その O-マンノース型糖鎖がラミニンとの相互作用を有すること、元々酵母の protein O-mannosyl transferase の相同遺伝子としてクローニングされたヒト *POMT1* および *POMT2* の遺伝子産物が α DG に対して実際に糖転移活性を有すること、またこの2つの遺伝子は単独では糖転移活性を示さずその共発現によりはじめて酵素活性が発現されることを明らかにし、 α DG 糖鎖修飾異常が WWS の発症に重要な役割を果たしている可能性を示してきた。しかしながら組織においてこれら2つの遺伝子が実際に共発現しているのか、また α DG 以外の O-マンノース型糖鎖修飾異常と WWS との関わりについては明らかにされていない。後者の点に関しては α DG 以外の O-マンノース型糖鎖修飾を有する蛋白として中枢神経系のプロテオグリカンである neurocan および phosphacan が報告されており、ラットにおいてその中枢神経内における発現が *in situ* hybridization で既に検討されている。今回、*POMT1* および *POMT2* の組織における共発現とその分布、他の O-マンノース型糖蛋白質の WWS およびその関連病態における中枢神経形成異常への関与の可能性を検討するために、以下の研究を行った。

B. 研究方法

- ①. O-マンノース転移酵素活性の検討：既報告の GST- α DG 融合蛋白を基質とし、ラット *Pomt1* および *Pomt2* を強制発現させた哺乳類動物細胞の膜分画を酵素源として検討した。
- ②. *In situ* hybridization：ラット *Pomt1* (accession No. AF192388) の nucleotides 2415-2754 の領域および *Pomt2* (accession No. AB246667) の nucleotides 1902-2364 の領域を pGEM-3Z vector (Promega) にサブクローニングし、T7 および SP6 RNA ポリメラーゼを用いた *in vitro* transcription により DIG 標識 RNA プローブを作成した。コントロールとして同領域のセンスプローブを用いた。生後8週齢の Sprague-Dawley ラットを高濃度 CO₂ 下で屠殺後、直ちに脳組織を取り出し粉末状ドライアイス中で急速凍結し、その凍結切片をパラフォルムアルデヒド固定、定法に従いアセチル化の後、hybridization を行なった。洗浄・RNaseA による非結合プローブを分解除去した後、アルカリフォスファターゼ標識抗 DIG 抗体で結合したプローブを検出、反応産物を NBT/BCIP で可視化し観察した。
(倫理面への配慮) 該当事項無し

C. 研究結果

クローニングしたラット *Pomt1* および *Pomt2* は強制共発現により O-マンノース転移酵素活性を示し、これらは機能的な糖転移酵素遺伝子であることを確認した。

Pomt1 および *Pomt2* ともに灰白質の細胞に広範に発現を認め、その発現分布パターンはほぼ同様であった。神経細胞には概ね発現が見られたが、小脳プ

ルキンエ細胞と海馬の神経細胞に比較的強いシグナルを認めた。白質部分には *Pomt1* では若干のシグナルを認めるものの、*Pomt2* については有意なシグナルは検出されなかった。

D. 考察

Pomt1, *Pomt2* 共に成獣中枢神経組織においては主として神経細胞に広範に発現していると考えられる。その発現パターンがほぼ同様であることから、各細胞においてそれらが共発現し機能している可能性が高いと考えられる。

末梢神経系においては髄鞘の最外層部を構成する Schwann 細胞の細胞膜上に α DG が存在し、末梢神経より精製した α DG の修飾糖鎖解析より O-マンノース型の糖鎖の存在が示されている。このことから中枢神経系において髄鞘を構成するオリゴデンドログリア細胞に *Pomt* 遺伝子の強い発現を予想したが、今回の検討では白質部分には *Pomt1* では若干のシグナルが検出されるものの、*Pomt2* では有意なシグナルが検出されなかった。このことに対する説明としては、一つには少なくとも成獣では髄鞘表面の O-マンノース型糖蛋白の代謝回転が少なくオリゴデンドログリア細胞での発現は神経細胞に比べるとあっても極めて低いという可能性、あるいは成獣のオリゴデンドログリア細胞は *Pomt1* と *Pomt2* ではない他の *Pomt* 遺伝子のセットを用いている可能性も考えられる。一方ノーザンブロットによる解析ではグリオーマ系 C 6 培養細胞での *Pomt1* の強い発現を認めており（未発表データ）、増殖過程あるいは腫瘍化というような病的状態においては、グリア系細胞においても強く発現していると考えられる。

α DG 以外の O-マンノース型糖鎖を有する分子として中枢神経系のプロテオグリカンである neurocan および phosphacan が報告されている。これらの分子においては O-マンノース型糖鎖は脳の発達に伴ってその割合が増加することが示されており、脳の発達に対する O-マンノース型糖鎖の関与が示唆されている。現在我々が確立している哺乳類 O-マンノース転移酵素の酵素活性測定系においてこれらのプロテオグリカンが *Pomt1* および *Pomt2* の基質となるかについては今後の重要な検討課題の一つであるが、これまでに報告されているこれらのプロテオグリカン遺伝子の脳組織内発現分布は、今回認めた *Pomt1* および *Pomt2* のそれと類似しており、その基質となっている可能性はあるものと考えられる。

WWS およびその類縁疾患における中枢神経組織形成異常の機序の解明には、今後中枢神経系に存在する *Pomt1* および *Pomt2* の基質となる O-マンノース型

糖蛋白の検索とその生理的意義の解明が重要であると考えられる。

E. 結論

Pomt1 および *Pomt2* は中枢神経組織において細胞レベルで共発現し O-マンノース型糖鎖修飾に関与していると考えられる。

F. 研究発表

（論文作成中）

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., Many H.	<i>O</i> -Mannosylation in Mammalian Cells.	Brockhauseb I.	Protocol for Methods in Molecular Biology.	Humana Press	New Jersey	in press	
Endo T.	<i>O</i> -Mannosylation		Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Bioinformatics.	John Wiley & Sons	West Sussex, UK	2005	
遠藤玉夫、萬谷博	筋ジストロフィー	谷口直之 他	糖鎖科学の新展開	NTS inc.	東京	2005	159-165
萬谷博、遠藤玉夫	<i>O</i> 結合マンノース β 1,2- <i>N</i> アセチルグルコサミン転移酵素 (POMGnT1)		生体の科学56(5)	医学書院	東京	2005	380-381

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
Matsumura, K., Zhong, D., Arai, K., Saito, F., Adachi, K., Kawai, H., Higuchi, I., Nishino, I. Shimizu, T.	Proteolysis of β -dystroglycan in muscular diseases.	Neuromusc. Disord.	15	336-341	2005
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.	F. E. B. S. Lett.	579	2359-2363	2005
Ohsawa Y., Kurokawa K., Sonoo M., Yamada H., Hemmi S., Iwatsuki K., Hagiwara H., Murakami T., Shirabe T., Shimizu T., Sunada Y.	Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients.	Neurology	65	459-462	2005
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	25	165-169	2005
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	19	208-217	2005
Chiyanobu T, Sasaki J, Nagai Y, Takeda S, Funakoshi H, Nakamura T, Sugimoto T, Toda T.	Effects of fukutin deficiency in the developing mouse brain.	Neuromuscul Disord	15	416-426	2005
Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Toda T, Mizuno Y,	Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism.	Neurology	64	1955-1957	2005
Sasaki N, Many H, Okubo R, Kobayashi K, Ishida H, Toda T, Endo T, Nishihara S.	b4GalT-II is a key regulator of glycosylation of the proteins involved in neuronal development.	Biochem Biophys Res Commun	333	131-137	2005
Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, Kano H, Yamaguchi M, Toda T.	Alternative splicing regulates the transcriptional activity of Drosophila heat shock transcription factor in response to heat/cold stress.	FEBS Lett	579	3842-3848	2005
Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, Kobayashi K, Yokota T, Amino T, Owada K, Fujigasaki H, Sakamoto M, Tomimitsu H, Takashima M, Kumagai J, Noguchi Y, Kawashima Y, Ohkoshi N, Ishida G, Gomyoda M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito Y, Murayama S, Yamanouchi H, Mizutani T, Kondo I, Toda T,	An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a novel protein with spectrin repeat and rho Guanine-nucleotide exchange-factor domains.	Am J Hum Genet	77	280-296	2005
Watanabe M, Kobayashi K, Jin F, Park KS, Yamada T, Tokunaga K, Toda T.	Founder SVA retrotransposon insertion in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and its origin in Japanese and Northeast Asian populations.	Am J Med Genet	138	344-348	2005

研究成果の刊行に関する一覧表(3)

Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima K, Izumiya-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S.	Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy.	J Neuropath Exp Neurol	64	1118-1126	2005
Kano H, Kurosawa K, Horii E, Ikegawa S, Yoshikawa H, Kurahashi H, Toda T.	Genomic rearrangement at 10q24 in non-syndromic split-hand/split-foot malformation.	Hum Genet	118	477-483	2005
Kariya S, Hirano M, Uesato S, Nagai Y, Nagaoka Y, Furiya Y, Asai H, Fujikake N, Toda T, Ueno S.	Cytoprotective effect of novel histone deacetylase inhibitors against polyglutamine toxicity.	Neurosci Lett	392	213-215	2006
Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K, Kuroda R, Tomiyama H, Mizoguchi K, Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J, Mizuno Y, Hattori N.	Clinical heterogeneity of α -synuclein gene duplication in Parkinson's disease.	Ann Neurol		(in press)	
Tomiyama H, Li Y, Funayama M, Hasegawa K, Yoshino H, Kubo S, Sato K, Hattori T, Lu CS, Inzelberg R, Djaldetti R, Melamed E, Amouri R, Gouider-Khouja N, Hentati F, Hatano Y, Wang M, Imamichi Y, Mizoguchi K, Miyajima H, Obata F, Toda T, Farrer MJ, Mizuno Y, Hattori N.	Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries.	Mov Disord		(in press)	
Toda T, Chiyonobu T, Xiong H, Tachikawa M, Kobayashi K, Many H, Takeda S, Taniguchi M, Kurahashi H, Endo T.	Fukutin and α -dystroglycanopathies.	Acta Myologica		(in press)	
Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Sese J, Okinaga T, Tsukahara T, Guicheney P, Ozono K, Nishino I, Morishita S, Toda T.	Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy; is congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease?	Biochem Biophys Res Commun		(in press)	
Endo T.	Aberrant glycosylation of α -dystroglycan and congenital muscular dystrophies.	Acta Myologica		(in press)	
Katsuyama Y, Okada T, Matsumoto J, Ohtsuka Y, Terashima T, Okamura Y.	Early specification of ascidian larval motor neurons.	Dev Biol	278	310-322	2005
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, Kataoka T.	Congenital Semilunar Valvulogenesis Defect in Mice Deficient in Phospholipase C(varepsilon).	Mol Cell Biol	25	2191-2199	2005
Okuyama-Yamamoto A, Yamamoto T, Miki A, Terashima T.	Expressional changes of reelin in the mouse olfactory bulb after chemical lesion to the olfactory epithelium.	Eur J Neurosci	21	2586-2592	2005

研究成果の刊行に関する一覧表(4)

Arakawa T, Sekiya S, Kumaki K, Terashima T.	Ramification pattern of the deep branch of the lateral plantar nerve in the human foot.	Ann Anat	187	287-296	2005
Hoshino M, Nakamura S, Mori K, Kawauchi T, Terao M, Nishimura YV, Fukuda A, Fuse I, Matsuo N, Sone M, Watanabe M, Bito H, Terashima T, Wright CV, Kawaguchi Y, Nakao K, Nabeshima YI.	Ptfla, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum.	Neuron	47	201-213	2005
Takaoka Y, Setsu T, Misaki K, Yamauchi T, Terashima T.	Expression of reelin in the dorsal cochlear nucleus of the mouse.	Brain Res Dev Brain Res	159	127-134	2005
Doi K, Nibu K, Ishida H, Okado H, Terashima T.	Adenovirus-mediated gene transfer in olfactory epithelium and olfactory bulb: a long-term study.	Ann Otol Rhinol Laryngol	114	629-633	2005