

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22110004

研究課題名(和文) 選択的ニューロン病態解析法の開発・展開

研究課題名(英文) The development and analysis of selective neuronal pathology

研究代表者

貫名 信行(Nukina, Nobuyuki)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：10134595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 85,900,000円

研究成果の概要(和文)：ハンチントン病における選択的神経細胞変性の機序を明らかにするため、凝集体結合タンパク質FUS/TLS, NF-YA, p62のノックアウトマウスも含めた解析を行い、それぞれのin vivoの機能を明らかにするとともに、ポリグルタミン病病態との関連を検討した。遺伝子発現異常を呈するsodium channel beta4 subunitについて同様にノックアウトマウスの解析から線条体中型有棘神経細胞でリサージェントカレントを制御していることを示した。またその分布から大脳基底核投射線維が無髄であるという新しい解剖学的事実を提示した。またセルソーターを用いた新しい細胞機能解析手法を確立した。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanism of selective neuronal degeneration of Huntington disease, we analyzed aggregate interacting proteins including FUS/TLS, NF-YA, and p62 using knockout mice and showed their in vivo functions. Investigating sodium channel beta4 subunit using knockout mouse, we demonstrated the resurgent current is regulated by beta4 in medium spiny neurons (MSNs) and during this study, we found the MSNs have unmyelinated fibers, which was first clearly demonstrated in this study. We established the methods to analyze the gene expressions of selected neurons by FACS and found new genes which changed in HD MSNs.

研究分野：病態脳科学、神経内科学

キーワード：ポリグルタミン病 大脳基底核 FUS/TLS p62 NF-Y セルソーター

1. 研究開始当初の背景

神経病理学は近年分子生物学的手法を用いて様々な疾患の病態について形態のみでなく、分子のレベルで語るようになってきている。神経疾患はその病変部位特異性によって表現型(症状)が決定されるが、疾患によって病変部位特異性がどのように決定されているかについては未だ十分説明がなされていない(この場合病変部位特異性とは正確には細胞特異性である)。その主な原因は疾患における細胞特異的变化を十分に把握できる系が確立されていないからであると申請者は考えた。Microdissection 等により、ある領域を選択的に切り出すことや単一神経細胞を取り出し検討することなどが試みられているが、まだ細胞特異性病態を分子のレベルで語る仕事は少ない。

我々はポリグルタミン病(病因遺伝子に CAG リピートの伸長が存在し、伸長ポリグルタミン鎖を含む遺伝子産物ができる。ハンチントン病、遺伝性脊髄小脳失調症、球脊髄筋萎縮症などを含む)の病態をこの間検討してきた。ポリグルタミン病の主要病変は核内封入体である。核内封入体は伸長ポリグルタミンを含むタンパク質凝集体であり、様々な転写因子がこれに結合することにより、機能を失い、転写障害を起こすと考えられている。我々はポリグルタミン病のモデルマウスを検討する過程で本疾患では初期には限られた遺伝子の発現異常しか示していないことからこの限られた遺伝子発現異常こそ伸長ポリグルタミンの影響を直接受けたものであろうと想定した。遺伝子発現異常はおそらく転写因子を介するものであるとはいえず、従来ポリグルタミン病において病態に強く関与しているとされてきた Cre、Creb を介する転写に関しては Cre プロモーターを持つトランスジェニックマウスでかえって活性が亢進しているという報告(Obrietan K et al: J Neurosci 2004)もあり、この矛盾は解決されていない。そこで我々は早期に遺伝子発現低下を認める sodium channel beta4 subunit のプロモーターを用いて、beta4 promoter-Venus(蛍光タンパク質)のトランスジェニックマウスを作成した(Venus マウス)。このマウスをハンチントン病(HD)モデルマウス R6/2 と交配し検討したところ、遺伝子発現異常はプロモーター依存性、封入体依存性であることが明らかとなりつつある。この点を検討している過程でハンチンチン(ハンチントン病遺伝子産物)の発現はどこでも認められるといわれているが、それは事実であるのか、それではなぜ病変の細胞特異性が決定されているかという点についても検討を加えるべきではないかと考えるに至った。

2. 研究の目的

神経疾患研究における重要な課題は病変の細胞特異性である。ネットワークを形成する

神経系においてどの細胞がどのように障害されるのかは発症要因と関連し、また症状を決定する。この神経疾患における重要課題へアプローチするため、本研究は異なるプロモーターを用いて蛍光タンパク質を発現したトランスジェニックマウスから蛍光発現細胞をセルソーターによって単離し、その細胞特異性を解析する方法を確立する。この方法によってある遺伝子の特異的に発現する細胞群の特性を明らかにするとともに、ポリグルタミン病を疾患モデル系として細胞特異的解析を行う。すなわちポリグルタミン病モデルマウスとの交配によって細胞特異的な凝集体形成とプロモーター依存性転写異常の関連についてこれまでの論争に決着をつける。本研究の目標は細胞特異的分子神経病理学の基礎をモデルマウスにおいて確立することである。またこれにより、ヒト脳における選択的ニューロン病態解析のツールを確立することである。

3. 研究の方法

本研究ではこれらの結果に基づき、以下の課題を遂行する。(1)現在持っている各蛍光タンパク質発現ラインのセルソーター単離細胞の特性をマーカー遺伝子発現解析によって明らかにする。これらのラインと R6/2 とを交配したマウスを用いて遺伝子変化がポリグルタミン依存性であるかどうか、またそれは huntingtin(ハンチントン病遺伝子産物: htt)の遺伝子発現と相関しているのかどうかを検討する(このような細胞レベルの検討は実際のところ全く行われてこなかった)。またポリグルタミン存在下でプロモーター依存性(異なるプロモーターは異なる影響を受ける)であるかを検討する。beta4 プロモーターラインに関してはトランスジェニックのラインによって発現細胞が異なるので、内在性 beta4 を発現する細胞を確実にするため beta4 遺伝子に Cherry(赤い蛍光タンパク質のため、他の緑色蛍光ラインと交配して細胞の異同を検討できる)をノックインしたマウスを作成し、Cherry 発現細胞の特性を検討する。既報(Kotliarova et al J Neurochem2005)の htt exon1-EGFP マウスを用いて GFP 陽性細胞における遺伝子発現変化を検討し、他のラインの結果と比較し、遺伝子発現と凝集体形成の関連を解明する。DNA 修復障害など既報の病態についても単離細胞のどの段階で生じているかを明らかにすることでポリグルタミン病病態のカスケードを解明する。以上の解析を通してヒト脳解析に必要なツール(新規の細胞特異的マーカーなど)を確立する。(2)これまで同定してきたポリグルタミン凝集体結合タンパク質(FUS/TLS, p62, NF-Y)の検討によってハンチントン病の病変特異性や変性機序に関連するものがあるかどうかを検討する。(3)遺伝子発現を早期に生じ、線条体に強く発現している sodium channel beta4 subunit の機能

解析を行い、その病態への関与を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ハンチントン病ポリグルタミン凝集体結合蛋白質として同定した、FUS/TLS に関して、ポリグルタミン凝集一般と結合することを確認し(Doi et al, *Neurosci Res* 2010), さらに核移行に関連するドメインを同定し、細胞内環境の影響もこれに関与する可能性を示した(Kino et al, *Nucleic Acids Res* 2011)。FUS/TLS は運動ニューロン特異的神経細胞変性に関連する可能性がある。この点をさらに検討するため、FUS/TLS ノックアウトマウスの解析を行い、このマウスにおいては運動ニューロンの変性が起きないことを確認した(Kino et al, *Acta Neuropathol Commun* 2015)。この結果は FUS/TLS 突然変異による運動ニューロン疾患、前頭側頭葉変性症は FUS/TLS の loss of function というよりは、gain of function である可能性が強いことが示唆された。

(2) ハンチントン病のモデルマウスにおける転写因子の異常を網羅的に検討し、Brn-2 の DNA 結合異常を見出した。このことは Brn-2 が凝集体に結合することとその転写異常に基づくことを示し、それが視床下部神経ペプチド発現異常を来すことを示した。これによりハンチントン病の視床下部異常のメカニズムの一つを明らかにした(Yamanaka et al, *Hum Mol Genet* 2010)。

(3) ハンチントン病のモデルマウスにおいてシャペロン介在性オートファジーを用いて異常タンパク質を除去する新規遺伝子治療を開発し、凝集体を減らせば病態が改善することを示した(Bauer et al. *Nat Biotechnol* 2010)。すなわち伸長ポリグルタミンと結合するペプチド QBP1 と Hsc70 と結合するモチーフペプチドと融合したペプチドをアデノ随伴ウイルスを用いてハンチントン病モデルマウスの線条体に発現した。これにより核内封入は減少し、異常ポリグルタミン凝集体も減少、寿命も延長した。この結果マウスにおける線条体病変が寿命にも影響することを明らかにした上、凝集体を除去すれば症状も改善することを示した。

さらにオートファジー系が凝集体除去を有効に行うことから、オートファジーの制御機構の検討を行った。P62 は我々がポリグルタミン凝集体に結合することを最初に示した凝集体結合タンパク質の一つである(Nagaoka et al. *J Neurochem* 2004)。P62 はユビキチン結合タンパク質であり、最近選択的オートファジーに関わることが示された。以前の研究の際、p62 は凝集体結合分画やプロテアソーム阻害によって移動度の異なる分子種が出現することに気づいていた。そこで我々はその翻訳後修飾について検討し、p62 がプロテアソーム阻害で様々な部位でリン酸化されていることを見出した。特にユビ

キチン結合部位である S403 のリン酸化はユビキチン化されたタンパク質の分解に関与することが予想されたため、解析を進め、S403 がリン酸化されるとユビキチンとの結合が促進されることを見出した。これにより選択的オートファジーによるポリグルタミン凝集の分解が促進されることを示した。さらにこのリン酸化酵素が CK2 であることを同定した(Matsumoto et al *Mol Cell* 2011)。この結果はこれまで知られていなかった選択的オートファジーの制御機構を明らかにしたもので、この機構を用いた治療の可能性があると同時に、病変部位特異性にこのような分解系が関与する可能性を示すものである。

(4) 凝集体結合タンパク質の中に従来言われているような転写因子は同定されず、我々は新規に NF-Y を同定した(Yamanaka et al *EMBO J* 2008)。この転写因子は HSP70 の転写にも関与しており、シャペロン系の発現を制御することにより、凝集体形成にも影響していることが示唆された。そこでこの転写因子の機能をより詳細に検討するため大脳ニューロン特異的 NF-YA ノックアウトマウスを作製した。NF-YA をコンディショナルにノックアウトするとユビキチン、p62 の細胞質集積を認めた。このことから従来のような繊維性タンパク質の蓄積を考え、不溶性画分を検討したが、従来知られているシヌクレイン、タウなどの蓄積は認められず、電子顕微鏡検索によっても繊維性沈着は見いだせなかった。一方小胞体膜の増加とこれにユビキチンが結合している像が免疫電顕的検索で認められた。さらに膜の異常は核膜にも及びハンチントン病に認められる核膜の変形が認められた。これらの形態の異常に加え、小胞体シャペロンの Grp94 の消失を認め、これが小胞体の異常に関与している可能性が示唆された(Yamanaka et al *Nat Commun* 2014)。この病理像は従来報告されているヒト神経変性疾患の病理像とは異なる新規のものであるが、ユビキチン、p62 の集積を伴い従来気づかれていなかった病態を示している可能性があり今後注意深い検討が必要と考えた。またポリグルタミン病に認められる核膜の異常が認められたことからこの点での関与に関して他の神経細胞でのコンディショナルノックアウトを用いて検討を行っている。

(5) sodium channel beta4 subunit(beta4)はハンチントン病において早期から発現異常を認める遺伝子として我々が報告した分子である(Oyama F et al. *J Neurochem* 2006)。その特徴は線条体 medium spiny neuron(MSN)に強く発現している点である。我々は beta4 のポリグルタミン病病態における意義を明らかにすべく、ノックアウトマウスを作製した。ノックアウトマウスは早期から軽度の振戦を認めたが、その他の異常は認めなかった。その病理を検討する過程で、通常 sodium channel の beta subunit(1-4 まで存在する)

はランピエ絞輪に存在するが線条体では軸索を瀰漫性に染めることに気づいた。この点を詳細に検討したところ線条体 MSN の軸索が無髓線維であることを確認した。中枢神経系の無髓神経に関してはその分布も従来明らかでなく、本研究では線条体 MSN 神経細胞分離用に作製した Venus 発現マウスを用いることで線条体投射線維が無髓であることを初めて証明した。無髓神経の beta4 ノックアウトによる変化は形態的にははっきりしなかったが、ノックアウトマウスの MSN の電気生理学的検討で、従来予想されていた beta4 によるリサージェントカレントの制御が MSN において存在することが明らかになった。このような生理的な特徴がハンチントン病などの MSN 特異的病変を来す病態に影響を与える可能性があることが示唆された(Miyazaki et al Nat Commun2014)。

(6)Venus マウスは beta4 promoter によって Venus 発現がコントロールされており、ハンチントン病モデルマウスとの掛け合わせで発現が低下するのであれば、その発現がプロモーター依存性であることが示唆される。この点に関しては Venus 遺伝子の発現は週齢依存性に発現低下が認められ、beta4 の発現異常はプロモーター依存性であることが示唆された。しかしタンパク量に関しては減少が遅れるためセルソーターによる MSN の分離には問題がなかった。分離 MSN から mRNA を精製し、その発現解析を行ったが、mRNA 量は線条体全体からに比してかなり減少するため増幅法を用いる必要があった。増幅した cDNA を DNA アレーを用いて解析し、異常発現を認める遺伝子を従来法(線条体全体)と比較した。セルソーターで分離した MSN の遺伝子発現ではこれまで知られている発現異常を認める遺伝子(beta4, PENK, DRD1 等)に関しては RT-PCR でも確認が可能であった。線条体全体と比較して一部のオーバーラップはあるものの、MSN 特異的遺伝子発現を認める遺伝子群が同定された。現在これらの遺伝子に関して検討中である。当初の目的である、部位特異的遺伝子発現を検出するという目的についてはセルソーターによる細胞分離、及びその後の DNA アレーによる解析が可能であることが確認され、新たな部位特異的解析法が確立された。今後得られた MSN 特異的遺伝子発現異常を認める遺伝子に無髓関連遺伝子があるか、或いは他の MSN に変性を起こす疾患関連遺伝子が存在するかなど、の解析によって細胞特異的変性に関連する遺伝子情報が得られる可能性がある。

以上まとめると(1)凝集体結合タンパク質に関しては特にノックアウトマウスを用いた機能解析を行い、*in vivo*での機能を明らかにすることができた。(2)beta4 機能解析から大脳基底核投射線維が無髓であるという新しい解剖学的視点を提示できた。(3)セルソーターを用いた新しい細胞機能解析手法を確立した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

DOI: 10.1093/hmg/ddv179

1. Kino, Y., Washizu, C., Kurosawa, M., Yamada, M., Miyazaki, H., Akagi, T., Hashikawa, T., Doi, H., Takumi, T., Hicks, G.G., Hattori, N., Shimogori, T. & Nukina, N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 3, 24 (2015). 査読有
DOI: 10.1186/s40478-015-0202-6
2. Wimmer, V.C., Harty, R.C., Richards, K.L., Phillips, A.M., Miyazaki, H., Nukina, N. & Petrou, S. Sodium channel beta1 subunit localizes to axon initial segments of excitatory and inhibitory neurons and shows regional heterogeneity in mouse brain. *J Comp Neurol* 523, 814-30 (2015). 査読有
DOI: 10.1002/cne.23715
3. Kurosawa, M., Matsumoto, G., Kino, Y., Okuno, M., Kurosawa-Yamada, M., Washizu, C., Taniguchi, H., Nakaso, K., Yanagawa, T., Warabi, E., Shimogori, T., Sakurai, T., Hattori, N. & Nukina, N. Depletion of p62 reduces nuclear inclusions and paradoxically ameliorates disease phenotypes in Huntington's model mice. *Hum Mol Genet* 24, 1092-105 (2015). 査読有
DOI: 10.1093/hmg/ddu522
4. Miyazaki, H., Oyama, F., Inoue, R., Aosaki, T., Abe, T., Kiyonari, H., Kino, Y., Kurosawa, M., Shimizu, J., Ogiwara, I., Yamakawa, K., Koshimizu, Y., Fujiyama, F., Kaneko, T., Shimizu, H., Nagatomo, K., Yamada, K., Shimogori, T., Hattori, N., Miura, M. & Nukina, N. Singular localization of sodium channel beta4 subunit in unmyelinated fibres and its role in the striatum. *Nat Commun* 5, 5525 (2014). 査読有
DOI: 10.1038/ncomms6525
5. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Matsumoto, G., Koike, M., Uchiyama, Y., Maity, S.N., Shimogori, T., Hattori, N. & Nukina, N. NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization. *Nat Commun* 5, 3354 (2014). 査読有
DOI: 10.1038/ncomms4354
6. Nomura, T., Watanabe, S., Kaneko, K., Yamanaka, K., Nukina, N. & Furukawa, Y.

- Intranuclear aggregation of mutant FUS/TLS as a molecular pathomechanism of amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 289, 1192-202 (2014). 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M113.516492
7. Nguyen, H.M., Miyazaki, H., Hoshi, N., Smith, B.J., Nukina, N., Goldin, A.L. & Chandy, K.G. Modulation of voltage-gated K⁺ channels by the sodium channel beta1 subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 18577-82 (2012). 査読有 DOI: 10.1073/pnas.1209142109
 8. Bauer, P.O., Hudec, R., Goswami, A., Kurosawa, M., Matsumoto, G., Mikoshiba, K. & Nukina, N. ROCK-phosphorylated vimentin modifies mutant huntingtin aggregation via sequestration of IRBIT. *Mol. Neurodegener.* 7, 43 (2012). 査読有 DOI: 10.1186/1750-1326-7-43
 9. Mitomi, Y., Nomura, T., Kurosawa, M., Nukina, N. & Furukawa, Y. Post-aggregation oxidation of mutant huntingtin controls the interactions between aggregates. *Journal of Biological Chemistry* 287, 34764-75 (2012). 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M112.387035
 10. Ding, F., Furukawa, Y., Nukina, N. & Dokholyan, N.V. Local unfolding of Cu, Zn superoxide dismutase monomer determines the morphology of fibrillar aggregates. *Journal of Molecular Biology* 421, 548-60 (2012). 査読有 DOI: 10.1016/j.jmb.2011.12.029
 11. Furukawa Y, Kaneko K, Watanabe S, Yamanaka K, Nukina N. A seeding reaction recapitulates intracellular formation of Sarkosyl-insoluble transactivation response element (TAR) DNA-binding protein-43 inclusions/*J Biol Chem* 286:21, 18664-72 (2011) 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M111.231209.
 12. Furukawa Y, Kaneko K, Nukina N. Tau protein assembles into isoform- and disulfide-dependent polymorphic fibrils with distinct structural properties. *J Biol Chem* 286:31, 27236-46 (2011) 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M111.248963.
 13. Matsumoto G, Wada K, Okuno M, Kurosawa M, Nukina N. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol Cell* 44:2, 279-89 (2011) 査読有 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.039.
 14. Kino Y, Washizu C, Aquilanti E, Okuno M, Kurosawa M, Yamada M, Doi H, Nukina N. Intracellular localization and splicing regulation of FUS/TLS are variably affected by amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations. *Nucleic Acids Res.* 39:7, 2781-98 (2011) 査読有 DOI: 10.1093/nar/gkq1162.
 15. Yamanaka T, Tosaki A, Miyazaki H, Kurosawa M, Furukawa Y, Yamada M, Nukina N. Mutant huntingtin fragment selectively suppresses Brn-2 POU domain transcription factor to mediate hypothalamic cell dysfunction. *Hum Mol Genet* 19:11, 2099-112 (2010) 査読有 DOI: 10.1093/hmg/ddq087.
 16. Brackenbury, W. J., Calhoun, J. D., Chen, C., Miyazaki, H., Nukina, N., Oyama, F., Ranscht, B., Isom, L. L. Functional reciprocity between Na⁺ channel Nav1.6 and beta1 subunits in the coordinated regulation of excitability and neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:5, 2283-8 (2010) 査読有 DOI: 10.1073/pnas.0909434107.
 17. Bauer, P. O., Goswami, A., Wong, H. K., Okuno, M., Kurosawa, M., Yamada, M., Miyazaki, H., Matsumoto, G., Kino, Y., Nagai, Y., Nukina, N. Harnessing chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. *Nat Biotechnol* 28:3, 256-63 (2010) 査読有 DOI: 10.1038/nbt.1608.

〔学会発表〕(計 12 件)
国際)

1. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Matsumoto, G., Koike, M., Uchiyama, Y., Maity, S.N., Shimogori, T., Hattori, N. & Nukina, N. NF-Y is a therapeutic target for Huntington disease. HD2014: "The Milton Wexler Celebration of Life" (Boston, USA, 2014/08/06-09).
2. Nukina, N. Polyglutamine diseases and protein quality control. International symposium "New Frontier of Molecular Neuropathology 2014" (Akio Suzuki Memorial Hall (M&D Tower 2F) TMDU, Tokyo, Japan, 2014/03/16-17).
3. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Koike, M., Uchiyama, Y., Maity, S. & Nukina, N. Role of NF-Y transcription factor in neuronal cell maintenance and chaperone gene expression. EMBO | EMBL Symposia 2012: Quality Control - From

Molecules to Organelles (Heiderberg, Germany, 2012/09/19-22).

4. Nukina, N. Autophagic machinery for degrading the misfolded proteins. The 6th International Symposium of Autophagy 2012 (Nago, Japan, 2012/10/28-11/01).
5. Nukina N Enhancing the clearance of misfolded polyglutamine proteins. 2011 Gordon Research Conferences on CAG Triplet Repeat Disorders Lucca (Barga), Italy June 5-10, 2011

(国内)

6. Nukina, N. The pathomechanism of Huntington disease: factors related to its pathological cascades (ハンチントン病の分子病態). 第120回日本解剖学会・第92回日本生理学会大会合同大会(神戸国際会議場(神戸ポートアイランド), 2015/03/21-23(23)).
7. Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosavva, M., Matsumoto, G., Koike, M., Uchiyama, Y., Maiti, S.N., Shimogori, T., Hattori, N. & Nukina, N. A novel type of proteinopathy in brain neurons of NF-Y-deficient mice. Neuro2014(第37回日本神経科学大会)(横浜(パシフィコ横浜), 2014/09/11-13).
8. 宮崎晴子, 小山文隆, 紀嘉浩, 黒澤大, 黒澤みず樹, 下郡智美, 服部信孝 & 貫名信行. FACS 精製中型有棘ニューロンを用いたハンチントン病モデルマウス初期変動遺伝子のトランスクリプトーム解析. Neuro2014(第37回日本神経科学大会)(横浜(パシフィコ横浜), 2014/09/11-13).
9. 山中智行, 戸崎麻子, 黒澤大, 松本弦, 小池正人, 内山安男, MAITY, S.N., 下郡智美, 服部信孝 & 貫名信行. 転写因子 NF-Y の機能破壊はユビキチン・p62 の蓄積・小胞体異常を伴う神経変性を誘導する. 日本薬学会第134年会(熊本(ホテル日航熊本 他), 2014/03/27-30).
10. 紀嘉浩 & 貫名信行. 神経疾患におけるタンパク質・RNA 凝集体の意義. Protein/RNA aggregation in neurological disorders. Neuro2013(第36回日本神経科学大会)(京都(国立京都国際会館), 2013/06/20-23).
11. 松本弦. p62 タンパク質のリン酸化による選択的オートファジーの制御. 第65回日本細胞生物学会大会(名古屋(ウインクあいち(愛知県産業労働センター)), 2013/06/19-21).
12. 貫名信行 Expanding world of autophagy: from molecular mechanisms to pathophysiological roles Using chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein/第33回日本分子生物

学会・第83回生化学会大会合同大会(於神戸ポートアイランド)2010年12月8日

[図書](計3件)

1. 貫名信行. 【神経変性疾患-研究と診療の進歩】 神経変性疾患の病態機序の解明 Proteinopathy からみた神経変性疾患の病態機序. 医学のあゆみ 247, 395-399 (2013).
2. 松本弦 & 貫名信行. Basic Neuroscience 生化学(分子生物学) p62 リン酸化とオートファジー. Annual Review 神経 2013, 29-36 (2013).
3. 紀嘉浩 & 貫名信行. 【in vivo 実験医学によるヒト疾患解明の最前線 生体イメージングとモデル動物を用いた研究戦略と臨床応用】(第3章)疾患モデルと分子標的探索による治療薬開発 ハンチントン病の治療法開発とモデルマウスを用いた評価. 実験医学 30, 349-356 (2012).

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/mri/shingakujutu/>

プレスリリース

- (1)2014年11月21日
- (2)2014年10月9日
- (3)2014年9月30日
- (4)2014年2月25日
- (5)2011年10月21日

6. 研究組織

(1)研究代表者

貫名 信行 (Nukina Nobuyuki)
順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・
客員教授
研究者番号: 10134595

(2)研究分担者

宮崎 晴子 (Miyazaki Haruko)
独立行政法人理化学研究所・視床発生研究
チーム・研究員
研究者番号: 80525890

(3) 研究分担者

山中 智行 (Yamanaka Tomoyuki)
独立行政法人理化学研究所・視床発生研究
チーム・研究員
研究者番号: 00381575

(4) 研究分担者

松本 弦 (Matsumoto Gen)
独立行政法人理化学研究所・視床発生研究
チーム・研究員
研究者番号: 50415303