

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
Sone J, Niwa JI, Kawai K, Ishigaki S, Yamada SI, Adachi H, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, <u>Sobue G</u>	Dorfin ameliorates phenotypes in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis	J Neurosci Res	88	123-135	2010
Kato T, Emi M, Sato H, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Katagiri T, Tsuburaya K, Toyoshima I, Tanaka F, <u>Sobue G</u> , Matsubara K	Segmental copy-number gain within the region of isopentenyl diphosphate isomerase genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Biochem Biophys Res Commun	402	438-442	2010
Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Morita M, Nakano I, Kanai K, Ito S, Ishikawa K, Mizusawa H, Yamamoto T, Tsuji S, Hasegawa K, Shimohata T, Nishizawa M, Miyajima H, Kanda F, Watanabe Y, Nakashima K, Tsujino A, Yamashita T, Uchino M, Fujimoto Y, Tanaka F, <u>Sobue G</u> , Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group	Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Lancet Neurol	9	875-884	2010
Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Doi H, Kondo N, Mizoguchi H, Nitta A, Yamada K, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy	J Neurosci	30	5702-5712	2010
Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, <u>Sobue G</u>	Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study	Amyotroph Lateral Scler	12	59-69	2011
Katsuno M, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, <u>Sobue G</u>	Transforming growth factor-b signaling in motor neuron diseases	Curr Mol Med	11	48-56	2011
Banno H, Katsuno M, Suzuki K, <u>Sobue G</u>	Dutasteride for spinal and bulbar muscular atrophy	Lancet Neurol	10	113-115	2011
Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M, Kubo M, Kamatani N, Nakano I, <u>Sobue G</u> , Nakamura Y, Fan D, Ikegawa S	Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians	Neurobiol Aging	in press	in press	2011

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
Kaneko N, Marin O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, <u>Okano H</u> , Rubenstein JL and Sawamoto K	New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain	Neuron	67	213-223	2010
Kuwako K., Kakumoto K, Imai T, Igarashi M, Hamakubo T, Sakakibara S, Tessier-Lavigne M, Okano HJ, <u>Okano H</u>	Neural RNA-binding protein Musashi1 controls midline crossing of precerebellar neurons through post-transcriptional regulation of Robo3/Rig-1 expression	Neuron	67	407-421	2010

Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Nagoshi N, Kitamura K, Kumagai G, Mukaino M, Nishino M, Tomisato S, Higashi H, Ikeda E, Nagai T, Kohda K, Takahashi K, Okita K, Katoh H, Matsuzaki Y, Yuzaki M, Toyama Y, Nakamura M, Yamanaka S and Okano H	Therapeutic effect of the appropriately evaluated 'safe' iPS cells for spinal cord injury	Proc Natl Acad Sci USA	107	12704-12709	2010
Hirota Y, Meunier A, Huang S, Shimozawa T, Yamada O, Kida YS, Inoue M, Ito T, Kato H, Sakaguchi M, Sunabori T, Nakaya M, Nonaka S, Ogura T, Higuchi H, Okano H, Spassky N, Sawamoto K	Planar polarity of the multiciliated ependymal cells includes asymmetric location of basal bodies	Development	137	3037-3046	2010
Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, Sawamoto K.	Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum	Stem Cells	28	545-554	2010
Kanki H, Shimabukuro MK, Miyawaki A, Okano H	"Color Timer" mice: visualization of neuronal differentiation with fluorescent proteins.	Mol Brain	3	5	2011
Sawamoto K, Yuki Hirota Y, Alfaro-Cervello C, Soriano-Navarro M, He X, Hayakawa-Yano Y, Yamada M, Hikishima K, Tabata H, Iwanami A, Nakajima K, Toyama Y, Itoh T, Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Okano H	Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain	J Comp	519	690-713	2011
Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, Kanki H, Seshadri S, Robinson J, Murdoch H, Dunlop AJ, Kubo K, Furukori K, Huang B, Zeledon M, Hayashi-Takagi A, Okano H, Nakajima K, Houslay MD, Katsanis N, Sawa A	Phosphorylation of serine-710 in DISC1 activates a molecular switch from progenitor proliferation to neuronal migration in the developing cortex	Nature	In Press		

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
Aizawa H, Sawada J, Hideyama T, Yamashita T, Katayama T, Hasebe N, Kimura T, Yahara O, Kwak S	TDP-43 pathology in sporadic ALS occurs in motor neurons lacking RNA editing enzyme ADAR2	Acta Neuropathol	120	75-84	2010
Hideyama T, Yamashita T, Suzuki T, Tsuji S, Higuchi M, Seeburg PH, Takahashi R, Misawa H, Kwak S	Induced loss of ADAR2 engenders slow death of motor neurons from Q/R site-unedited GluR2	J Neurosci	30	11917-11925	2010
Hideyama T, Yamashita Y, Nishimoto Y, Suzuki T, Kwak S	Novel etiologic and therapeutic strategies for neurodegenerative diseases: RNA editing enzyme abnormality in sporadic amyotrophic lateral sclerosis	J Pharmacol Sci	113	9-13	2010
Kwak S, Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H	AMPA receptor-mediated neuronal death in sporadic ALS	Neuropathology	30	182-188	2010
Hida A, Kowa H, Iwata A, Tanaka M, Kwak S, Tsuji S	Aceruloplasminemia in a Japanese woman with a novel mutation of CP gene: Clinical presentations and analysis of genetic and molecular pathogenesis	J Neurol Sci	298	136-139	2010

Pan W, Kwak S, Lu Y, Fang Z, Zhu X, Yamamoto Y	Traditional Chinese medicine improves nocturnal activity with nighttime in Parkinson's disease	Sleep Med				in Press
--	--	-----------	--	--	--	----------

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
Hideyama T, Yamashita T, Suzuki T, Tsuji S, Higuchi M, Seeburg PH, Takahashi R, Misawa H, Kwak S.	Induced loss of ADAR2 engenders slow death of motor neurons from Q/R site-unedited GluR2	J Neurosci	30	11917-11925	2010
Murakami G, Inoue H, Tsukita K, Asai Y, Amagai Y, Aiba K, Shimogawa H, Uesugi M, Nakatsuji N, Takahashi R	Chemical library screening identifies a small molecule that downregulates SOD1 transcription for drugs to treat ALS	J Biomol Screen	In press	In press	2011

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
Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, Sou Y-S, Ueno I, Sakamoto A, Tong K. I, Kim M, Nishito Y, Iemura S, Natsume T, Ueno T, Kominami E, Motohashi H, Tanaka K, Yamamoto M.	The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1	Nat Cell Biol	12	213-223	2010
Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, Sou Y, Saiki S, Kawajiri S, Sato F, Kimura M., Komatsu M, Hattori N, Tanaka K.	PINK1 stabilized by depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy	J Cell Biol	189	211-221	2010
Okatsu K, Saisho K, Shimanuki M, Nakada K, Shitara H, Sou Y, Kimura M, Sato S, Hattori N, Komatsu M, Tanaka K, Matsuda N.	p62/SQSTM1 cooperates with Parkin for perinuclear clustering of depolarized mitochondria	Genes Cells	15	887-900	2010
Riley B.E, Kaiser S.E, Shaler T.A, Ng A.C.Y, Hara T, Hipp M.S, Lage K, Xavier R. J, Ryu K-Y, Taguchi K, Yamamoto M, Tanaka K, Mizushima N, Komatsu M, Kopito R.R.	Ubiquitin accumulation in autophagy-deficient mice is dependent on the Nrf2-mediated stress response pathway: a potential role for protein aggregation in autophagic substrate selection	J Cell Biol	191	537-552	2010
Matsuda N, Tanaka K.	Does impairment of the ubiquitin-proteasome system or the autophagy-lysosome pathway predispose individuals to neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease?	J Alzheimer's Dis	19	1-9	2010
Kimura Y, Tanaka K.	Regulatory mechanisms involved in the control of ubiquitin homeostasis	J Biochem	147	793-798	2010
Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sakata, S., Tanaka, K., Nakano, H., and Iwai, I.	Sharpin is a component of the NF- κ B activating linear ubiquitin chain assembly complex.	Nature	in press		2011

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
Hashimoto R, Tanaka Y, <u>Nakano I</u>	Heading Disorientation : A new tesu and a possible underlying mechanism	Eur Neurol	63	87-93	2010
Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K, <u>Nakano I</u>	A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for parkinson's disease	Molecular Therapy	18	1731-1735	2010
Doi, Y, Yokoyama T, Tango T, Takahashi K, Fujimoto K, <u>Nakano I</u>	Temporal trends and geographic clusters of mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2004	J Neurol Sci	298	78-84	2010
Ishihara K, Ichikawa H, Suzuki Y, Shiota J, <u>Nakano I</u> , Kawamura M	Is lesion of Exner's area linked to progressive agraphia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia? An autopsy case report	Behav Neurol	23	153-158	2010
秋本千鶴、森田光哉、山本正彦、中野今治	脳幹聴覚誘発電位の中樞伝導時間延長が手がかりとなり、Cx32に新規の遺伝子変異が確認されたCMT1の成人男性例	臨床神経学	50	399-403	2010
嶋崎晴雄、安藤綾子、中村優子、神林 崇、田中恵子、中野今治	経過中にposterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)と甲状腺癌を合併した視神経脊髄炎の47歳女性例	日本内学会雑誌	99	163-165	2010
中野今治	パーキンソン病の遺伝子治療-実用化に向けて	日本医事新報	4482	73-80	2010
中野今治	古典型ALSの神経病理-下位運動ニューロンにみられるもの	医学のあゆみ	235	220-226	2010

青木 正志 (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
Suzuki N, <u>Aoki M</u> , Warita H, Kato M, Mizuno H, Shimakura N, Akiyama T, Furuya H, Hokonohara T, Iwaki A, Togashi S, Konno H, Itoyama Y	ALS with FUS mutation in Japan, with early onset, rapid progress and basophilic inclusion	J Hum Genet	55	252-254	2010
Suzuki N, Mizuno H, Warita H, Takeda S, Itoyama Y, <u>Aoki M</u>	Neuronal NOS is dislocated during muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Sci	291	95-101	2010
Hadano S, Otomo A, Kunita R, Suzuki-Utsunomiya K, Akatsuka A, Koike M, <u>Aoki M</u> , Uchiyama Y, Itoyama Y, Ikeda JE	Loss of ALS2/Alsin exacerbates motor dysfunction in a SOD1-expressing mouse ALS model by disturbing endolysosomal trafficking.	PLoS One	5	e9805	2010
Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, <u>Aoki M</u> , Hasegawa M, Ishizu H, Akiyama H, Mizusawa H	Occurrence of basophilic inclusions and FUS-immunoreactive neuronal and glial inclusions in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol Sci	293	6-11	2010
Sanagi T, Yuasa S, Nakamura Y, Suzuki E, <u>Aoki M</u> , Warita H, Itoyama Y, Uchino S, Kohsaka S, Ohsawa K	Appearance of phagocytic microglia adjacent to motoneurons in spinal cord tissue from a presymptomatic transgenic rat model of amyotrophic lateral sclerosis	J Neurosci Res	88	2736-2746	2010

Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, Sasaki H, <u>Aoki M</u> , Morita M, Nakano I, Kanai K, Ito S, Ishikawa K, Mizusawa H, Yamamoto T, Tsuji S, Hasegawa K, Shimohata T, Nishizawa M, Miyajima H, Kanda F, Watanabe Y, Nakashima K, Tsujino A, Yamashita T, Uchino M, Fujimoto Y, Tanaka F, Sobue G; Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group	Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Lancet Neurol	9	875-884	2010
Shimazawa M, Tanaka H, Ito Y, Morimoto N, Tsuruma K, Kadokura M, Tamura S, Inoue T, Yamada M, Takahashi H, Warita H, <u>Aoki M</u> , Hara H.	An inducer of VGF protects cells against ER stress-induced cell death and prolongs survival in the mutant SOD1 animal models of familial ALS	PLoS One	5	e15307	2010
<u>Aoki M</u> , Warita H, Mizuno H, Suzuki N, Yuki S, Itoyama Y	Feasibility study for functional test battery of SOD transgenic rat (H46R) and evaluation of edaravone, a free radical scavenger	Brain Res	25	Epub ahead of print	2011

船越 洋 (大阪大学ウイルス学/分子再生医学)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Benkhoucha, M, Santiago-Raber M-L, Schneider G, Chofflon M, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T, Lalive PH	Hepatocyte growth factor inhibits CNS autoimmunity by inducing tolerogenic dendritic cells and CD25+Foxp3+ regulatory T cells	Proc Natl Acad Sci USA	107	6424-6429	2010
Shang J, Deguchi K, Yamashita T, Ohta Y, Zhang H, Morimoto N, Liu N, Zhang X, Tian F, Matsuura T, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T, Abe K	Anti-apoptotic and anti-autophagic effects of GDNF and HGF after transient MCAO in Rats	J Neurosci Res	88	2197-2206	2010
Kanai M, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T.	Implication of Tryptophan 2,3-Dioxygenase and its Novel Variants in the Hippocampus and Cerebellum During the Developing and Adult Brain	International Journal of Tryptophan Research	3	141-149	2010
Ohira K, Hagihara H, Toyama K, Takao K, Kanai M, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T, Miyakawa T	Expression of tryptophan 2,3-dioxygenase in mature granule cells of the adult mouse dentate gyrus	Molecular Brain	3	26	2010
野間 さつき、船越 洋、中村 敏一	肝細胞増殖因子 (HGF)	日本臨床増刊号：広範囲血液・尿検査、免疫学的検査(4) —その数値をどう読むか—	68巻 増刊号7	121-130	2010
Shang j, Deguchi K, Ohta Y, Liu N, Zhang X, Tian F, Yamashita T, Ikeda Y, Matsuura T, <u>Funakoshi H</u> , Nakamura T, Abe K	Strong neurogenesis, angiogenesis, synaptogenesis and anti-fibrosis of hepatocyte growth factor in rats brain after transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO)	J Neurosci Res	89	86-95	2011
<u>Funakoshi H</u> , Nakamura T	Hepatocyte growth factor (HGF): Neurotrophic functions and therapeutic implications for neuronal injury/diseases	Current Signal Transduction Therapy	in press		2011

Kadoyama K, Kadoyama K, Funakoshi H, Nakamura T, Sakaeda T.	Therapeutic Potential of Hepatocyte Growth Factor for Treating Neurological Diseases	Current Drug Therapy	in press		2011
Funakoshi H, Kanai M, Nakamura T	Modulation of tryptophan metabolism, promotion of neurogenesis and alteration of anxiety-related behavior in tryptophan 2,3-dioxygenase-deficient mice	International Journal of Tryptophan Research	in press		2011

漆谷 真 (滋賀医科大学分子神経科学研究センター)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Takeuchi S, Fujiwara N, Ido A, Oono M, Takeuchi Y, Tateno M, Suzuki K, Takahashi R, Tooyama I, Taniguchi N, Julien JP, <u>Urushitani M</u>	Induction of protective immunity by vaccination with wild-type apo SOD1 in the mutant SOD1 transgenic mice	J Neuropathol Exp Neurol	69	1044-1056	2010
Ezzi SA, Larivière R, <u>Urushitani M</u> , Julien JP	Neuronal overexpression of chromogranin A accelerates disease onset in a mouse model of ALS	J Neurochem	115	1102-1111	2010
Yanagisawa D, Shirai N, Amatsubo T, Taguchi H, Hirao K, <u>Urushitani M</u> , Morikawa S, Inubushi T, Kato M, Kato F, Morino K, Kimura H, Nakano I, Yoshida C, Okada T, Sano M, Wada Y, Wada KN, Yamamoto A, Tooyama I.	E Relationship between the tautomeric structures of curcumin derivatives and their Abeta-binding activities in the context of therapies for Alzheimer's disease	Biomaterials	31	4179-4185	2010
漆谷 真	免疫療法によるALSの分子標的治療	医学のあゆみ	235	255-260	2010
漆谷 真	TDP-43の異所性局在機構	最新医学	65	1588-1596	2010
漆谷 真	家族性ALSマウスモデルの免疫療法	実験医学増刊号	28	799-807	2010

長谷川 成人 (東京都精神医学研究所)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, <u>Hasegawa M</u> .	Seeded aggregation and toxicity of alpha-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases	J Biol Chem	285	34885-34898	2010
Yokota O, Davidson Y, Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Akiyama H, Ishizu H, Terada S, Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM.	Effect of topographical distribution of alpha-synuclein pathology on TDP-43 accumulation in Lewy body disease	Acta Neuropathol	583	789-801	2010
Yokota O, Davidson Y, Bigio EH, Ishizu H, Terada S, Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Akiyama H, Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM.	Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy	Acta Neuropathol	120	55-66	2010
Tamaoka A, Arai M, Itokawa M, Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Akiyama H.	TDP-43 M337V mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis in Japan	Intern Med	49	331-334	2010
Yamaguchi Y, Masuda M, Sasakawa H, Nonaka T, Hanashima S, Hisanaga SI, Kato K, <u>Hasegawa M</u> .	Characterization of inhibitor-bound alpha-synuclein dimer: role of alpha-synuclein N-terminal region in dimerization and inhibitor binding	J Mol Biol	395	445-456	2010

Asaoka T, Tsuchiya K, Fujishiro H, Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Akiyama H, Iseki E, Oda T, Onaya M, Tominaga I.	Argyrophilic grain disease with delusions and hallucinations: a pathological study.	Psychogeriatrics	10	69-76	2010
Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Nonoka T, Kametani F, Yamashita M, Hosokawa M, Niizato K, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Ikeda K, Yoshida M, Nonaya M, Fujishiro H, Akiyama H	Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy	Neuropathol	30	170-181	2010
長谷川成人、新井哲明.	TDP-43蓄積症の発見	最新医学	65	1558-1565	2010
野中隆、長谷川成人.	細胞内TDP-43蓄積のメカニズム	最新医学	65	1572-1578	2010

山中 宏二 (理化学研究所脳科学総合研究センター)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Furukawa Y, Kaneko K, <u>Yamanaka K</u> , Nukina N	Mutation-dependent Polymorphism of Cu, Zn-Superoxide Dismutase Aggregates in the Familial Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis	J Biol Chem	285	22221-22231	2010
Israelson A, Arbel N, Da Cruz S, Ilieva H, <u>Yamanaka K</u> , Shoshan-Barmatz V, Cleveland DW	Misfolded Mutant SOD1 Directly Inhibits VDAC1 Conductance in a Mouse Model of Inherited ALS	Neuron	67	575-587	2010
山中宏二, 遠藤史人	ALSの病態-非細胞自律性の神経細胞死	医学のあゆみ	235	241-245	2010
山中宏二	神経変性疾患における細胞死研究のパラダイムシフト	実験医学増刊	28	1188-1194	2010
Lasiene J, <u>Yamanaka K</u>	Glial cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Neurol Res Int		in press	2011

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
Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, <u>Abe K</u> , Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H	Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis	Nature	465	223-226	2010
Morimoto N, Nagai M, Miyazaki K, Ohta Y, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Matsuura T, Asanuma M, <u>Abe K</u>	Induction of parkinsonism-related proteins in the spinal motor neurons of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene	Journal of Neuroscience Research	88	1804-1811	2010

加藤 信介 (鳥取大学脳病態医科学)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Koyama Y, Hiratuka T, Matuzaki S, Yamagishi S, <u>Kato S</u> , Katayama Y, Tohyama M,	Familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS)-linked SOD1 mutation accelerates neuronal cell death by activating cleavage caspase-4 under ER stress in an <i>in vitro</i> model of FALS	Neurochemistry International	57	838-843	2010
Storong MJ, Hortobagry T, Okamoto K, <u>Kato S</u>	Amyotrophic lateral sclerosis, primary lateral sclerosis and spinal muscular atrophy. In: Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. Dickson D (ed)	ISN Neuropath Press, Basel		in perss	2011

加藤 丈夫 (山形大学第三内科)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Wada M, Nagasawa H, Kawanami T, Kurita K, Daimon M, Kubota I, Kayama T, <u>Kato T</u>	Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly	<i>European Journal of Neurology</i>	17	383-390	2010
Arawaka S, Machiya Y, <u>Kato T</u>	Heat Shock Proteins as Suppressors of Accumulation of Toxic Prefibrillar Intermediates and Misfolded Proteins in Neurodegenerative Diseases	<i>Current Pharmaceutical Biotechnology</i>	11	158-166	2010
Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, <u>Kato T</u> , Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H	Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis	<i>Nature</i>	465	223-226	2010
Ishiguro T, Ishikawa K, Takahashi M, Obayashi M, Amino T, Sato N, Sakamoto M, Fujigasaki H, Tsuruta F, Dolmetsch R, Arai T, Sasaki H, Nagashima K, <u>Kato T</u> , Yamada M, Takahashi H, Hashizume Y, Mizusawa H	The carboxy-terminal fragment of α_{1A} calcium channel preferentially aggregates in the cytoplasm of human spinocerebellar ataxia type 6 Purkinje cells	<i>Acta Neuropathol</i>	119	447-464	2010
<u>Kato T</u> , Emi M, Sato H, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Katagiri T, Tsuburaya K, Toyoshima I, Tanaka F, Sobue G, Matsubara K	Segmental copy-number gain within the region of isopenentenyl diphosphate isomerase genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	402	438-442	2010
Machiya Y, Hara S, Arawaka S, Fukushima S, Sato H, Sakamoto M, Koyama S, <u>Kato T</u>	Phosphorylated α -Synuclein at Ser-129 Is Targeted to the Proteasome Pathway in a Ubiquitin-independent Manner	<i>J Biol Chem</i>	285	40732-40744	2010
加藤 丈夫	孤発性ALSのゲノム解析	医学のあゆみ	235	215-219	2010
加藤 丈夫, 栗田啓司, 木村英紀, 川並透, 鈴木義広, 栗谷義樹, 栗村正之, 飛田宗重, 新澤陽英, 圓谷建治, 片桐忠, 鈴木敬次, 有海躬行	重症神経難病患者の在宅療養における基幹病院と無床診療所との連携-山形県神経難病医療ネットワークの構築-	山形県医師会会報	701	18-22	2010

佐々木 秀直 (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
Otsuki M, Nakagawa Y, Mori F, Tobioka H, Yoshida H, Tatezawa Y, Tanigawa T, Takahashi I, Yabe I, Sasaki H, Wakabayashi K	Progressive anterior operculum syndrome due to FTLD-TDP: a clinicopathological investigation	J Neurol	257	1148-1153	2010
Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Morita M, Nakano I, Kanai K, Ito S, Ishikawa K, Mizusawa H, Yamamoto T, Tsuji S, Hasegawa K, Shimohata T, Nishizawa M, Miyajima H, Kanda F, Watanabe Y, Nakashima K, Tsujino A, Yamashita T, Uchino M, Fujimoto Y, Tanaka F, Sobue G; Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group	Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Lancet Neurol	9	875-884	2010
Tsuji-Akimoto S, Hamada S, Yabe I, Tamura I, Otsuki M, Kobashi S, Sasaki H	Writing errors as a result of frontal dysfunction in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol	257	2071-2077	2010

佐古田 三郎 (刀根山病院/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
Okuno T, Nakatsuji Y, Moriya M, Takamatsu H, Nojima S, Takegahara N, Toyofuku T, Nakagawa Y, Kang S, Friedel RH, Sakoda S, Kikutani H, Kumanogoh A	Roles of Sema4D-Plexin-B1 Interactions in the Central Nervous System for Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	Journal of Immunology	1;184	1499-1506	2010
Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, Kumanogoh A, Kajiyama K, Yoshikawa H, Sakoda S	Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells	Biochem Biophys Res Commun	26;394	205-210	2010

谷口 直之 (大阪大学微生物病研究所)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Kitazume S, Tachida Y, Kato M, Yamaguchi Y, Honda T, Hashimoto Y, Wada Y, Saito T, Iwata N, Saido T, Taniguchi N	Brain endothelial cells produce amyloid β from amyloid precursor protein 770 and preferentially secrete the O-glycosylated form	J Biol Chem	17	40097-40103	2010
Takeuchi S, Fujiwara N, Ido A, Ono M, Takeuchi Y, Tateno M, Suzuki K, Takahashi R, Tooyama I, Taniguchi N, Julien JP, Urushitani M	Induction of protective immunity by vaccination with wild-type apo SOD1 in the mutant SOD1 transgenic mice	J Neuropathol Exp Neurol	69	1044-1056	2010
Akasaka-Manyu K, Manyu H, Sakurai Y, Wojczyk BS, Kozutsumi Y, Saito Y, Taniguchi N, Murayama S, Spitalnik SL, Endo T	Protective effect of N-glycan bisecting GlcNAc residues on beta-amyloid production in Alzheimer's disease	Glycobiology	20	99-106	2010

Kitazume S, Imamaki R, Ogawa K, Komi Y, Futakawa S, Kojima S, Hashimoto Y, Marth JD, Paulson JC, <u>Taniguchi N.</u>	Alpha2,6-sialic acid on platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM) regulates its homophilic interactions and downstream antiapoptotic signaling.	J Biol Chem	285	6515-6521	2010
Takamatsu S, Antonopoulos A, Ohtsubo K, Ditto D, Chiba Y, Le DT, Morris HR, Haslam SM, Dell A, Marth JD, <u>Taniguchi N.</u>	Physiological and glycomic characterization of N-acetylglucosaminyltransferase-IVa and -IVb double deficient mice	Glycobiology	20	485-497	2010
Shirato K, Nakajima K, Korekane H, Takamatsu S, Gao C, Angata T, Ohtsubo K, <u>Taniguchi N.</u>	Hypoxic regulation of glycosylation via the N-acetylglucosamine cycle	J Clin Biochem Nutr	48	20-25	2011

野本 明男 (微生物化学研究所)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Igarashi H, Yoshino Y, Miyazawa M, Horie H, Ohka S, <u>Nomoto A</u>	2A protease is not a prerequisite for poliovirus replication	J Virol.	84	5947-5957	2010
Koike S, <u>Nomoto A</u>	Poliomyelitis	The Picornaviruses, Chapter 21		339-351	2010

水澤 英洋 (東京医科歯科大学脳神経病態学)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Uchida A, Sasaguri H, Kimura N, Ono F, Sakaue F, Hirai T, Tajiri M, Kanai K, Ohkubo T, Sano T, Shibuya K, Kobayashi M, Ueno T, Sunaga F, Ikeda S, Kubodera T, Tomori M, Sakaki K, Kusano K, Enomoto M, Yokota S, Hirai Y, Yasutomi Y, Uchihara T, Kuwabara S, <u>Mizusawa H</u> , Yokota T.	Non-human primate model of ALS with cytoplasmic mislocalization of wild-type TDP-43				in submission

V. ワークショップ・班会議プログラム

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

**「筋萎縮性側索硬化症の病態に基づく
画期的治療法の開発」班**

平成22年度 ワークショップ

プログラム・要旨集

■日程■

平成22年 **6月18日** (金)

10:00～15:10

■会場■

日本都市センター6F 601

東京都千代田区平河町2-4-1 TEL 03-3265-8211

研究代表者 **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学
TEL 052-744-2386 FAX 052-744-2393
E-mail:brain@med.nagoya-u.ac.jp

10:00～ 挨拶

10:10～11:25

座長：長谷川成人（東京都精神医学総合研究所）

ALS動物モデルから見えるもの

TDP-43を発現する新規ALSモデルショウジョウバエを用いたALSの病態解析

永井 義隆（(独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部）

私たちはTDP-43が関与する孤発性および家族性ALSの病態解明・治療法開発を目指し、TDP-43を発現する新規ALSモデルショウジョウバエの樹立、病態解析を行った。その結果、神経系でのTDP-43過剰発現により野生型、ALS変異型共に生存率低下、寿命短縮、運動障害を来し、複眼での発現では著明な複眼変性を認めた。そして、ALS患者と同様なTDP-43の断片化、リン酸化、神経細胞の細胞質内への蓄積を認めた。今後、ショウジョウバエの特性を生かした遺伝学的スクリーニングや治療薬スクリーニングによるALSの病態解明、治療法開発が期待される。

TDP-43過剰発現によるALSの霊長類モデルの作製

横田 隆徳（東京医科歯科大学脳神経病態分野）

孤発性ALSにおける野生型TDP-43の役割を明らかにすることを目的に、カニクイザルの一側頸髄前角にアデノ随伴ウイルスベクター（AAV）を用いて野生型TDP-43を過剰発現させ、霊長類におけるその効果を検討した。AAV注入後約2～4週から注入側の前肢に進行性の運動麻痺と電気生理学的異常を認め、前角細胞でTDP-43の細胞質への異常局在と凝集体形成及び核の染色性低下という孤発性ALS類似の神経病理的病変を認めた。本実験系は孤発性ALSのサルモデル（non-human primate model）となる可能性があり、病態解析・治療法の開発にその有用性が期待される。

遺伝子改変マーマーモセットを用いたヒト神経疾患モデル霊長類の開発

岡野ジェイムス洋尚（慶應義塾大学医学部生理学教室）

ヒトの脳機能の解析や精神・神経疾患を理解するためには、機能的・解剖学的にヒトと類似している霊長類をモデル動物とした研究が必要である。コモンマーマーモセットは霊長類の中でもっとも小型で、かつ繁殖力が高いため霊長類モデル動物として医学研究の分野で注目を集めており、高次認知機能研究にも適していると考えられている。昨年、我々はマーマーモセット受精卵への遺伝子導入法を確立し、世界初のトランスジェニック霊長類の作成に成功した。現在、この遺伝子改変技術を用いてパーキンソン病などの神経難病のモデルマーマーモセットの作出を進めており、神経変性疾患に対する治療法の開発など脳科学分野の研究を今後加速させたいと考えている。

11：30～12：00

座長：祖父江 元（名古屋大学神経内科）

レイトブレインリサーチ

筋萎縮性側索硬化症新規原因遺伝子optineurin

川上 秀史（広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）はほとんどが孤発性で、家族性は10%程度といわれるが、そのほとんどの原因遺伝子は明らかではない。私たちは、血族婚家系ALS患者DNAに対し高密度SNPとそれを用いたホモ接合マッピングを適用した。候補領域を抽出し、PCRおよび塩基配列を決定することにより、ALSの新規原因遺伝子optineurin（OPTN）を同定した。抗OPTN抗体による染色では、OPTN優性変異の患者運動神経内封入体ばかりでなく、孤発性およびSOD1変異患者の封入体が染色された。OPTNの機能の1つにNF-kappa B抑制作用があり、今後、モデル動物等でNF-kappa B阻害剤の効果を治療薬として検討すべきと考えた。

13:00~14:00

座長：中野 今治（自治医科大学神経内科）

FUS/TLSをめぐる（病理所見を中心に）

若年発症・急速進行・好塩基性封入体を特徴としFUS遺伝子に変異を伴う日本人家族性ALS

青木 正志（東北大学神経内科）

当科で遺伝子解析を行った常染色体優性の遺伝形式を持つ54家系の家族性ALSにおいては14家系にSOD1異常、5家系にFUS異常（S513P, K510E, R521C, R514S, H517P）を認めた。FUSのR521C変異を伴う大家系では46人のうち半数の23人が5世代にわたって家族性ALSを発症している。平均35.3歳で筋力低下を来し、進行も急速であった。典型例の剖検所見では運動ニューロンの変性のみならず脳幹被蓋部の著明な萎縮を認めた。さらに脳幹部の神経細胞内に好塩基性の封入体を認め、ユビキチン陽性、TDP-43陰性であった。運動ニューロン系以外にも広範な神経変性所見が見られること、神経細胞内の好塩基性封入体の存在は病態解析上、重要と考えられた。

FUS遺伝子に変異を認め、好塩基性封入体を伴う多系統変性を呈した家族性ALSの一家系の病理学的検討

立石 貴久¹、鉾之原敏博^{1,3}、菊池 仁志¹、長柄 祐子¹、岩城 徹²、
服巻 保幸³、吉良 潤一¹

（¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²同神経病理学、³九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能学）

近年、ALS6の原因遺伝子としてfused in sarcoma遺伝子（FUS）が同定された。我々は6世代に16人の発症者を伴う、常染色体優性遺伝のFUS遺伝子変異を伴った家族性ALS家系を検討した。臨床調査では上肢近位筋優位の脱力を呈し、四肢の脱力は急速に進行し、発症から1年以内に呼吸不全に至った。発端者は病理学的には、上・下位運動ニューロンをはじめとして多系統の変性を認めた。HE染色にて動眼神経核、橋核、Meynert基底核の神経細胞内に嗜銀性好塩基性封入体を認め、これらは免疫染色にてFUS、GRP78/BiP、p62およびユビキチン抗体で陽性であった。また神経細胞、グリア細胞にて広汎にFUS抗体陽性の細胞質内封入体を認めた。FUS遺伝子変異を伴う家族性ALSでは異常FUS蛋白が多系統変性に寄与していることが示唆された。

FUS変異を伴う家族性ALSと好塩基性封入体病のFUS病理

秋山 治彦 (東京都精神医学総合研究所)

2009年、ALS-6と呼ばれている家族性ALSがRNA-binding protein FUS (FUS) の遺伝子変異によること、同疾患の脊髄神経細胞にFUSが異常蓄積していることが見出された。ALS-6では神経細胞内に好塩基性封入体 (BIB) が認められることがある。このBIBはFUS免疫組織染色に陽性を示すとともに、運動ニューロン系を超えて脳・脊髄の広い範囲に分布する。一方、孤発性前頭側頭葉変性症の1型である好塩基性封入体病 (BIBD) のBIBもFUS陽性であり、かつBIBDは運動ニューロン系の変性を示す。今回ALS-6およびBIBDのFUS病変について検索する機会を得たので報告する。

14:10~15:10

座長：阿部 康二 (岡山大学神経内科)

FUS/TLSをめぐる(機能解析を中心に)

RNA結合タンパク質TLS/FUSによる非コードRNA依存性転写抑制機構 —筋萎縮性側索硬化症(ALS)の新規原因遺伝子TLS/FUS—

黒川 理樹 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子構造機能部門)

ヒストンアセチル化酵素 (HAT) 活性は転写活性化に中心的役割を担う酵素活性である。生理的に重要な酵素には、調節因子が存在するという発想から、HAT阻害因子の同定と精製を試みると、RNA結合タンパク質TLS (Translocated in Liposarcoma/FUS) に、強いHAT阻害活性が検出された。生体内でTLSのHAT阻害を促進するRNAを探索すると、TLS標的遺伝子cyclin D1プロモーター領域から転写される非コード (nc) RNA (pncRNA) が見いだされた。このpncRNAはGGUG配列を含む200~300塩基の新規ncRNAであり、転写されたプロモーター近傍でTLSと結合してHAT阻害効果を発揮するcis-acting factorであることも見いだされた。以上から、RNA依存性転写抑制という新しい遺伝子発現制御モデルを提示した。現在、この新規転写抑制とALSとの関連について解析を進めている。

TLS/FUSと精神神経疾患

内匠 透 (広島大学大学院医歯薬学総合研究)

TLS/FUSは現在ALSの原因遺伝子として注目されているが、我々はもともと統合失調症の関連遺伝子として神経細胞、特に樹状突起での役割を局所タンパク合成の観点から研究していた。TLSはグルタミン酸シグナル依存的に、アクチン系モータータンパク質であるmyosin Vを介してスパインに移行し、スパインの形態形成に関与すること明らかにした。RNA processingと神経細胞の関係に関して議論できればと思います。

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病態に基づく
画期的治療法の開発」班**

（課題番号 H20 - 難治 - 一般 - 045）

平成 22 年度 班会議プログラム・抄録

日 時：平成 23 年 1 月 21 日(金) 10:00 ~ 16:00

場 所：都市センターホテル 6 階 601

東京都千代田区平河町 2-4-1

TEL 03-3265-8211

発表：口演時間 15 分（質疑・討論含む）

研究代表者 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

10:00 主任研究者挨拶

10:05 厚生労働省疾病対策課御挨拶

10:10～10:55

セッションⅠ 【病因・病態Ⅰ】

座長：加藤 丈夫（山形大学第三内科）

1. 孤発性ALSにおける isopentenyl diphosphate isomerase 遺伝子領域のコピー数変化

○加藤 丈夫¹⁾、江見 充^{1),2)}、佐藤 秀則^{1),2)}、荒若 繁樹¹⁾、
和田 学¹⁾、川並 透¹⁾、片桐 忠³⁾、圓屋 建治⁴⁾、
豊島 至⁵⁾、田中 章景⁶⁾、祖父江 元⁶⁾、松原 謙一²⁾

- 1) 山形大学第三内科
- 2) DNAチップ研究所
- 3) 山形県立河北病院
- 4) 国立病院機構山形病院
- 5) 秋田大学医学教育学
- 6) 名古屋大学神経内科

2. 筋萎縮性側索硬化症に関わる SOD1 のオリゴマー形成

○松本 紋子¹⁾、藤原 範子²⁾、谷口 直之^{1),3)}

- 1) 大阪大学産業科学研究所 疾患糖鎖学
- 2) 兵庫医科大学学生化学、
- 3) 理化学研究所基幹研究所システム糖鎖研究グループ
疾患糖鎖学

3. ALSにおける自然免疫経路の関与

○山中 宏二、藤森 典子、山下 博史
理化学研究所脳科学総合研究センター