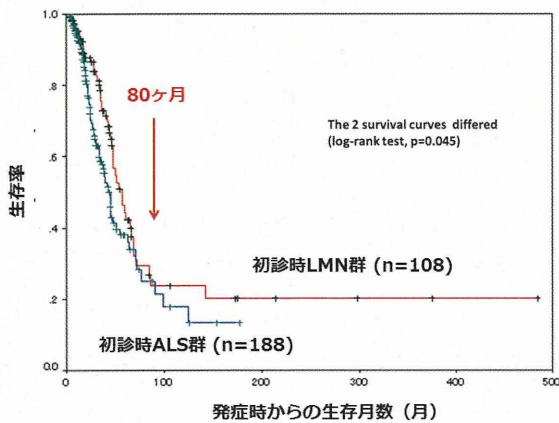


表2 初診時上位運動ニューロン症候および下位運動ニューロン症候を呈したALS群と初診時下位運動ニューロン症候のみ呈したLMN群の臨床的特徴

		初診時ALS群 (n=188)		初診時LMN群 (n=108)	
性別 (男性 %)		102 (54.3 %)		58 (53.7 %)	
発症年齢 (平均±SD)		62.5 ± 10.8 (29-89)		61.9 ± 11.2 (27-83)	
発症より当初初診までの期間(年)		0.88 ± 1.21		1.07 ± 1.47	
初診時の筋力低下部位					
非対称	対称	102	23	60	26
遠位筋優位		89	5	46	5
初診時球症候あり(%)		63 (33.5 %)		22 (20.4 %)	

図2 初診時ALS群とLMN群の生存曲線



と合致する。一方で、我々のデータはおおよそ80ヶ月を過ぎるとLMN群の一部に明らかにALS群と異なり緩徐に長期間生存する集団がいることを示し、予後良好な成人型SMAとして抽出し得る、すなわち今回の“6年以上”という期間の妥当性が支持される。

最後に成人型SMA症例3例で認めた遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子変異について考察する。患者1で認めた *DCTN1* T1127Q 変異は未報告変異である。*DCTN1* は dynactin の p150 サブユニットで dynein と結合し軸索輸送関連蛋白質として神経細胞で重要とされる。*DCTN1* のミスセンス変異の表現型の多くは若年発症、声帯麻痺を伴う顔面・上肢の筋力低下を特徴とする遠位型遺伝性運動ニューロパチー(dHMN)が報告されている。自験患者1はこれら特徴的なdHMNを有していない。またいくつかのALS・FTLD家系でも *DCTN1* ミスセンス変異が認められている。しかし一方で変異を有するALS家系内の非発症者での変異も確認されており、低浸透率や病因学的意義を疑問視する報告もある。本症例の変異は新規であるが、co-segregationが確認され、病的

変異の可能性が高いと考えている。続いて患者2で認めた *HSPB1* T151I については既に海外のdHMNの数家系で報告された変異で、病因となっている可能性が高い。

最後に患者3で認めた *MFN2* P456L について考察する。*MFN2* はミトコンドリアの融合や局在に関連する蛋白質でそのミスセンス変異は遺伝性軸索型運動ニューロパチー(CMT2A)の原因遺伝子として今までに20種類以上の変異とその表現型が報告されてきた。5歳以前に下肢遠位筋筋力低下で発症し、視神経萎縮をきたす重症型から、10-40歳代で発症し下肢遠位筋筋力低下のみで緩徐に経過する予後良好な症例まで多様であり、さらにはニューロパチーの有無に関わらず若年性の脳白質病変を伴う表現型も知られている。自験症例で認めたP456L変異はChungら(*Neurology*, 2008)によりニューロパチーを呈さず、若年性脳梗塞をきたした父娘に認められた変異として報告されている。さらにPROVEANを用いたバイオインフォマティクス上の機能障害度でも、同変異は“Deleterious”と判定されているが、下位運動ニューロン障害をきたした自験例での病因学的意義は今後更なる確認が必要である。

E. 結論

我々は下位運動ニューロン症候のみを呈し予後良好な経過をたどる成人型SMAは遺伝性運動ニューロパチーなど多様な疾患群を含むことを示した。成人型SMA症例での、遺伝性運動ニューロパチーに関する遺伝子変異検索はその診断や病像を明らかにする上で有用である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 学会発表

Mashiko T, Morita M, Tetsuka S, Akimoto C, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakano I
Genetic backgrounds of adult onset lower motor neuron syndrome. 24th international symposium ALS/MND, 6-8 December 2013, Milan, Italy

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

ALS-FUS モデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索

研究分担者：徳田隆彦¹⁾

研究協力者：東裕美子²⁾、水野敏樹²⁾、中川正法²⁾³⁾、京谷茜⁴⁾、
藤掛伸宏⁵⁾、永井義隆⁵⁾、山口政光⁴⁾

¹⁾京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科併任)、²⁾同神経内科学、³⁾同北部医療センター、
⁴⁾京都工芸繊維大学応用生物学、⁵⁾国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究所

研究要旨

昨年我々は、家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)の原因遺伝子FUSのショウジョウバエホモログである *Cazbeza (Caz)* をノックダウン(KD)したショウジョウバエ系統を樹立し、*Caz* の機能喪失が運動ニューロン障害を来すことを世界で初めて報告した。今年度は、ALSの根本治療法開発のために、この *Caz-KD* ショウジョウバエを用いて、その表現型を修飾する因子を探索した。FALSの原因遺伝子に変異を有するショウジョウバエ系統との交配では、ヒトVCPのショウジョウバエホモログ *ter94* の変異系統は、*Caz-KD* による表現型を増強し、*ter94* 過剰発現系統は *Caz-KD* による表現型を抑圧した。また、*ter94* はpolyQモデルに対しては *Caz-KD* と逆の効果(変異系統が抑圧、過剰発現系統が増強)を有することが報告されており、今回の結果と併せて、VCPのMN障害緩和効果の分子機序としてnucleoplasmic shuttlingが考えられた。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は *SOD1* に加えて2006年に *TDP43*、2009年に *FUS* がその原因遺伝子として報告された(1-3)。*TDP43* や *FUS* はRNA結合蛋白質で機能的類似性があり、ともに転写制御に関与するとされているが、その生体内の役割はまだ十分明らかにされていない。そこで我々は、*FUS* のショウジョウバエホモログである *Caz* をKDしたショウジョウバエ系統を樹立し、その運動機能障害の病態解析を行うことを計画した。

ショウジョウバエはヒト神経系を構成する遺伝子の約75%のホモログを有し、ヒト遺伝子との相同性も高く、多くの遺伝子解析が可能である。また *GAL4/UAS* 標的発現システムを用いることにより組織特異的に標的遺伝子を過剰発現またはKDさせることが可能である。従って目的とする神経系標的遺伝子の機能解析や、変異を有する疾患発症原因遺伝子による神経系への影響を短時間で解析できる利点を有している。京都工芸繊維大学山口らは神経変性疾患の病態解析モデル

である *Cabeza* (以下 *Caz*) が存在し、*Caz* は *FUS* と同様に核に存在していて、RNAの代謝制御に重要な役割をしていると考えられている。昨年度我々は、*Caz* をKDしたショウジョウバエ系統を樹立し、*Caz* の機能喪失が運動ニューロン障害を来すことを報告した(6)。この *Caz* をKDしたショウジョウバエを用いて、その表現型を修飾する因子を探索することを目的とした。

B.研究方法

1) 複眼原基特異的 *Caz-KD* ショウジョウバエの形態学的解析と、ヒト *VCP* のショウジョウバエホモログ *ter94* との相互作用

組織特異的に標的遺伝子の発現を制御することが可能な *GAL4-UAS* システムを用いて、複眼原基特異的 *Caz-KD* ショウジョウバエを作製し、その成虫複眼を走査型電子顕微鏡 (KEYENCE VE7800) で観察した。

複眼特異的 *Caz-KD* による表現型を指標として、FALS の原因遺伝子に変異を有するショウジョウバエを交配し、次世代の複眼が *Caz-KD* による表現型を増強・抑圧する系統を探索した。

2) 神経特異的 *Caz-KD* ショウジョウバエの運動能力: climbing assay と *ter94* との相互作用

driver control (*elav/+*), 神経特異的 *Caz-KD* (*elav>UAS-Caz-IR*), 神経特異的 *Caz-KD* と *ter94* 変異系統の交配 (*elav>UAS-Caz-IR/ter94^{k15502}*), 神経特異的 *Caz-KD* と *UAS-GFP* 系統の交配 (*elav>UAS-Caz-IR/UAS-GFP*), 神経特異的 *Caz-KD* と *ter94* 過剰発現系統の交配 (*elav>UAS-Caz-IR/UAS-ter94*) それぞれのハエを 28°C に置き、新しく生まれた成虫の雄を集め、1つのガラスチューブに計 20 匹入れ、25°C のインキュベーター内に置いた。Tapping によってすべての成虫を底面に落とした後に成虫がガラス壁面を登るのを video で記録した。このステップを 5 回繰り返し、tapping 後の 30 秒間に 2cm 毎に付けられた目盛りを 1 匹が 1 つ超えると climbing score 1 点を与え、すべての成虫の score を合計したものを成虫の総数 × 5 (試行数) で除したものをその系統の平均の climbing score とした。Climbing assay は羽化後 3 日、7 日、14 日、21 日、28 日目まで調べた。

3) 神経特異的 *Caz-KD* ショウジョウバエの神経筋接合部(NMJ)における運動ニューロンと *ter94* の相互作用 driver control (*elav/+*), 神経特異的 *Caz-KD* (*elav>UAS-Caz-IR*), 神経特異的 *Caz-KD* と *ter94* 変異系統の交配 (*elav>UAS-Caz-IR/ter94^{k15502}*), 神経特異的 *Caz-KD* と *UAS-GFP* 系統の交配 (*elav>UAS-Caz-IR/UAS-GFP*), 神経特異的 *Caz-KD* と *ter94* 過剰発現系統の交配 (*elav>UAS-Caz-IR/UAS-ter94*) それぞれの 3 齢幼虫を HL3 saline 中で解剖を行い筋肉上の NMJ を分

離して、4% paraformaldehyde/PBS で 30 分固定し、2% BSA/PBS/ 0.1% TritonX-100 で 30 分間ブロッキングして、FITC 結合ヤギ抗 HRP 抗体で染色した。画像は共焦点レーザー走査型顕微鏡 (Zeiss LSM510) を用いて Z 軸方向に 1 μm の間隔でスライスして得た各切片をマージさせた。第 4 筋肉上の NMJ における branch の長さを Image J ソフトを用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト及びヒト由来の試料を対象としない。

C. 研究結果

1) 複眼原基特異的 *Caz-KD* ショウジョウバエの表現型と、ヒト *VCP* のショウジョウバエホモログ *ter94* との相互作用

Driver control (図 1A; GMR) に比べて複眼原基特異的 *Caz-KD* (図 1B; GMR>UAS-*Caz-IR*₃₆₃₋₃₉₉) では、個眼の融合や剛毛の欠失などの rough eye 表現型を認めた。これを指標として FALS の原因遺伝子をスクリーニングすると、ヒト *VCP* のショウジョウバエホモログ *ter94* 変異との交配により、rough eye の増強が観察された (図 1C; GMR>UAS-*Caz-IR*₃₆₃₋₃₉₉/*ter94^{k15502}*)。これに対して、*ter94* 過剰発現を交配すると、*Caz-KD* による rough eye が抑圧され、一つ一つの個眼が規則正しく配列した複眼が観察された (図 1E; GMR>UAS-*Caz-IR/UAS-ter94*)。

2) 神経特異的 *Caz-KD* ショウジョウバエの運動能力: climbing assay と *ter94* との相互作用

elav>UAS-Caz-IR では *elav/+* と比較して運動能力が顕著に低下し、*elav>UAS-Caz-IR/ter94^{k15502}* では、さらに有意差を持って低下した (図 2A)。これに対して、*elav>UAS-Caz-IR/UAS-ter94* では、14 日目までの一定期間は有意差をもって運動能力が改善した

(図 2B)。

3)神経特異的 *Caz*-KD ショウジョウバエの神経筋接合部(NMJ)における運動ニューロンと *ter94* の相互作用

運動ニューロンの長さを測定すると、*elav>UAS-Caz-IR* は *elav/+* に比べて synaptic branch の短縮が観察され、*elav>UAS-Caz-IR/ter94^{k15502}* ではさらに有意差をもって短縮した(図 3)。これに対して、*elav>UAS-Caz-IR/UAS-ter94* では *Caz*-KD 単独に比べて synaptic branch の伸張が認められた(図 3)。

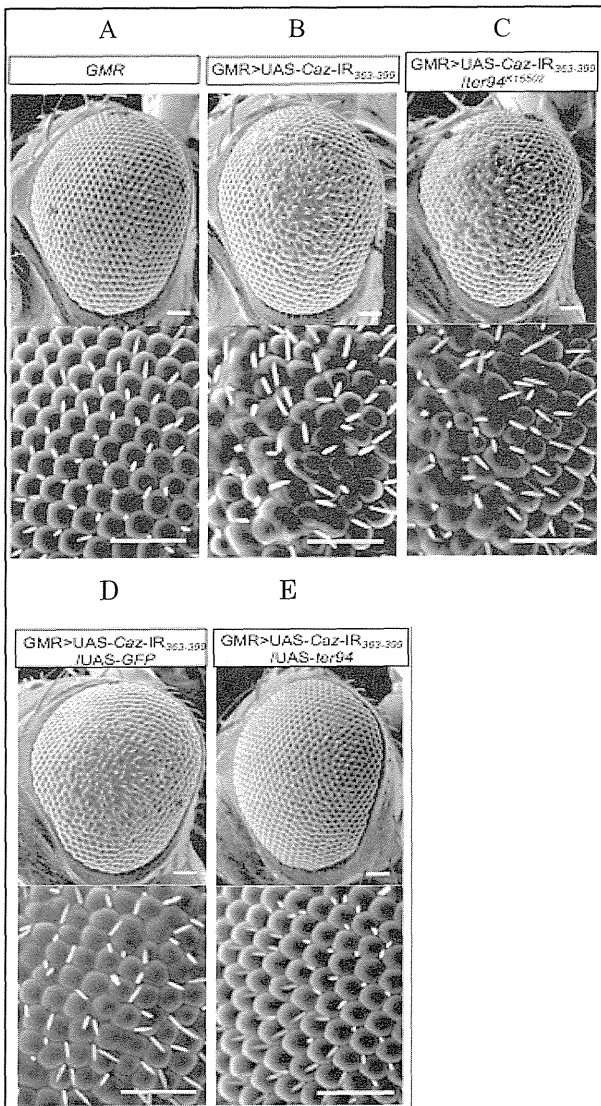


図 1 複眼特異的 *Caz*-KD ショウジョウバエの表現型と *ter94* との相互作用

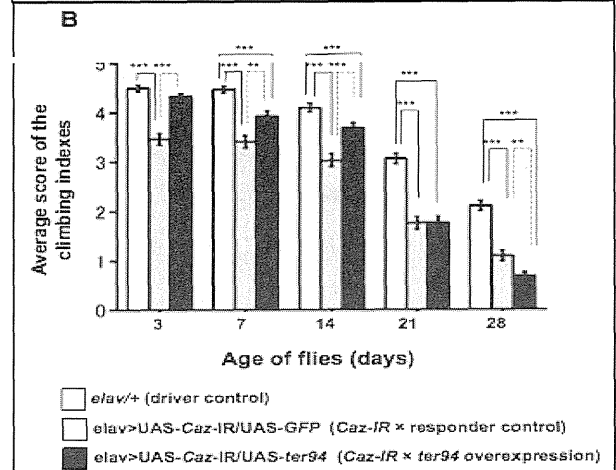
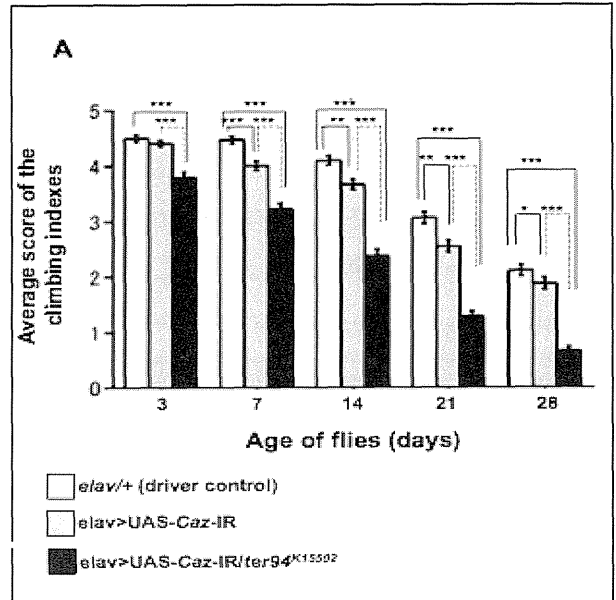


図 2 神経特異的 *Caz*-KD による運動能力と *ter94* の相互作用

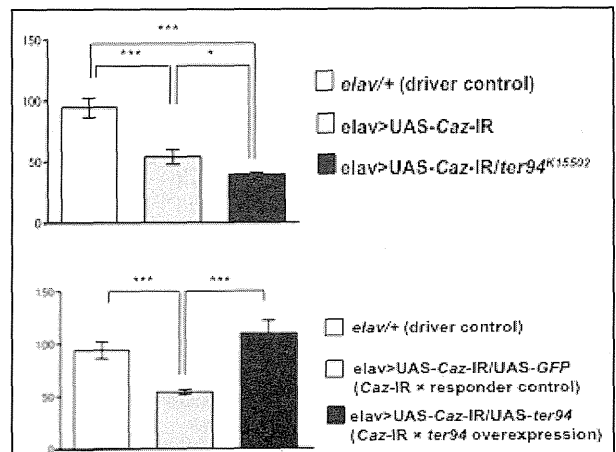
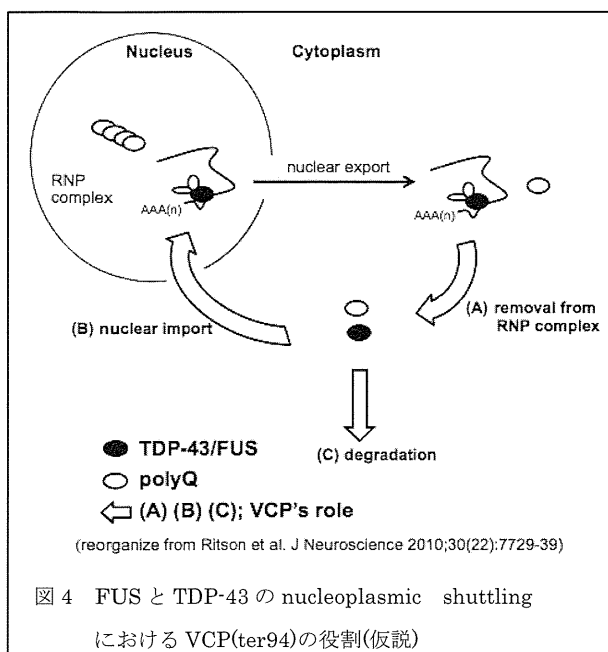


図 3 神経特異的 *Caz*-KD ショウジョウバエの運動ニューロンと、*ter94* の相互作用



D. 考察

昨年我々は家族性 ALS の原因遺伝子である *FUS* の病態発現メカニズムを検討する目的で、*FUS* のショウジョウバエホモログである *Caz* を KD したショウジョウバエ系統を樹立した(6)。このことより、すでに確立された突然変異系統ショウジョウバエとの交配による病態修飾分子のスクリーニングが可能となった。そこで、まずこれまでに報告されている家族性 ALS の原因遺伝子をスクリーニングすると、*Caz-KD* ショウジョウバエで認められた運動ニューロン障害の表現型は、*VCP* のショウジョウバエホモログ *ter94* の変異系統との交配によって増強、*ter94* 過剰発現系統との交配で抑圧された。

また、polyQ モデルショウジョウバエにおける複眼異常と *ter94* との相互作用については報告があり(7)、polyQ モデルショウジョウバエの複眼異常は *ter94* 変異により抑圧され、*ter94* 過剰発現により増強する。つまり *ter94* の polyQ に対する効果と *Caz-KD* に対する効果は全く逆のものである。これらをふまえて、ヒトにおける *ter94* のホモログである *VCP* の *FUS* あるいは *TDP-43* に対する細胞内での作用を考察する。図4は2010年に Ritson らが報告した文献(8)を参考にしたもので、

VCP には(A)RNP complexからの *TDP-43* の除去、(B)細胞質から核への shuttling 機能、(C)autophagy による分解への誘導などの、多彩な機能を有すると考えられている。我々は、先行する polyQ モデルの結果と今回の *Caz-KD* モデルの結果を併せて、(B)の nucleoplasmic shuttling を中心に考えれば、これらの説明が出来ると考えた。*Caz-KD* では、*ter94* 変異により shuttling 機能が働かなければ *Caz* の細胞質から核内への移行ができず、*ter94* 過剰発現により、細胞質から核内への移行が増えることで、核内での *Caz* タンパク量が増加するのではないかと考えている。これとは逆に、polyQ モデルでは核内に凝集体が出来る事が主たる病因であることから、*ter94* 過剰発現で shuttling 機能が増強すれば polyQ 分子の核への供給が増加して核内凝集体が増え、*ter94* 変異で shuttling 機能が低下すれば polyQ 分子の供給が低下し核内凝集体が減少する可能性がある。これらのことより、*VCP* は *FUS/TDP-43* および polyQ の nucleoplasmic shuttling の機能を担っている可能性が考えられる。

今後は、ショウジョウバエにおける *TDP-43* のホモログである *TBPH* の knockdown や変異系統を用いて *ter94* との相互作用を検討することや、*VCP* の shuttling 機能を活性化する低分子化合物のスクリーニングなどの根本治療薬の探索を行う。

E. 結論

- 1) *Caz-knockdown* ショウジョウバエで認められた運動ニューロン障害の表現型は、*VCP* のショウジョウバエホモログ *ter94* の変異系統との交配によって増強、*ter94* 過剰発現系統との交配で抑圧された。
- 2) *ter94* の polyQ モデルに対する抑圧・増強効果と、*Caz-knockdown* に対する抑圧・増強効果は、正反対の作用を示した。
- 3) *VCP* は、*FUS/TDP-43* および polyQ の nucleoplasmic shuttling の機能を担っている可能性が考えられた。
- 4) 今後は、ショウジョウバエにおける *TDP-43* の

ホモログである *TBPH* の knockdown や変異系統を用いて *ter94* との相互作用を検討する。

- 5) VCP の shuttling 機能を活性化する低分子化合物のスクリーニングなどの根本治療薬の探索を行う。

文献

1. M. Neumann, et al. Science, 314: 130-133, 2006.
2. T.J. Kwiatkowski, et al. Science, 323: 1205-1208, 2009.
3. C. Vance, et al. Science, 323: 1208-1211, 2009.
4. N. Fujikake et al. J. Biol. Chem. 283: 26188-26197, 2008
5. R. Nagai et al. Exp cell res. 316:2313-2321, 2010
6. H. Sasayama et al. Plos one. 7: e39483, 2012.
7. H. Higashiyama et al. Cell Death Differ. 9: 264-273, 2002.
8. G.P. Ritson et al. J Neurosci. 22: 7729-7739, 2010.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- 1) 東裕美子, 笹山博司, 島村真依, 吉田誠克, 徳田隆彦, 水野俊樹, 中川正法, 山口政光:
The search of genes related *FUS* by *Drosophila* amyotrophic lateral sclerosis.
日本神経学会総会(第 36 回), 東京, 2013. 5. 30.
- 2) 東裕美子, 徳田隆彦, 京谷茜, 吉田誠克, 水田依久子, 水野俊樹, 中川正法, 山口政光: The search of genes related *FUS* by *Drosophila* amyotrophic lateral sclerosis.
日本分子生物学会(第 36 回), 神戸, 2013. 12. 4.
- 3) 東裕美子, 徳田隆彦, 京谷茜, 吉田誠克, 水田依久子, 水野俊樹, 中川正法, 山口政光: ショウジョウバエ筋萎縮性側索硬化症モデルを用いた *FUS* 関連遺伝子群の解析. 4 大学連携

フォーラム(第 3 回), 京都, 2013. 12. 9.

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得: なし
- 2.実用新案登録: なし
- 3.その他: なし

GDNF, HGF, IGF-1 発現骨髄間葉系幹細胞による ALS 動物モデル治療

—行動解析および病理学的検討—

研究分担者 中島 健二,

研究協力者 渡辺保裕, 山川(吉田)三穂, 恵比木満喬, 細川洋行, 安井建一, 中野俊也

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

研究要旨

【目的】ヒト人工染色体(HAC)技術を用いて、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、インスリン様成長因子(IGF-1)、肝細胞増殖因子(HGF)を発現する骨髄間葉系幹細胞(MSC)を樹立する。樹立細胞を筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスへの移植し、有効な移植時期を検討する。【方法】HAC 導入 MSC を ALS モデルマウス(60,80,100,120 日齢)の第四脳室へ移植し、臨床効果を観察する。【結果】GDNF, IGF-1, HGF の ELISA, ルシフェラーゼ活性, GFP の発現解析等による検討の結果, 導入遺伝子がコードする蛋白質をいずれも高発現している HAC 導入 MSC クローンを得た。100 日齢での移植において ALS マウスに対して発症から死亡までの期間と全体の寿命の延長効果を確認した。【結論】GDNF, IGF-1, HGF を高発現する MSC 株を樹立し, ALS マウスに対する有効性を示す移植時期を決定した。

A.研究目的

昨年の本会議で、骨髄間葉系幹細胞(MSC)に人工染色体(HAC)技術を用いて複数の神経栄養因子を導入した細胞株(HAC 導入 MSC)の樹立に関して報告した。この細胞株を使用して、MSC 本来の神経保護効果と、導入したグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、インスリン様成長因子(IGF-1)、肝細胞増殖因子(HGF)による神経栄養効果を、筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスで検討する。

B.研究方法

培養した HAC 導入 MSC を移植直前に回収し 1×10^6 個の細胞を $25 \mu\text{l}$ の生理食塩水(PBS)に懸濁する。移植マウスの頭蓋骨を露出し、bregma より正中 6mm 後方に小穴を作製する。小穴より 30 ゲージの歯科用注射針を、脳表(小脳)から垂直に 2.75mm まで刺入し(第四脳室に該当する)、細胞懸濁液を 5 分間持続的に穏徐に注入する。細胞移植する SOD1^{G93A} 高発現マウスは同腹、同性、体重をマッチさせた 2 群に分類し、一方を細胞移植群、

他方を PBS のみを移植する群として比較する。細胞移植に適した時期を検討するた 60, 80, 100, 120 日齢の各時期に細胞移植を行う。

(倫理面への配慮)

組換え DNA 実験、動物実験および動物の取り扱いに関しては、鳥取大学の当該委員会での承認を得てこれを遵守して行った。

C and D.研究結果および考察

HAC 導入 MSC 移植群とコントロール群の死亡日齢の結果は 60 日移植 : 144.6 ± 2.2 日 vs 141.6 ± 3.0 日, 80 日 : 147.3 ± 2.5 日 vs 143.7 ± 2.8 日, 100 日 : 147.7 ± 2.5 日 vs 140.8 ± 1.3 日, 120 日 : 148.5 ± 2.5 日 vs 147.7 ± 2.8 日であった。今回の移植に使用したマウスは平均 120 日で発症するため、発症 20 日前の移植(100 日齢移植)で最大の効果が得られ、統計的に有意差が見られた(Log-Rank test, $p < 0.01$)。

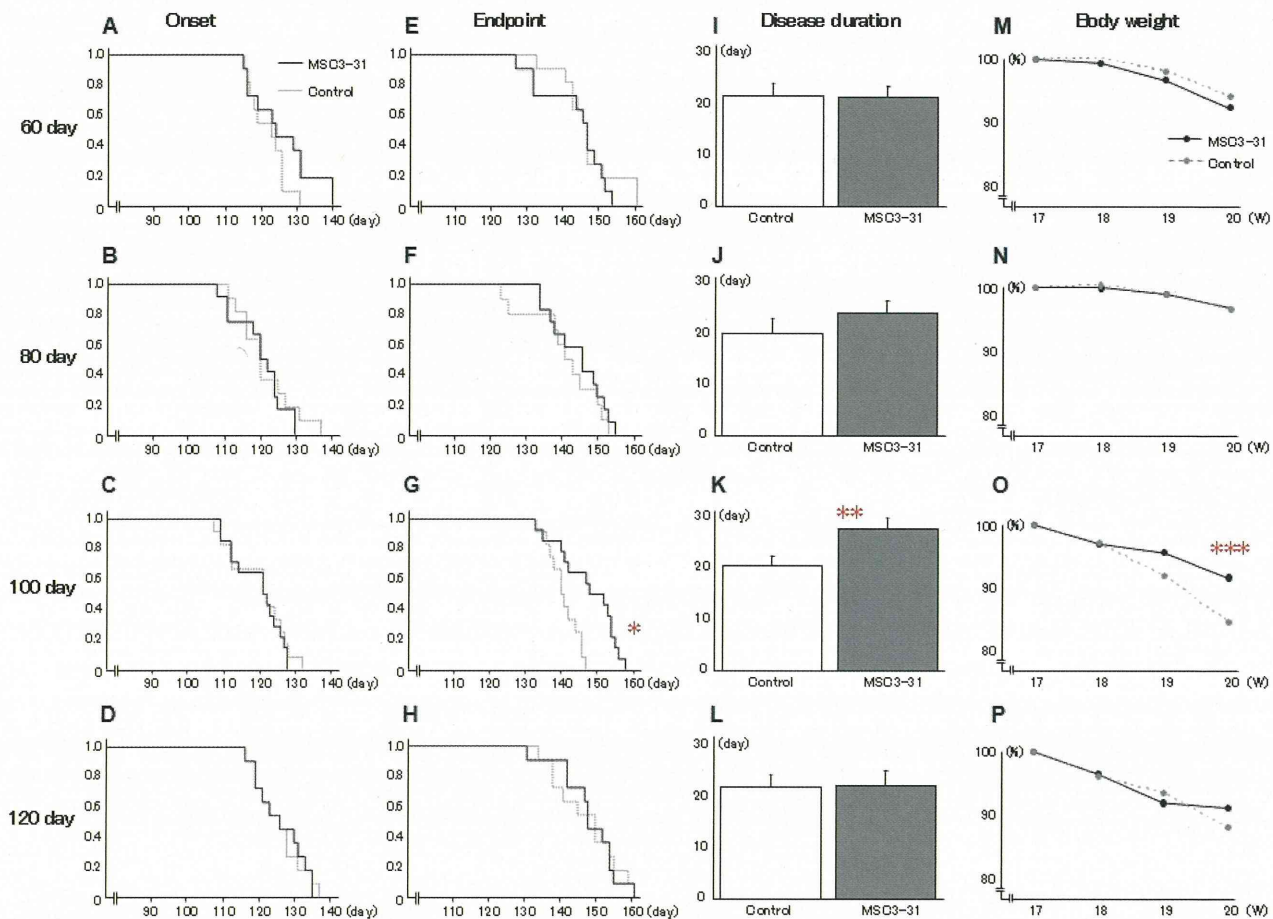


図1 臨床評価

60日 (A, E, I, M), 80日 (B, F, J, N), 100日 (C, G, K, O), 120日 (D, H, L, P) での移植効果の評価。発症 (A, B, C, D), 死亡 (E, F, G, H), 病期 (I, J, K, L), 体重 (M, N, O, P) を示す。100日齢での移植にて, 次の項目で対照と比して有意差を伴う改善を認めた。死亡 (G, 重 (O, *: $P < 0.05$)).

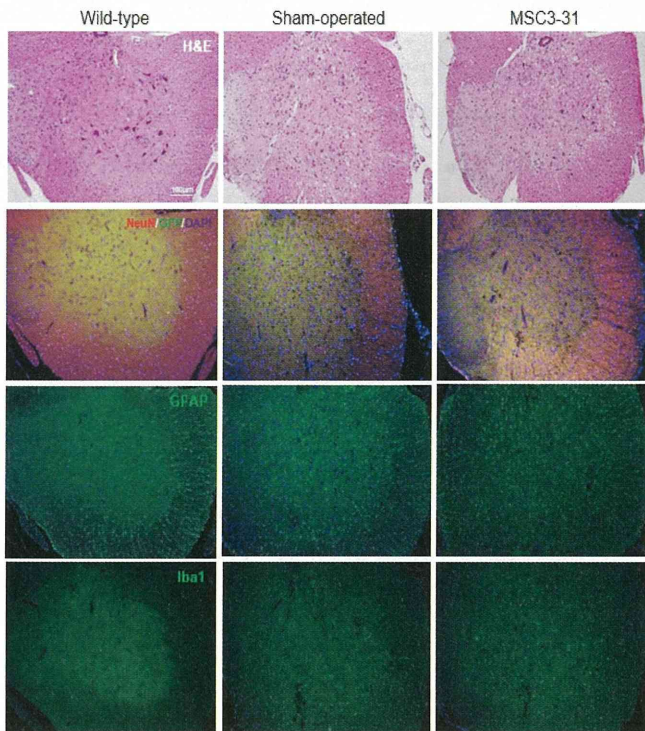


図2 病理解析

野生型マウス (移植なし, wild-type), 対照 (sham-operated), 細胞移植 (MSC3-31) における, H&E 染色と神経 (Neu-N), アストロサイト (GFAP), マイクログリア (Iba1) の評価。100日齢に移植, 死亡直前の評価では各グループに明瞭な差は認めなかった。

E.結論

樹立した HAC 導入 MSC を用いた細胞移植は、発症 20 日前の移植で ALS マウスに対する有効であった。ウイルスベクターや人工染色体を用いて移植片細胞を遺伝子改変することで、移植片細胞のホストへの有効性が増すことが示された。ヒト患者への応用のためには、これらの改変技術の安全性の確認が重要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2.学会発表

第 12 回日本再生医療学会総会

渡辺保裕ほか、ヒト人工染色体を利用した GDNF, IGF-1, HGF 分泌間葉系幹細胞の樹立と ALS マウスへの治療応用.

24th international symposium on ALS/MND

Y Watanabe, et al. Chromosomally-modified mesenchymal stem cells secreting GDNF, IGF-1, and HGF attenuate disease progression in an ALS animal model.

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

「家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) 発症するトランスジェニックマウス」中島健二ら (特許第4590638号) .

2.実用新案登録

3.その他

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Kuzuhara S, Kokubo Y	Amyotrophic lateral sclerosis-Pakinsonism-Dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Muro disease): a review on recent research and new concept	Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias,	Michael J. Strong	Oxford University Press,	Oxford, UK	2012	
Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S	Cell therapy for Parkinson's disease.	Clinical implications of fetal transplantation in Medicine	Stubblefield P and Bhattacharya N	Springer-Verlag	英国	2013	193-203

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, Aiba I, Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, <u>Nakano I</u> , Sobue G	Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. Doi.	84 10	1365-1371 1136/jnnp-2013-306020.	2013	
Tetsuka S, Morita M, Iida A, Uehara R, Ikegawa S, <u>Nakano I</u>	ZNF512B gene is a prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Sci.	324	163-6	2013	
Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, <u>Nakano I</u>	Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand.	Acta Neurol Scand.	128	386-90.	2013	
Tetsuka S, Tominaga K, Ohta E, Kuroiwa K, Sakashita E, Kasashima K, Hamamoto T, Namekawa M, Morita M, Natsui S, Morita T, Tanaka K, Takiyama Y, <u>Nakano I</u> , Endo H	Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type.	J Neurol Sci. doi:pil j. jns.	S0022-510X(13)	10.1016/02871-2.08.022.	2013	
Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, <u>Nakano I</u> , Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H	Pathological features of FTLD-FUS in a Japanese population: analyses of nine cases.	J Neurol Sci	335	89-95	2013	
T Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi, <u>Nakano I</u>	Creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker of residual muscle mass in amyotrophic lateral sclerosis.	Neurol Clin Neurosci	1, 2013	32-37	2013	
S. Tetsuka, M. Morita, K. Ikeguchi <u>I. Nakano</u>	Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis Acta	Neurologica Scandinavica	DOI: 10.1111 Ane.	12134	2013	
S. Tetsuka, K. Tominaga, E. Ohta, K. Kuroiwa E. Sakashita K. Kasashima, T. Hamamoto M. Namekawa, M. Morita S. Natsui T. Morita, K. Tanaka, Y. Takiyama <u>I. Nakano</u> , H. Endo	Paraneoplastic cerebellar Degeneration associated With an onconeural Antibody against creatine Kinase, brain-type	Journaol of the Neurological Sciences	335	48-57	2013	
Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, <u>Sobue G</u>	Lower Motor Neuron Involvement in TAR DNA-Binding Protein of 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis.	JAMA Neurol		in press	2013	有
Honda D, Ishigaki S, Iguchi Y, Fujioka Y, Udagawa T, Masuda A, Ohno K, Katsuno M, <u>Sobue G</u>	The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons.	FEBS Open Bio	4	1-10	2013	有
Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, <u>Sobue G</u> , Ohno K	Position-dependent FUS-RNA interactions regulate alternative splicing events and transcriptions.	Sci Rep	2	529	2013	有
Chua JP, Reddy SL, Merry DE, Adachi H, Katsuno M, <u>Sobue G</u> , Robins DM, Lieberman AP	Transcriptional activation of TFEB/ZKSCAN3 target genes underlies enhanced autophagy in spinobulbar muscular atrophy.	Hum Mol Genet		in press	2013	有
Iguchi Y, Katsuno M, Ikenaka K, Ishigaki S, <u>Sobue G</u>	Amyotrophic lateral sclerosis: an update on recent genetic insights.	J Neurol	11	2917-2927	2013	有
Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, Iguchi Y, Udagawa T, Watanabe H, Katsuno M, Ohno K, <u>Sobue G</u>	US-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD.	Sci Rep	3	2388	2013	有
Takagi S, Iguchi Y, Katsuno M, Ishigaki S, Ikenaka K, Fujioka Y, Honda D, Niwa J, Tanaka F, Watanabe H, Adachi H, <u>Sobue G</u>	RNP2 of RNA recognition motif 1 plays a central role in the aberrant modification of TDP-43.	PLoS One	8	e66966	2013	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Doi H, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Qiang Q, Tanaka F, Yanagawa T, Warabi E, Ishii T, Sobue G	p62/SQSTM1 differentially removes the toxic mutant androgen receptor via autophagy and inclusion formation in a spinal and bulbar muscular atrophy mouse model.	J Neurosci	33	7710-7727	2013	有
Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Takagi S, Ishigaki S, Ikenaka K, Kawai K, Watanabe H, Yamanaka K, Takahashi R, Misawa H, Sasaki S, Tanaka F, Sobue G	Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration.	Brain	136	1371-1382	2013	有
Qiang Q, Adachi H, Huang Z, Jiang YM, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Sobue G	enistein, a natural product derived from soybeans, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron disease.	J Neurochem	126	122-130	2013	有
Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Tanaka F, Nakai A, Sobue G	Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration.	Nat Commun	4	1405	2013	有
Tsuiji H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, Sobue G, Yamanaka K	Spliceosome integrity is defective in the motor neuron diseases ALS and SMA.	EMBO Mol Med	5	221-234	2013	有
Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, Sobue G, Maji D, Ihn H, Mizushima T	Suppression of UV-Induced Wrinkle Formation by Induction of HSP70 Expression in Mice.	J Invest Dermatol	133	919-928	2013	有
Ando J, Fujisawa KK, Shikishima C, Hiraishi K, Nozaki M, Yamagata S, Takahashi Y, Ozaki K, Suzuki K, Deno M, Sasaki S, Toda T, Kobayashi K, Sugimoto Y, Okada M, Kijima N, Ono Y, Yoshimura K, Kakihana S, Maekawa H, Kamakura T, Nonaka K, Kato N, Ooki S	Two cohort and three independent anonymous twin projects at the Keio Twin Research Center (KoTReC).	Twin Res Hum Genet	16	202-216	2013	無
Uenaka K, Kowa H, Sekiguchi K, Nagata K, Ohtsuka Y, Kanda F, Toda T	Myositis with antimitochondrial antibodies diagnosed by musculus rectus abdominis biopsy.	Muscle Nerve	47	766-768	2013	無
Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H	Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A β and Differential Drug Responsiveness.	Cell Stem Cell	2	487-496	2013	無
Ueda T, Seki T, Katanazaka K, Sekiguchi K, Kobayashi K, Kanda F, Toda T	A novel mutation in the C2 domain of protein kinase C gamma associated with spinocerebellar ataxia type 14.	J Neurol	260	1664-1666	2013	無
Popiel HA, Takeuchi T, Burke JR, Strittmatter WJ, Toda T, Wada K, Nagai Y	Inhibition of protein misfolding/aggregation using polyglutamine binding peptide QBPI as a therapy for the polyglutamine diseases.	Neurotherapeutics	10	440-446	2013	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuwano R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, <u>Toda T</u> , Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM, Kukull WA, Lee VM, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, Tsuji S.	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy.	N Engl J Med	369	233-244	2013	無
Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Fukada SI, Hozoji-Inada M, Chiyo T, Kuga A, Matsuo M, Sato K, Yamaguchi M, Ito T, Ohtsuka Y, Katanosaka Y, Miyagoe-Suzuki Y, Naruse K, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, <u>Toda T</u>	Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression.	Hum Mol Genet	22	3003-3015	2013	無
Yasui N, Takaoka Y, Nishio H, Nurputra DK, Sekiguchi K, Hamaguchi H, Kowa H, Maeda E, Sugano A, Miura K, Sakaeda T, Kanda F, <u>Toda T</u> .	Molecular pathology of Sandhoff disease with p.Arg505Gln in HEXB: application of simulation analysis.	J Hum Genet	58	611-617	2013	無
Mizuta J, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M, <u>Toda T</u> .	YY1 binds to α -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression.	J Hum Genet	58	711-719	2013	無
Tanaka K, Wada-Isoe K, Nakashita N, Yamamoto M, <u>Nakashima K</u>	Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease	Journal of the Neurological Sciences	331	76-80	2013	有
Adachi T, Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakano T, <u>Nakashima K</u>	Autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy with decreased uptake of metaiodobenzylguanidine.	clinical neurology and neurosurgery	115	1555-1557	2013	有
The Multiple system atrophy research collaboration	mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy.	NEJM	369	233-244	2013	無
Teruo Yokoyama, 1, 3 Miyako Ishiyama, 2 Kazuko Hasegawa, 1 Toshiki Uchihara, 3 and Saburo Yagishita, 2	Case Report Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCA8 expansion mutation	Neuropathology		doi:10.1111/neup.12.42	2013	無
Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto YI, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Orimo S, Kobayashi T, Kamata T, Nakagawa M, Kuwabara S, <u>Mizusawa H</u> , Yokota T	Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions-multifocal hits and local propagation?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press		2013	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Tanaka F, Izumi Y, Morita M, Ogaki K, Taniguchi A, <u>Aiba I</u> , Mizoguchi K, Okamoto K, Hasegawa K, Aoki M, Kawata A, Abe K, Oda M, Konagaya M, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G	Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	84	1365-1371	2013	無
Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, <u>Aiba I</u> , Naganawa S, Sobue G.	Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy	Parkinsonism Related Disorders			2013	
Tanaka H, Shimazawa M, <u>Aoki M</u> , et al.	ITIH4 and Gpx3 are potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis	J Neurol	260	1782-97	2013	無
Morimoto N, Yamashita T, Sato K, Kurata T, Ikeda Y, Kusahara T, Murata N, <u>Abe K</u>	Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods.	J Neurol Sci.	324(1-2)	149-55	2013	あり
Ikeda Y, Ohta Y, Kurata T, Shiro Y, Takao Y, <u>Abe K</u> .	Acoustic impairment is a distinguishable clinical feature of Asidan/SCA36	J Neurol Sci.	324(1-2)	109-12.	2013	あり
Miyazaki K, Yamashita T, Morimoto N, Sato K, Mimoto T, Kurata T, Ikeda Y, <u>Abe K</u> .	Early and selective reduction of NOP56 (Asidan) and RNA processing proteins in the motor neuron of ALS model mice.	Neurol Res.	35(7)	744-54	2013	あり
Sato K, Morimoto N, Kurata T, Mimoto T, Miyazaki K, Ikeda Y, <u>Abe K</u> .	Impaired hypoxic sensor Siah-1, PHD3, and FIH system in spinal motor neurons of an amyotrophic lateral sclerosis mouse model.	J Neurosci Res.	91(2)	285-91	2013	あり
Sun M, Yamashita T, Shang J, Liu N, Deguchi K, Liu W, Ikeda Y, Feng J, <u>Abe K</u> .	Acceleration of TDP43 and FUS/TLS protein expressions in the preconditioned hippocampus following repeated transient ischemia	J Neurosci Res.	92(1)	54-63	2014	あり
Kurata T, Miyazaki K, Morimoto N, Kawai H, Ohta Y, Ikeda Y, <u>Abe K</u> .	Atorvastatin and pitavastatin reduce oxidative stress and improve IR/LDL-R signals in Alzheimer's disease.	Neurol Res.	35(2)	193-205	2013	あり
Matsuzono K, Kurata T, Deguchi S, Yamashita T, Deguchi K, Ikeda Y, <u>Abe K</u> .	Two Unique Cases with Anti-GluR Antibody-Positive Encephalitis.	Clin Med Insights Case Rep.	23(6)	113-7	2013	あり
Fujimoto S, Manabe Y, Fujii D, Kozai Y, Matsuzono K, Takahashi Y, Narai H, Omori N, Adachi K, Nanba E, Nishino I, <u>Abe K</u> .	A novel mutation of the GAA gene in a patient with adult-onset Pompe disease lacking a disease-specific pathology.	Intern Med.	52(21)	2461-2464	2013	なし
Furuta N, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Takatama M, Matsuoka M, <u>Okamoto K</u>	Reduced expression of BTBD 10 in anterior horn cells with Golgi fragmentation and pTDP-43-positive inclusions in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Neuropathology	33	397-404	2013	有
Hayashi S, Amari M, <u>Okamoto K</u>	Loss of Calretinin- and parvalbumin-immunoreactive axons in anterolateral columns beyond the corticospinal tracts of amyotrophic lateral sclerosis spinal cords	J Neurol Sci	331	61-66	2013	有
Furuta N, Makioka K, Fujita Y, <u>Okamoto K</u>	Changes in the clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in rural Japan	Intern Med	52	1691-1696	2013	有
Ushikubo M, Tomita C, Inokuma A, Ikeda M, <u>Okamoto K</u>	Illness course and circumstances of death among individuals with rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis	International Medical Journal	20	446-449	2013	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Sakurai A, Makioka K, Fukuda T, Takatama M, <u>Okamoto K</u>	Accumulation of phosphorylated TDP-43 in the CNS of a patient with Cockayne syndrome	Neuropathology	33	673-677	2013	有
Shimizu H, Toyoshima Y, Shiga A, Yokoseki A, Arakawa K, Sekine Y, Shimohata T, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, <u>Onodera O</u> , Takahashi H.	Sporadic ALS with compound heterozygous mutations in the SQSTM1 gene.	Acta Neuropathol.	126	453-459	2013	有
Ishihara T, Ariizumi Y, Shiga A, Kato T, Tan CF, Sato T, Miki Y, Yokoo M, Fujino T, Koyama A, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, <u>Onodera O</u> .	Decreased number of Gemini of coiled bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis.	Hum Mol Genet.	22	4136-4147	2013	有
Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, <u>Onodera O</u> .	Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	398-401	2013	有
Al-Chalabi A, <u>Kwak S</u> , Mehler M, Rouleau G, Siddique T, Strong M, Leigh PN	Genetic and epigenetic studies of amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	14	44-52	2013	無
Pan W, <u>Kwak S</u> , Lu Y, Fuzhong L, Chunlan W, Chen Y, Yamamoto Y, Cai Dingfang	Actigraphy monitoring of symptoms in patients with Parkinson's disease.	Physiol Behav	119	156-160	2013	無
Yamashita T, Chai H, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S, <u>Kwak S</u>	Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons.	EMBO Mol Med	5	10-19	2013	無
Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Keino-Masu K, Kazuhiro Ishii K, <u>Kwak S</u> , Masu M, Tamaoka S	A unique mouse model for investigating the properties of amyotrophic lateral sclerosis-associated protein TDP-43, by in utero electroporation.	Neurosci Res	77	234-241	2013	無
Pan W, <u>Kwak S</u> , Li G, Chen Y, Cai	Therapeutic effect of Yang-Xue-Qing-Nao granules on sleep dysfunction in Parkinson's disease.	Chinese Med	8	14	2013	無
Kamada M, Izumi Y, Ayaki T, Nakamura M, Kagawa S, Kudo E, Sako W, Maruyama H, Nishida Y, Kawakami H, Ito H, <u>Kaji R</u> .	Clinicopathologic features of autosomal recessive amyotrophic lateral sclerosis associated with optineurin mutation.	Neuropathology	29	1-8	2013	有
<u>Kashihara K</u> , Imamura T.	Frequency and clinical correlates of retrocollis in Parkinson's disease.	J Neurol Sci	324	106-108	2013	有
Nagara Y, Tateishi T, Yamasaki R, Hayashi S, Kawamura M, Kikuchi H, Iinuma KM, Tanaka M, Iwaki T, Matsushita T, Ohyagi Y, <u>Kira J</u>	Impaired cytoplasmic-nuclear transport of hypoxia-inducible factor-1 α in amyotrophic lateral sclerosis.	Brain Pathol	23	534-546	2013	無
Sonoda K, Sasaki K, Tateishi T, Yamasaki R, Hayashi S, Sakae N, Ohyagi Y, Iwaki T, <u>Kira J</u> .	TAR DNA-binding protein 43 pathology in a case clinically diagnosed with facial-onset sensory and motor neuronopathy syndrome: an autopsied case report and a review of the literature.	J Neurol Sci	322	148-153	2013	有
Yamamoto T, Uchiyama T, Sakakibara R, Taniguchi J, <u>Kuwabara S</u>	The subthalamic activity and striatal monoamine are modulated by subthalamic stimulation	Neuroscience			印刷中	無
Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, Noto Y, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Orimo S, Kobayashi T, Kamata T, Nakagawa M, <u>Kuwabara S</u> , Mizusawa H, Yokota T	Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions--multifocal hits and local propagation?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	85-91	2014	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, <u>Kuwabara S</u>	Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy	NeuroUrol Urodyn			印刷中	無
Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M, Ohmori S, Iwai Y, Ito S, Kanai K, Sato Y, <u>Kuwabara S</u>	Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	969-972	2013	有
Noto Y, Misawa S, Mori M, Kawaguchi N, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Beppu M, Ohmori S, Nakagawa M, <u>Kuwabara S</u>	Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block	Clin Neurophysiol	124	1893-1898	2013	有
Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, <u>Kuwabara S</u> , Ueno SI, Suhara T	Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease	J Neurol Neurosurg Psychiatry			印刷中	無
Asahina M, Low DA, Mathias CJ, Fujinuma Y, Katagiri A, Yamanaka Y, Shimada J, Poudel A, <u>Kuwabara S</u>	Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease	Parkinsonism Relat Disord	19	560-562	2013	無
Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, <u>Kuwabara S</u> , Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O	Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	398-401	2013	有
Yui Nakayama, Satoru Morimoto, Misao Yoneda, Shigeki Kuzuhara, and <u>Yasumasa Kokubo</u>	Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Kii Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex	Journal of Neurodegenerative Diseases	Volume 2013	Article ID 679089, 4 pages	2013	無
Kotaro Ogaki, Yuanzhe Li, Masashi Takanashi, Kei-Ichi Ishikawa, Tomonori Kobayashi, Takashi Nonaka, Masato Hasegawa, Masahiko Kishi, Hiroyo Yoshino, Manabu Funayama, Tetsuro Tsukamoto, Keiichi Shioya, Masayuki Yokochi, Hisamasa Imai, Ryogen Sasaki, <u>Yasumasa Kokubo</u> , Shigeki Kuzuhara, Hiroyuki Tomiyama, Nobutaka Hattori	Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS	Parkinsonism Relat Disord.	Jan;19(1)	15-20.	2013	無
Tameko Kihira, Kazushi Okamoto, Sohei Yoshida, Tetuya Kondo, Keiko Iwai, Sachiko Wada, Yoshinori Kajimoto, Tomoyoshi Kondo, <u>Yasumasa Kokubo</u> , Shigeki Kuzuhara	Environmental Characteristics and oxidative stress of inhabitants and patients with amyotrophic lateral sclerosis in a high-incidence area on the Kii peninsula, Japan	Internal Medicine	52	1479-1486	2013	無
Ken-ichiro Kobayashi, Fukumi Nakamura-Uchiyama, Takeshi Nishiguchi, Kenichi Isoda, <u>Yasumasa Kokubo</u> , Katsuhiko Ando, Masaki Katurahara, Yasuhito Sako, Tetsuya Yanagida, Akira Ito, Sentaro Iwabuchi, and Kenji Ohnishi	Rare case of disseminated cysticercosis and taeniasis in a Japanese traveller after returning from India	American journal of tropical medicine and hygiene Am J Trop Med Hyg	Jul;89(1)	58-62	2013	無
Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, <u>Saito K</u>	Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of MYO1	Brain Dev	35(4)	349-355	2013	無
Toyota K, Ogino D, Hayashi M, Taki M, <u>Saito K</u> , Abe A, Hashimoto T, Umetsu K, Tsukaguchi H, Hayasaka K	INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease complicated with focal segmental glomerulosclerosis	J Peripher Nerv Syst	18(1)	97-98	2013	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, Fujii T, Sugai K, Imai K, Uster T, Chitayat D, Weiss S, Kashii H, Kusano T, Matsumoto A, Nakamura K, Oyazato Y, Maeno M, Nishiyama K, Koderia H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, <u>Saito K</u> , Hayasaka K, Matsumoto N, Saito H	Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation	Epilepsia	54(7)	1282-1287	2013	無
Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Koshio T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuiishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, <u>Saito K</u> , Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N	MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome	Am J Med Genet A	161(9)	2234-2243	2013	無
Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N, Kubo Y, Takeuchi A, <u>Saito T</u> , Takeshima Y, Tohyama Y, Tay SK, Low PS, Saito K, Nishio H	Spinal Muscular Atrophy :From gene discovery to clinical trials	Ann Hum Genet	77(5)	435-463	2013	無
Iwasaki N, Fukawa K, Matsuo M, Urano M, Watanabe M, Ono Y, Tanabe K, Tanizawa Y, Ogata M, Ide R, Takizawa M, Nagata S, Osawa M, Uchigata Y, <u>Saito K</u>	A sibling case of Wolfram syndrome with a novel mutation Y652X in WFS1	Diabetol Int			in press	無
Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, <u>Saito K</u>	Corticosteroid therapy for duchenne muscular dystrophy: improvement of psychomotor function	Pediatr Neurol			in press	無
Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi J, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, <u>Saito K</u> , Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H	Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients	Brain Dev			in press	無
Sakushima K, Hida K, Yabe I, Tsuboi S, Uehara R, <u>Sasaki H</u>	Different surgical treatment techniques used by neurosurgeons and orthopedists for syringomyelia caused by Chiari I malformation in Japan: clinical article	J Neurosurgery Spine	18	588-92	2013	有
Shiohara N, Nakamura M, Sameshima M, Deguchi A, Hayashi T, Sasaki N, <u>Sano A</u>	Chorein, the protein responsible for chorea-acanthocytosis, interacts with β -adducin and β -actin	Biochem Biophys Res Commun	441	96-101	2013	有
Higashihara M, <u>Sonoo M</u> , Yamamoto T, et al.	Far-field potentials in hypotenar motor unit number estimation. Muscle Nerve.	Muscle Nerve	48	191-197	2013	有
Kawamura Y, <u>Sonoo M</u> , Higashihara M, et al.	Origin of surface MUPs in hypotenar motor unit number estimation.	Muscle Nerve	48	185-190	2013	有

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Kosaka T, Kuroha Y, Tada M, Hasegawa A, Tani T, Matsubara N, Koike R, Toyoshima Y, <u>Takahashi H</u>	A fatal neuromuscular disease in an adult patient after poliomyelitis in early childhood: consideration of the pathology of post-polio syndrome.	Neuropathology	33	93-101	2013	有
Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, <u>Takahashi H</u> , Onodera O	Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	398-401	2013	有
Uemura M, Kosaka T, Shimohata T, Ishikawa M, Nishihira Y, Toyoshima Y, Yanagawa K, Kawachi I, <u>Takahashi H</u> , Nishizawa M	Dropped head syndrome in amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	14	232-233	2013	無
Tanaka H, Shimazawa M, Takata M, Kaneko H, Tsuruma K, Ikeda T, Warita H, Aoki M, Yamada M, <u>Takahashi H</u> , Hozumi I, Minatsu H, Inuzuka T, Hara H	ITIH4 and Gpx3 are potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol	260	1782-1797	2013	無
Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Shiga A, Tanaka H, Shimohata M, Kimura K, Morita T, Kakita A, Nishizawa M, <u>Takahashi H</u>	Transportin 1 accumulates in FUS inclusions in adult-onset ALS without FUS mutation.	Neuropathol Appl Neurobiol	39	580-584	2013	無
Shimizu H, Toyoshima Y, Shiga A, Yokoseki A, Arakawa K, Sekine Y, Shimohata T, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Onodera O, <u>Takahashi H</u>	Sporadic ALS with compound heterozygous mutation in the <i>SQSTM1</i> gene.	Acta Neuropathol	126	453-459	2013	有
Ishihara T, Ariizumi Y, Shiga A, Kato T, Tan C-F, Sato T, Miki Y, Yokoo M, Fujino T, Koyama A, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, <u>Takahashi H</u> , Onodera O	Decreased number of Gemini of coiled bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis.	Hum Mol Genet	22	4136-4147	2013	有
Kimura T, Jiang H, Konno T, Seto M, Iwanaga K, Tsujihata M, Satoh A, Onodera O, Kakita A, <u>Takahashi H</u>	Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: a pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator	Neuropathology (in press)				有
Tashiro Y, Urushitani M, Inoue H, Koike M, Uchiyama Y, Komatsu M, Tanaka K, Yamazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Ito H, <u>Takahashi R</u>	Motor Neuron-specific Disruption of Proteasomes, but not Autophagy, Replicates Amyotrophic Lateral Sclerosis.	J Biol Chem.	287(51)	42984-94.	2013	無
Ansai S, Sakuma T, Yamamoto T, Ariga H, Uemura N, <u>Takahashi R</u> , Kinoshita M.	Efficient targeted mutagenesis in medaka using custom-designed transcription activator-like effector nucleases.	Genetics	193(3)	739-49	2013	無
Wu Z, Sawada T, Shiba K, Liu S, Kanao T, <u>Takahashi R</u> , Hattori N, Imai Y, Lu B.	Tricorned/NDR kinase signaling mediates PINK1-directed mitochondrial quality control and tissue maintenance.	Genes Dev	27(2)	157-62	2013	無
Nuber S, Harmuth F, Kohl Z, Adame A, Trejo M, Schönig K, Zimmermann F, Bauer C, Casadei N, Giel C, Calaminus C, Pichler BJ, Jensen PH, Müller CP, Amato D, Kornhuber J, Teismann P, Yamakado H, <u>Takahashi R</u> , Winkler J, Masliah E, Riess O.	A progressive dopaminergic phenotype associated with neurotoxic conversion of α -synuclein in BAC-transgenic rats.	Brain	136	412-32	2013	無
Matsui H, Gavinio R, Asano T, Uemura N, Ito H, Taniguchi Y, Kobayashi Y, Maki T, Shen J, Takeda S, Uemura K, Yamakado H, <u>Takahashi R</u> .	PINK1 and Parkin complementarily protect dopaminergic neurons in vertebrates.	Hum Mol Genet	22	2423-34	2013	無

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年	GRANTへの謝辞の有無
Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, <u>Takahashi R.</u>	ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.	FEBS Lett	587	1316-25	2013	無
Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, Takagi S, Ishigaki S, Ikenaka K, Kawai K, Watanabe H, Yamanaka K, <u>Takahashi R.</u> , Misawa H, Sasaki S, Tanaka F, Sobue G.	Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration.	Brain	136	1371-82	2013	無
Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, <u>Takahashi R.</u> , Iwata N, Yamanaka S, Inoue H	Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness.	Cell Stem Cell	12	487-96	2013	無
Noda Y, Asada M, Kubota M, Maesako M, Watanabe K, Uemura M, Kihara T, Shimohama S, <u>Takahashi R.</u> , Kinoshita A, Uemura K.	Copper enhances APP dimerization and promotes A β production.	Neurosci Lett	28	547:10-5	2013	無
Akizuki M, Yamashita H, Uemura K, Maruyama H, Kawakami H, Ito H, <u>Takahashi R.</u>	Optineurin suppression causes neuronal cell death via NF- κ B pathway.	J Neurochem	126	699-704	2013	無
Ohno M, Hiraoka Y, Lichtenthaler SF, Nishi K, Saijo S, Matsuoka T, Tomimoto H, Araki W, <u>Takahashi R.</u> , Kita T, Kimura T, Nishi E.	Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing α -secretase activity in an Alzheimer's disease mouse model.	Neurobiol Aging	35	213-222	2013	無
Maesako M, Uemura K, Iwata A, Kubota M, Watanabe K, Uemura M, Noda Y, Asada-Utsugi M, Kihara T, <u>Takahashi R.</u> , Shimohama S, Kinoshita A.	Continuation of Exercise Is Necessary to Inhibit High Fat Diet-Induced β -Amyloid Deposition and Memory Deficit in Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice.	PLoS One	8(9)	e72796	2013	無
Oono M, Okado-Matsumoto A, Shodai A, Ido A, Ohta Y, Abe K, Ayaki T, Ito H, <u>Takahashi R.</u> , Taniguchi N, Urushitani M.	Transglutaminase 2 accelerates neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis through interaction with misfolded superoxide dismutase 1.	J Neurochem	Epub ahead of print		2013	無
Honjo Y, Horibe T, Torisawa A, Ito H, Nakanishi A, Mori H, Komiya T, <u>Takahashi R.</u> , Kawakami K.	Protein Disulfide Isomerase P5-Immunopositive Inclusions in Patients with Alzheimer's Disease.	J Alzheimers Dis	38(3)	601-9	2014	無
Ono M, Cheng Y, Kimura H, Watanabe H, Matsumura K, Yoshimura M, Iikuni S, Okamoto Y, Ihara M, <u>Takahashi R.</u> , Saji H.	Development of Novel (123)I-Labeled Pyridyl Benzofuran Derivatives for SPECT Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease.	PLoS One	8(9)	e74104	2013	無
Minakawa EN, Yamakado H, Tanaka A, Uemura K, Takeda S, <u>Takahashi R.</u>	Chicken DT40 cell line lacking DJ-1, the gene responsible for familial Parkinson's disease, displays mitochondrial dysfunction.	Neurosci Res	77(4)	228-33	2013	無