

ES細胞を用いた方法では、まずマウスES細胞にSOD1-siRNA発現断片を導入し、クローンを選択した。高率にSOD1タンパクの発現を抑制したクローンからキメラマウスを作製しF1マウスを得た。

2)TgMの解析

尾から抽出したゲノムDNAからPCR法でトランスジーンを確認した。また、尾からタンパク質を抽出し、ウェスタンブロッティング法でSOD1タンパクを検出した。

作製されたTgMおよびコントロールとなるマウスから各種臓器を採取し、ウェスタンブロッティングやノーザンブロッティングを行い検討した。

3)加齢および世代によるsiRNA効果の変化

同一個体の1ヶ月齢、5ヶ月齢におけるSOD1タンパクの変化を検討した。またF1、F3間のSOD1タンパクの変化を検討した。

4) SOD1-siRNA TgMとG93A SOD1 TgMの掛け合わせ

SOD1-siRNA TgMと家族性ALSのモデル動物であるG93A SOD1 TgM4)を体外受精させF1マウスを得た。F1マウスの尾からタンパク質を抽出し、ウェスタンブロッティング法でG93A SOD1タンパクを検出した。

G93A SOD1 TgMとダブルTgMで歩行障害が始まるまでの期間および生存期間を検討した。

結果

1) SOD1-siRNA TgMの作製

受精卵へのマイクロインジェクション法2)ではマウスのゲノムにSOD1-siRNA

トランスジーンを組み込みは確認できたが、SOD1タンパクの発現は抑制できなかった。

一方、ES細胞を用いた方法3)では、高率にSOD1タンパクの発現を抑制したクローンが得られた。このクローンをマイクロインジェクションして作製したキメラマウスから生まれたF1マウスにおいて、SOD1-siRNAトランスジーンを組み込みが確認され、SOD1タンパクの発現が抑制された。

2)TgMの解析

作製されたSOD1-siRNA TgMでは軽度の体重低下とメスの不妊がみられたが、重篤な表現型の異常はなかった。全身性にSOD1タンパクの発現が抑制されており、脊髄や脳では85-90%の抑制率であった。ノーザンブロッティング法では脳におけるsiRNAの発現とSOD1 mRNAの発現抑制が確認された。

3) 加齢および世代によるsiRNA効果の変化

検討した月齢および世代の範囲内ではsiRNAの有意な効果の減弱はみられなかった。

4) SOD1-siRNA TgMとG93A SOD1 TgMの掛け合わせ

SOD1-siRNAトランスジーンとG93A SOD1トランスジーンを有するダブルTgMが得られた。このダブルTgMではG93A SOD1タンパクおよびマウス内因性SOD1タンパクの発現抑制が認められた。

G93A SOD1 TgMは136日齢までに23匹全例発症、157日齢までに全例死亡しているのに対し、ダブルTgMは280日齢以降に発症し、罹病期間を2倍以上に著明

に延長した 5)。

考察

本研究の siRNA は正常アリル、変異アリルともに発現が抑制されるようデザインされている。変異遺伝子のみを選択的に抑制する siRNA が望ましいが、すでに報告されている SOD1 ノックアウトマウスは軸索損傷後の神経細胞の脆弱性、難聴、メスの不妊以外に重篤な異常がみられないため、正常 SOD1 の発現が低下しても治療方法として大きな問題はないと考えた。

また本研究の SOD1-siRNA では変異 SOD1 遺伝子の発現を完全に抑制することはできないが、G93A SOD1 TgM では変異遺伝子のコピー数と生存期間に逆相関があることが示されており 6)、変異 SOD1 タンパクの発現量を減らすことさえできれば、発症の予防ないし進行の抑制が期待できる。実際、SOD1-siRNA TgM と G93A SOD1 TgM の掛け合わせ実験では、ダブル TgM における G93A SOD1 タンパクの高度な発現抑制に成功し、ALS 発症と罹病期間を著明に延長した。この治療効果は今日まで報告された多くの G93A SOD1 TgM の治療実験のなかで最良の結果であり、画期的な成果と考えられる。本研究により siRNA が ALS の強力な治療法となる可能性が示されたが、今後は siRNA をいかに生体内にデリバリーするかが問題である。

まとめ

- 1)ES 細胞レベルで遺伝子導入することにより、SOD1 mRNA に対する siRNA を過剰に発現した トランスジェニックマウスが作製できた。
- 2)この siRNA により全身性に内因性のマウス SOD1 タンパクの発現が抑制された。

3)G93A SOD1 TgM に SOD1-siRNA TgM を掛け合わせるにより、G93A 変異 SOD1 タンパクを高率に抑制でき、ALS の発症と罹病期間を著明に延長することができた。

文献

- 1)Elbashir, S.M., et al. :Nature 411, 494-498, 2001.
- 2)Hasuwa,H., et al. : FEBS Letter 532, 227-230, 2002.
- 3)Carmell, M.A., et al.: Nat. Struct. Biol. 10, 91-92, 2003.
- 4) Gurney, M.E.,et al.: Science 264, 1772-1775, 1994.
- 5) Saito, Y., et al.: J.Biol. Chem. 280, 42826-42830, 2005.
- 6)Guillermo, M.A.,et al.: Mol. Brain Res. 130,7-15, 2004.

IV.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

祖父江 元 (名古屋大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Katsuno M, Adachi H, Waza M, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Doyu M, Sobue G	Pathogenesis, animal models and therapeutics in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	Exp Neurol		in press	2006
Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G	Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: A pathogenic marker.	Ann Neurol	59	520-526	2006
Matsumoto A, Okada Y, Nakamichi M, Nakamura M, Toyama Y, Sobue G, Nagai M, Aoki M, Itoyama Y, Okano H	Disease progression of human SOD1 (G93A) transgenic ALS model rats.	J Neurosci Res	83	119-133	2006
Kawahara Y, Sun H, Ito K, Hideyama T, Aoki M, Sobue G, Tsuji S, Kwak S	Underediting of GluR2 mRNA, a neuronal death inducing molecular change in sporadic ALS, does not occur in motor neurons in ALS1 or SBMA.	Neurosci Res	54	11-4	2006
Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G	Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease.	Proc Natl Acad Sci USA	102	16801-16806	2005
Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Tanaka F, Inukai A, Doyu M, Sobue G	17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration.	Nature Med	11	1088-1095	2005
Jiang YM, Yamamoto M, Kobayashi Y, Yoshihara T, Liang Y, Terao S, Takeuchi H, Ishigaki S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Tanaka F, Doyu M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G	Gene expression profile of motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Ann Neurol	57	236-251	2005

Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Tanaka F, Doyu M, Inukai A, Yoshida M, Hashizume Y, <u>Sobue G</u>	Widespread nuclear and cytoplasmic mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy.	Brain	128	659-670	2005
Sone J, Hishikawa N, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Nagamatsu M, Yamamoto M, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Imamura H, Yamada E, <u>Sobue G</u>	Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease showing motor-sensory and autonomic neuropathy.	Neurology	65	1538-1543	2005
Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, <u>Sobue G</u>	The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy.	Brain	128	2518-2534	2005
Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, Tanaka F, Katsuno M, Mori K, Koike H, Hattori N, Arimura K, Nakagawa M, Yoshikawa H, Hayasaka K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Nakazato M, Nakashima K, Kira J, Kaji R, Oka N, <u>Sobue G</u>	Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP.	Neurology	64	1471-1475	2005
Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, <u>Sobue G</u>	Thiamine-deficiency neuropathy in Japan.	Res Adv in Neurology	2	45-55	2005
Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, Watanabe H, Ito H, Kobayashi R, Hamada K, <u>Sobue G</u>	Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	76	947-952	2005
Iwasaki Y, Sawada K, Aiba I, Mukai E, Yoshida M, Hashizume Y, <u>Sobue G</u>	Widespread active inflammatory lesions in a case of HTLV-I-associated myelopathy lasting 29 years.	Acta Neuropathol	108	546-551	2005

Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, Ito H, Hattori N, Umehara F, Arimura K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Kaji R, Hayasaka K, Nakagawa M, Sakoda S, Masumura K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Kira J, Nakashima K, Oka N, <u>Sobue G</u>	Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	76	1109-1114	2005
Yamada S, Mori K, Matsuo K, Inukai A, Kawagashira Y, <u>Sobue G</u>	Interferon alfa treatment for Sjögren syndrome associated neuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	76	576-578	2005

糸山 泰人 (東北大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Matsumoto A, Okada Y, Nakamichi M, Nakamura M, Toyama Y, Sobue G, Nagai M, Aoki M, <u>Itoyama Y</u> , Okano H	Disease progression of human SOD1 (G93A) transgenic ALS model rats	J Neurosci Res	83	119-133	2006
Aoki M, Kato S, Nagai M, <u>Itoyama Y</u>	Development of a rat model of amyotrophic lateral sclerosis expressing a human SOD1 transgene	Neuropathology	25	365-370	2005
Ikeda K, Aoki M, Kawazoe Y, Sakamoto T, Hayashi Y, Ishigaki A, Nagai M, Kamii R, Kato S, <u>Itoyama Y</u> , Watabe K	Motoneuron degeneration after facial nerve avulsion is exacerbated in pre-symptomatic transgenic rats expressing mutant human Cu/Zn superoxide dismutase	J Neurosci Res	82	63-70	2005

岡野 栄之 (慶應義塾大学生理学)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Iijima T., Imai T., Kimura Y., Bernstein A., Okano HJ., Yuzaki M., <u>Okano H.</u>	Hzf protein regulates dendritic localization and BDNF-induced translation of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor mRNA.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	10282	17190-17195	2005

Yamamoto S., Yoshino I., Shimazaki T., Murohashi M., Lax I., <u>Okano H.</u> , Shibuya M., Sclegginger J., Gotoh N.	Essential role of Shp2-binding sites on FRS2{alpha} for corticogenesis and for FGF2-dependent proliferation of neural progenitor cells.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	102	15983-15988	2005
Ikegami T., Nakamura M., Yamane J., Katoh H., Okada S., Iwanami A., Watanabe W., Ishii K., Kato F., Fujita H., Takahashi T., Toyama Y., <u>Okano H.</u>	Chondroitinase ABC combined with neural stem/progenitor cell transplantation enhances their migration and axonal regeneration after rat spinal cord injury.	Eur. J. Neurosci.	22	3036-3046	2005
Tomita Y., Wakamatsu Y., Shibuya I., Matsumura K., Kawaguchi H., Hisaka Y., Matsuzaki Y., Osumi N., Ogawa S., <u>Okano H.</u> , Fukuda K	Cardiac neural crest cells as dormant multipotent stem cells, identified as side population cells.	J. Cell Biol.	170	1135-1146	2005
Kohyama J., Tokunaga A., Fujita Y., Miyoshi H., Nagai T., Miyawaki A., Nakao K., Mastuzaki Y., <u>Okano H.</u>	Visualization of spatio-temporal activation of Notch signaling: live monitoring and significance in neural development.	Dev. Biol.	286	311-325	2005
Nakamura M., <u>Okano H.</u> , Toyama Y., Dai HN., Bregman BS	Transplantation of embryonic spinal cord-derived neural stem cells support growth of suprapinal projections and functional recovery after spinal cord injury in neonate rat.	J. Neurosci. Res.	81	457-468	2005
Hishikawa K., Miura S., Nakanishi A., Shibata K., Matsuzaki Y., Marumo T., Hayashi M., Nakaki T., <u>Okano H.</u> , Fujita T	Musculin/MyoR is Expressed in Kidney Side Population Cells and Can Regulate Their Function.	J. Cell Biol.	169	921-928	2005
Sasaki E., Hanazawa K., Kurita R., Akatsuka A., Yoshizaki T., Ishii H., Tanioka Y., Ohnishi Y., Suemizu H., Sugawara A., Tamaoki N., Izawa K., Nakazaki Y., Hamada H., Suemori H., Nakatsuji N., <u>Okano H.</u> , Tani K	Establishment of Novel Embryonic Stem Cell Lines Derived from the Common Marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>).	Stem Cells	23	1304-1313	2005

Yuasa S., Itabashi Y., Koshimizu U., Tanaka T., Sugimura K., Fukami S., Itabashi Y., Hattori F., Shimazaki T., Ogawa S., Okano H., Fukuda K	Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells.	Nature Biotech	23	607-611	2005
Akamatsu W., Fujiwara H., Mitsuhashi T., Yano M., Shibata S., Hayakawa Y., Okano HJ., Sakakibara S., Takano H., Takano T., Takahashi T., Noda T., Okano H	The RNA-binding protein HuD regulates neuronal cell identity and maturation.	Proc.Natl.Acad.Sci. USA	102	4625-4630	2005

郭 伸 (東京大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Sun H, Kawahara Y, Ito K, Kanazawa I, Kwak S	Expression profile of AMPA receptor subunit mRNA in single adult rat brain and spinal cord neurons in situ.	Neurosci Res	52	228-234	2005
Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, Yoshida M, Abe O, Ugawa Y, Masumoto T, Mori H, Hayashi N, Kabasawa H, Kwak S, Takahashi S, Tsuji S, Ohtomo K	Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Radiat Med	23	195-9	2005
Kawahara Y, Ito K, Ito M, Tsuji S, Kwak S	Novel splice variants of human ADAR2 mRNA: skipping of the exon encoding the dsRNA-binding domains, and multiple C-terminal splice sites.	Gene	363	193-201	2005
Kawahara Y, Sun H, Ito K, Hideyama T, Aoki M, Sobue G, Tsuji S, Kwak S	Underediting of GluR2 mRNA, a neuronal death-causing molecular change in sporadic ALS, does not occur in motor neurons in SBMA patients or SOD1 transgenic rats.	Neurosci Res	54	11-15	2006
Kwak S, Kawahara Y	Deficient RNA editing of GluR2 and neuronal death in ALS	J Mol Med	83	110-120	2005

Kawahara Y, Kwak S	Excitotoxicity and ALS: what is unique about the AMPA receptors expressed on spinal motor neurons?	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord	6	131-144	2005
郭 伸	筋萎縮性側索硬化症	今日の治療指針 2005年版 (医学書院)		652-653	2005
日出山拓人、郭 伸	筋萎縮性側索硬化症	内科疾患診療マニュアル (中外医学社)		1012-1017	2005
西本祥仁、日出山拓人、郭 伸	グルタミン酸受容体、イオノトロピック、AMPA 2 (GRIA2)	生体の科学	56	424-245	2005
日出山拓人、河原行郎、郭 伸	筋萎縮性側索硬化症の研究の進歩	医学の歩み	212	937-944	2005
日出山拓人、河原行郎、郭 伸	筋萎縮性側索硬化症の分子病理 ～病態と治療～	最新医学	60	1072-1080	2005
日出山拓人、河原行郎、郭 伸	ALSの分子生物学	Current Insights in Neurological Science	13(2)	2-3	2005
日出山拓人、河原行郎、郭 伸	ALSとAMPA受容体	脳神経	57	585-598	2005
西本祥仁、日出山拓人、河原行郎、郭 伸	ALSにおける分子生物学的変化--GluR2 RNA編集率の低下--、	医学の歩み	215	683-687	2005
日出山拓人、郭 伸	ALS治療に向けての最新トピックス	Medical Briefs in Brain & Nerve	14 (2)	5	2005

高橋 良輔 (京都大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Kim Y-J, Nakatomi R, Akagi T, Hashikawa T, Takahashi R.	Unsaturated fatty acids induce Cytotoxic aggregate formation of amyotrophic lateral sclerosis-linked Superoxide dismutase 1 mutants.	Journal of Biological Chemistry	280 (22)	21515-21521	2005
Yang Y, Gehrke S, Haque ME, Imai Y, Kosek J, Yang L, Beal MF, Nishimura I, Wakamatsu K, Ito S, Takahashi R, Lu B.	Inactivation of Drosophila DJ-1 leads to impairments of oxidative stress response and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling.	Proc Natl Acad Sci U S A.	102 (38)	13670-13675	2005

Urushitani M, Sik A, Sakurai T, Nukina N, <u>Takahashi R</u> , Julien JP.	Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis.	Nat Neurosci	9(1)	108-118	2006
Rezgaoui M, Susens U, Ignatov A, Gelderblom M, Glassmeier G, Franke I, Urny J, Imai Y, <u>Takahashi R</u> , Schaller HC.	The neuropeptide head activator is a high-affinity ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR37.	J Cell Sci.	119(3)	542-549	2006
金 然正、 <u>高橋良輔</u>	コンフォメーション病のしくみ	BIO Clinica	20(7)	80-84	2005
<u>高橋良輔</u>	パーキンソン病の分子生物学	脳神経外科速報	15(5)	445-452	2005
<u>高橋良輔</u>	アポトーシス研究の現状と今後の展望	呼吸と循環	54(1)	7-11	2005
王 華芹、 <u>高橋良輔</u>	家族性PDから孤発性PDの病態解明にむけて—Parkin不活性化による神経変性の分子機構	Annual Review 神経		1-8	2006

田中 啓二（東京都臨床医学総合研究所）

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Sato, S., Chiba, T., Sakata, E., Kato, K., Mizuno, Y., Hattori, N, and <u>Tanaka, K.</u>	14-3-3 η is a novel regulator of parkin ubiquitin-ligase.	EMBO J.	25	211-221	2006
Matsuda, N., Kitami, T., Suzuki, T., Mizuno, Y., Hattori, N., and Keiji <u>Tanaka, K.</u>	Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyzes multiple mono-ubiquitylation in vitro.	J. Biol. Chem.		in press	
Matsuda, N., Azuma, K., Saijo, M., Iemura, S-I., Hioki, Y., Natsume, T., Chiba, T., Tanaka, K. and <u>Tanaka, K.</u>	DDB2, the xeroderma pigmentosum group E gene product, is directly ubiquitylated by Cullin 4A-based ubiquitin ligase complex.	DNA Repair	4	537-545	2005
Yoshida, Y., Fukiya, K., Adachi, E., Iwai, K., <u>Tanaka, K.</u>	Glycoprotein-specific ubiquitin-ligases recognize N-glycans in unfolded substrates.	EMBO Rep.	6	239-244	2005

Jana NR, Dikshit P, Goswami A, Kotliarova S, Murata S, <u>Tanaka K</u> , and Nukina N.	Co-chaperone CHIP associates with expanded polyglutamine protein and promotes their degradation by proteasomes.	J Biol Chem.	280	11635-11640	2005
Sugasawa, K., Okuda, Y., Saijo, M., Nishi, R., Matsuda, N., Chu, G., Mori, T., Iwai, S., Tanaka, K., <u>Tanaka, K.</u> , and Hanaoka, F.	UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex.	Cell	121	387-400	2005
Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Murata, S., Tanida, I., Ezaki, E., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Uchiyama, Y., Kominami, E., <u>Tanaka, K.</u> , and Chiba, T.	Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice.	J. Cell Biol.	169	425-434	2005
Sahara N, Murayama M, Mizoroki T, Urushitani M, Imai Y, Takahashi R, Murata S, <u>Tanaka K</u> , and Takashima A.	In vivo evidence of CHIP up-regulation attenuating tau aggregation.	J Neurochem.	94	1254-1263	2005
Hirano, Y., Hendil, K.B., Yashiroda, H., Iemura, S., Nagane, R., Hioki, Y., Natsume, T., <u>Tanaka, K.</u> , and Murata, S.	A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes.	Nature	437	1381-1385	2005
Kumanomidou, T., Mizushima, T., Komatsu, M., Suzuki, A., Tanida, I., Sou, Y., Ueno, T., Kominami, E., <u>Tanaka, K.</u> , and Yamane, T.	The Crystal Structure of Human Atg4b, a Processing and Deconjugating Enzyme for Autophagosome-forming Modifiers.	J. Mol. Biol.	355	605-872	2005

中野 今治 (自治医科大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Yamazaki M, Esumi E, Nakano I	Is motoneuronal cell death in amyotrophic lateral sclerosis apoptosis?	Neuropathology	25	381-387	2005
Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima T, Izumiyama-Shimomura N, Toda T, <u>Nakano I</u> , Hasegawa M, Murayama S	Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy.	J Neuropathol Exp Neurol	64-	1118-1126	2005

Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J, Kawamura M, Yoshida M, Hashizume Y, Nakano I	Argyrophilic grain disease presenting with frontotemporal dementia: A neuropsychological and pathological study of an autopsied case with presenile onset.	Neuropathology	25	165-170	2005
中野今治	運動ニューロン疾患を伴う痴呆症 歴史・疾患概念・分類	CLINICAL NEUROSCIENCE	23	305-308	2005
中野今治	萎縮性側索硬化症の遺伝子治療実験	BIO Clinica	20	1310-1315	2005

船越 洋 (大阪大学分子組織再生)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Zhao MZ, Nonoguchi N, Ikeda N, Watanabe T, Furutama D, Miyazawa D, <u>Funakoshi H</u> , Kajimoto Y, Nakamura T, Dezawa M, Shibata MA, Otsuki Y, Coffin RS, Liu WD, Kuroiwa T, Miyatake SI.	Novel therapeutic strategy for stroke in rats by bone marrow stromal cells and ex vivo HGF gene transfer with HSV-1 vector.	J Cereb Blood Flow Metab	18	1-13	2006
Ishihara N, Takagi N, Niimura M, Takagi K, Nakano M, Tanonaka K, <u>Funakoshi H</u> , Matsumoto K, Nakamura T, Takeo S.	Inhibition of apoptosis-inducing factor translocation is involved in protective effects of hepatocyte growth factor against excitotoxic cell death in cultured hippocampal neurons.	J Neurochem.	319 (4)	1277-1286	2005
Isogawa K, Akiyoshi J, Kodama K, Matsushita H, Tsutsumi T, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T.	Anxiolytic effect of hepatocyte growth factor infused into rat brain.	Neuropsychobiology	5 (1)	34-38	2005
Tanaka S, Tanaka J, Kawahara E, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T, Tachino K.	Expression of Hepatocyte Growth Factor in Rat Skeletal Muscle.	J Phys Ther Sci.	17	109-113	2005
Chiyonobu T, Sasaki J, Nagai Y, Takeda S, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T, Sugimoto T, Toda T.	Effects of fukutin deficiency in the developing mouse brain.	Neuromuscul Disord	15 (6)	416-426	2005
大谷若菜、船越 洋、中村敏一	肝細胞増殖因子(HGF)	日本臨床	63	116-122	2005

阿部 康二 (岡山大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Narai H, Nagano I, Ilieva H, Shiote M, Nagata T, Hayashi T, Shoji M, <u>Abe K.</u>	Prevention of spinal motor neuron death by insulin-like growth factor-1 associating with the signal transduction systems in SOD(G93A) transgenic mice.	Journal of the Neuroscience Research	82	452-7	2005
Ikeda M, Shoji M, Kawarai T, Kawarabayashi T, Matsubara E, Murakami T, Sasaki A, Tomidokoro Y, Ikarashi Y, Kuribara H, Ishiguro K, Hasegawa M, Yen SH, Davies P, Chishti M A, Harigaya Y, Okamoto K, <u>Abe K.</u> Carlson GA, St.George-Hyslop P, Westaway D.	Accumulation of Filamentous Tau in the Cerebral Cortex of Human Tau R406W Transgenic Mice.	The American Journal of Pathology	166(2)	521-31	2005
Shiote M, Nagano I, Ilieva H, Murakami T, Narai H, Ohta Y, Nagata T, Shoji M, <u>Abe K.</u>	Reduction of a vascular endothelial growth factor receptor, fetal liver kinase-1, by antisense oligonucleotides induces motor neuron death in rat spinal cord exposed to hypoxia.	Neuroscience	132(1)	175-82	2005
Nagano I, Ilieva H, Shiote M, Murakami T, Yokoyama M, Shoji M, <u>Abe K.</u>	Therapeutic benefit of intrathecal injection of insulin-like growth factor-1 in a mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Journal of the Neurological Sciences	235(1-2)	61-8	2005
Nagano I, Shiote M, Murakami T, Kamada H, Hamakawa Y, Matsubara E, Yokoyamaz M, Moritaz K, Shoji M, <u>Abe K.</u>	Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Neurological Research	27(7)	768-72	2005

加藤 信介（鳥取大学脳神経病理）

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Kato S, Kato M, Abe Y, Matsumura T, Nishino T, Aoki M, Itoyama Y, Asayama K, Awaya A, Hirano A, Ohama E	Redox system expression in the motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): immunohistochemical studies on sporadic ALS, superoxide dismutase 1 (SOD1)-mutated familial ALS, and SOD1-mutated ALS animal models.	Acta Neuropathol	110(2)	101-112	2005
Aoki M, Kato S, Nagai M, Itoyama Y	Development of a rat model of amyotrophic lateral sclerosis expressing a human SOD1 transgene.	Neuropathology	25 (4)	365-370	2005
Ikeda K, Aoki M, Kawazoe Y, Sakamoto T, Hayashi Y, Ishigaki A, Nagai M, Kamii R, Kato S, Itoyama Y, Watabe K	Motoneuron degeneration after facial nerve avulsion is exacerbated in pre-symptomatic transgenic rats expressing mutant human Cu/Zn superoxide dismutase.	J Neurosci Res	82 (1)	63-70	2005
Fukada M, Kato S, Miyoshi M, Yamaguchi K, Imoto T, Watanabe T	Systemic administration of lipopolysaccharide upregulates angiotensin II expression in rat renal tubules: immunohistochemical and ELISA studies.	Peptides	26 (11)	2215-2221	2005

加藤 丈夫（山形大学神経内科）

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Ren C-H, Wada M, Koyama S, Kimura H, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Kadoya T, Aoki M, Itoyama Y, Kato T	Neuroprotective effect of oxidized galectin-1 in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	Exp Neurol	194	203-211	2005
Kato T, Ren C-H, Wada M, Kawanami T	Galectin-1 as a potential therapeutic agent for amyotrophic lateral sclerosis.	Curr Drug Targets	6	407-418	2005

菊池 誠志 (北海道大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Tsuji S, <u>Kikuchi S</u> , Shinpo K, Tsahiro J, Kishimoto R, Yabe I, Sasaki H	Proteasome Inhibition Induces Selective Motor Neuron Death in Organotypic Slice Cultures	J Neurosci Res	82	443-451	2005
Tashiro K, <u>Kikuchi S</u> , Itoyama Y, Tokumaru Y, Sobue G, Mukai E, Akiguchi I, Nakashima K, Kira J, Hirayama K	Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord		in press	2005

佐古田 三郎 (大阪大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Sato T, Nakanishi T, Yamamoto Y, Andersen PM, Ogawa Y, Fukada K, Zhou Z, Aoike F, Sugai F, Nagano S, Hirata S, Ogawa M, Nakano R, Ohi T, Kato T, Nakagawa M, Hamasaki T, Shimizu A, <u>Sakoda S</u> .	Rapid disease progression correlates with instability of mutant SOD1 in familial ALS.	Neurology	65	1954-1957	2005

谷口 直之 (大阪大学生化学)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Fujiwara N., Miyamoto Y., Ogasahara K., Takahashi M., Ikegami T., Takamiya R., Suzuki K. and <u>Taniguchi N</u> .	Different Immunoreactivity against Monoclonal Antibodies between Wild-type and Mutant Copper/Zinc Superoxide Dismutase Linked to Amyotrophic Lateral Sclerosis.	J. Biol. Chem.	280	5061-5070	2005
Takamiya R., Takahashi M., Park Y.S. Tawara Y., Fujiwara N., Miyamoto Y., Gu J., Suzuki K. and <u>Taniguchi N</u> .	Overexpression of Mutated Cu,Zn-SOD in Neuroblastoma Cells Results in Cytoskeletal Change.	Am. J. Physiol. Cell Physiol.	288	C253-C259	2005

野本 明男 (東京大学微生物学)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Akiko Yanagiya, Qingmei Jia, Seii Ohka, Hitoshi Horie, <u>Akio Nomoto</u>	Blockade of poliovirus-induced cytopathic effect in neural cells by monoclonal antibody against poliovirus or human poliovirus receptor.	J. Virol.	79	1523-1532	2005

水澤 英洋 (東京医科歯科大学神経内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Saito Y, Yokota T, Mitani T, Anzai M, Miyagishi M, Taira K, <u>Mizusawa H</u>	Transgenic siRNA halted amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model.	J Biol Chem	280	42826-42830	2005
Hino T, Yokota T, Ito S, Nishina K, Kang Y-S, Mori S, Hori S, Kanda T, Terasaki T, Mizusawa H	In vivo delivery of small interfering RNA targeting brain capillary endothelial cells.	Biochem Biophys Res Com	34	263-267	2006
Kubodera T, Yokota T, Ishikawa K, <u>Mizusawa H</u>	New RNAi Strategy for Selective Suppression of Mutant Allele in Polyglutamine Disease.	Oligonucleotides	15	298-302	2005

V. 班会議プログラム

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「筋萎縮性側索硬化症の画期的診断・
治療法に関する研究」班

（課題番号 H17-難治-44）

平成17年度 班会議プログラム

日 時：平成18年1月20日(金) 9:30～16:00

場 所：全共連ビル 4階 中会議室

東京都千代田区平河町2-7-9

TEL 03-5215-9501

発表：口演20分（質疑・討論含む）

主任研究者 祖父江 元

（事務局） 〒466-8550

名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

TEL 052-744-2386 FAX 052-744-2393

E-mail: brain@med.nagoya-u.ac.jp

プログラム

9:30 主任研究者挨拶

9:35 厚生労働省疾病対策課御挨拶

9:40～11:00

セッション1 【ALSの病態解明Ⅰ】

座長：高橋 良輔(京都大学神経内科)

1. システイン残基を介した変異Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD1) の毒性発現機構の解析

○ながの 長野 せいいち 清一、渡邊 将平、佐古田三郎
大阪大学神経内科

2. ヒトCu/Zn-SODの安定性に関与するCys111

○ふじはら 藤原 のりこ 範子¹⁾、中堅三弥子²⁾、鈴木敬一郎¹⁾、谷口 直之²⁾
1) 兵庫医科大学学生化学
2) 大阪大学生化学

3. SOD1凝集体の軸索内移動

○たてのみなこ 館野美成子¹⁾、荒木 敏之¹⁾、高橋 良輔²⁾
1) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第5部
2) 京都大学神経内科

4. 家族性筋萎縮性側索硬化症の細胞モデルにおける分子シャペロンMrjが及ぼす変異型SOD1の可溶性変化

○こやま 小山 しんご 信吾、荒若 繁樹、加藤 丈夫
山形大学生命情報内科(第3内科)

11:00~12:00

セッション2 【ALSの病態解明Ⅱ】

座長：糸山 泰人(東北大学神経内科)

5. オートファジーの障害は神経変性疾患を誘導する

○田中^{たなか} 啓二^{けいじ}、小松 雅明

東京都臨床医学総合研究所

6. ALSにおけるRNA編集異常の検討

郭 伸^{ひろのぶ}¹⁾、○日出山拓人^{ひでやまとくひと}¹⁾、伊藤 杏子^{いとう あんこ}¹⁾、河原 行郎^{かわら ゆきろう}^{1), 2)}、
西本 祥仁^{にしほん しょうじん}^{1), 3)}、柿田 明美^{かきだ けいみ}⁴⁾、高橋 均^{たかはし ひろゆき}⁴⁾

1) 東京大学神経内科

2) Wistar Institute (現)

3) 慶應義塾大学大学院

4) 新潟大学脳研病理

7. レドックスシステムに立脚したALSストレスによる細胞死回避に関する基盤研究

○加藤 信介^{かとう しんすけ}¹⁾、加藤 雅子^{かとう まさこ}²⁾、青木 正志^{あおき まさし}³⁾、糸山 泰人^{いとう やすひと}³⁾、
西野 武士^{にしの ぶし}⁴⁾、平野 朝雄^{ひらの あさお}⁵⁾

1) 鳥取大学脳研脳神経病理

2) 鳥取大学病理部

3) 東北大学神経内科

4) 日本医科大学第一生化学

5) Montefiore Medical Center神経病理

12:00~13:00

*****昼食・班員会議*****