

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月18日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591071

研究課題名（和文） 孤発性筋萎縮側索硬化症における運動ニューロン死へのRNA編集酵素と多因子の関与

研究課題名（英文） Involvement of RNA-editing enzyme and multi-factor to motor neuron death in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis

研究代表者

詫間 浩（TAKUMA HIROSHI）

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：00326258

研究成果の概要（和文）：

代表的な神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）におけるRNA編集酵素などの複合的に関与する因子を検討するために、細胞死発現のモデル系を構築した。*in vitro*系の検討を行うために、アデノウイルスベクターを開発し、*in vivo*実験系としてマウス胎仔脳への電気穿孔法遺伝子導入によるモデル系を開発した。本系は、複数の遺伝子を同時に簡便に導入できる系であり、複合的な要因の研究に多大なる貢献をすると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

To examine the effect of multi-factorial involvement, such as RNA-editing enzyme, in the typical neurodegenerative disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), I established the model for neuronal cell death. For *in vitro* study, adenovirus system was developed, and for *in vivo* study the gene-transfer system by electroporation for embryo mice was developed. These systems are very useful for studying multi-factorial system because many genes can be introduced into simultaneously and easily.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：神経内科学、分子細胞生物学

科研費の分科・細目：神経内科学・神経分子病態学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症、RNA編集、多因子、電気穿孔法、TDP-43

1. 研究開始当初の背景

代表的な神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）は脊髄運動ニューロン・大脳皮質運動ニューロンが選択的に侵され脱落していき、意識ははっきりとした中、死に至るといふ熾烈な緩徐進行性の疾患である。一部の家族性ALSでは原因遺伝子が同定されているが、大部分を占める孤発性ALSではその原因は確立したものがなかった。現在に至るま

で有効な治療法はなく、その開発には病気の発症メカニズムの解明が待たれている。

遺伝子からmRNAが形成される過程で、遺伝情報が書き換えられることをRNA editing（編集）と呼ぶが、本研究代表者は孤発性ALSの運動ニューロンでのグルタミン酸受容体（GluR2（GluA2）サブユニット）の編集異常（editing deficiency）を初めて報告した（Takuma et al., *Ann Neurol* 1999; Kawahara et

al., *Nature* 2005)。未編集のGluA2を含むグルタミン酸受容体はCa²⁺透過性が高く、GluA2編集異常で起こる神経細胞内へのカルシウム流入の増加が細胞死に関係している可能性がある。RNA編集はADAR (adenosine deaminase acting on RNA)という酵素で触媒される(ヒト脳ではADAR2)。このADAR2の発現が孤発性ALS患者運動ニューロンで低下し、またADAR2の運動ニューロン特異的欠失マウスで遅発的運動ニューロン死が生じることから、ALSにおけるGluA2のRNA編集異常は、編集酵素ADAR2の活性低下によると推定される(Kawahara & Kwak, 2005; 日出山ら、2008年日本神経学会総会)。しかしながらGluA2の編集異常のみを起こさせたマウスでは運動ニューロン死は起こらず(詫間ら、2007年日本神経学会総会)、ADAR2はGluA2以外のカスケードを介して細胞死を引き起こしている可能性が考えられた。

一方、2006年にTDP-43 (TAR DNA binding protein-43)というタンパク質がALS患者神経細胞内に蓄積していることが報告された(BBRC 2006; Science 2006)。このTDP-43に遺伝子変異をもつ家族性ならびに孤発性ALSが報告され、TDP-43はALSにおいて神経細胞死を引き起こす原因タンパク質である可能性が濃厚となった。しかし、各種培養細胞では変異型TDP-43の発現を行っても細胞死が起こらないことが報告されており(小野寺ら、2008年日本認知症学会)、神経毒性発現メカニズムは未解明である。このことから運動ニューロン死の再現にはより生体に近い状態での検討が必要であり、簡便かつ適切なモデル系の開発が必須である。

またALSの家族性変異を持つマウスでは、運動ニューロン死にはグリア細胞異常も関与していることが示唆されている(Clement AM et al., *Science* 2003; Nagai M et al., *Nat Neurosci* 2007)。さらにGluA2遺伝子改変マウスとSOD1遺伝子改変マウスの掛け合わせにより、運動ニューロン死が促進されることも報告されている(Kuner R et al., *PNAS*, 2005)。これらのことからいくつかの要因が複合して運動ニューロン死を引き起こしている可能性が高いと考えられ、これらの因子の系統的な解析が待たれている。

2. 研究の目的

本課題では、細胞死発現のモデル系を構築することにより、「TDP-43をはじめとする他の因子」がADAR2を介した運動ニューロン死のカスケードに関与するのかどうか、について検討することとする。これら複合的因子を系統的に解析することにより、ADAR2に関連した運動ニューロン死のメカニズムに迫ることができる。

3. 研究の方法

(1) アデノウイルスベクターの開発

*in vitro*での遺伝子導入と(2) *in vivo*で使用する可能性があったため、野生型及び変異型TDP-43遺伝子アデノウイルスベクターを作成した。Adeno-X ViraTrak DsRed/GFP-Express Expression System 2

(Invitrogen)においてCMVプロモーターが入ったもの、及びGFAPプロモーターを付加したものを使用した。

(2) 電気穿孔法によるマウスへの遺伝子導入系の確立

ALSでは大脳皮質と脊髄両方の運動ニューロンが障害されるが、取り扱いの簡便さより大脳皮質ニューロンを対象とする。マウス胚に電気穿孔法(エレクトロポレーション)で遺伝子を導入する方法(Saito T, *Nat Protocol* 2006)を発生期の適切な時期に適用することで、大脳皮質錐体細胞に遺伝子を導入できることは報告されている(Okada T et al., *Neurosci Res* 2007)。胎生12.5-13.5日の胎仔脳室内にプラスミドを注入し、電圧をかけ脳室周囲の皮質錐体細胞前駆細胞に遺伝子を導入する。自然分娩により胎仔を成育させ、灌流固定後に薄切し、組織学的に大脳皮質運動野ニューロンを蛍光顕微鏡で観察する。導入プラスミドは、CAGプロモーターを持つpCXを使用した。成育後、胎生15日齢、生後0日齢、生後7日齢、生後21日齢、生後28日齢において組織学的に検索した。細胞死を起こしているかを細胞数、TUNEL法により観察し、抗TDP-43抗体(Proteintech)、抗リン酸化TDP-43抗体(CosmoBio)、抗ユビキチン抗体(Dako)、抗CC3抗体(Cell Signaling)を用い、封入体形成を検討した。

4. 研究成果

(1) アデノウイルスベクター作成

定法にのっとり、増幅、精製し、CMV-SOD1、CMV-TDP43 (wt, M337V変異)、GFAP-SOD1、GFAP-TDP43 (wt, M337V変異)アデノウイルスベクターを作成した。Neuro 2a、COSに導入し、蛍光顕微鏡により付加蛍光色素の発現を確認すると共に、抗SOD1抗体、抗TDP-43抗体により免疫染色を行い、発現を確認した。

(2) 電気穿孔法によるマウス胎仔への遺伝子導入

導入プラスミドとして、CAGプロモーターを持つpCXを使用し、GFPタグを付加した変異SOD1 (G93A)、野生型・変異型TDP-43 (M337V)を組込作成した。

まずSOD1プラスミドを導入し、大脳皮質に良好に導入されることが確認された(図)。発現は、生後3ヶ月齢においても確認された。

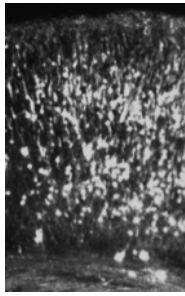


図. 生後21日齢マウス大脳皮質における導入遺伝子発現 (GFP-SOD1^{G93A}/pCX)

①全長型 TDP-43

次に、TDP-43 プラスミドを導入した。野生型・変異型の全長 TDP-43 プラスミドの導入では、P21 での発現は認められたが、P28 では発現量はほぼ消失していた。野生型と変異型において、明らかな差は認められなかった。

組織学的検索では、野生型および変異型のいずれにおいても、神経細胞数の減少や TUNEL 陽性細胞は認められなかった。また、免疫組織学的検索においてもユビキチン、活性化カスパーゼ 3 (CC3)、リン酸化 TDP-43 のいずれの陽性所見も認められなかった。

②C 末断片型 TDP-43

①において、患者脳で認められる神経細胞死や封入体形成が認められなかったため、患者脳で蓄積が確認されている TDP-43 の C 末断片を発現するプラスミドを作成し導入した。

蛍光顕微鏡による観察において、野生型、変異型のいずれにおいても、TDP-43 陽性封入体が細胞質内に確認された。生後 21 日齢の変異型 C 末断片導入マウスにおいて、封入体は抗リン酸化 TDP-43 抗体、抗活性化カスパーゼ 3 抗体、抗ユビキチン抗体において標識されるものが認められた。

これらは筋萎縮性側索硬化症において観察される病理像を再現したものであり、本系が疾患モデルとして利用可能であることが示された。今まで、遺伝子組換えマウスなどを含め、ヒト病理像を再現したモデルは極めて希であり、本系は重要性が高いものである。

全長型 TDP-43 遺伝子導入のみでは、封入体形成はなされないが、C 末断片型 TDP-43 遺伝子を導入すれば、封入体が形成されることが示された。現在まで、C 末断片形成機構についてはその詳細が明らかになっていないが、本研究により、同機構が封入体形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

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 19 件)

1. 郭伸. RNA editing 活性低下と TDP-43

病理. 孤発性 ALS 運動ニューロンにおける疾患特異的両分子異常の分子連関.

Brain Nerve (印刷中)2012 査読無

2. Yamashita T, Hideyama T, Teramoto S, Kwak S. The abnormal processing of TDP-43 is not an upstream event of reduced ADAR2 activity in ALS motor neurons. *Neurosci Res*. 2012 Jun;73(2):153-60. 査読有
3. Yamashita T, Tadami C, Nishimoto Y, Hideyama T, Kimura D, Suzuki T, Kwak S. RNA editing of the Q/R site of GluA2 in different cultured cell lines that constitutively express different levels of RNA editing enzyme ADAR2. *Neurosci Res*. 2012 May;73(1):42-8. 査読有
4. Tsuji H, Nonaka T, Yamashita M, Masuda-Suzukake M, Kametani F, Akiyama H, Mann DM, Tamaoka A, Hasegawa M. Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jan 6;417(1):116-21. 査読有
5. Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H, Tsuji S, Kakita A, Takahashi H, Kwak S. Profound downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in ALS spinal motoneurons. *Neurobiol Dis*. 2012 Mar;45(3):1121-8. 査読有
6. Suzuki T, Murakami K, Izuo N, Kume T, Akaike A, Nagata T, Nishizaki T, Tomiyama T, Takuma H, Mori H, Irie K. E22Δ Mutation in Amyloid β-Protein Promotes β-Sheet Transformation, Radical Production, and Synaptotoxicity, But Not Neurotoxicity. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;431320 査読有
7. Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T, Akiyama H. Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. *J Mol Neurosci*. 2011 Jun 16 (Epub) 査読有
8. Hideyama T, Kwak S. When Does ALS Start? ADAR2-GluA2 Hypothesis for the Etiology of Sporadic ALS. *Front Mol Neurosci*. 2011;4:33. 査読無
9. 日出山拓人, 郭伸. 興奮毒性と AMPA 受容体編集異常. *Clinical Neuroscience* 29, 1011-1014 (2011). 査読無
10. Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H, Umeda T, Takuma H, Ohnishi K, Ishibashi K, Teraoka R, Sakama N, Yamashita T, Nishitsuji K, Ito K, Shimada H, Lambert MP, Klein WL, Mori H. A mouse model of

- amyloid β oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. *J Neurosci* 30(14):4845-56, 2010 査読有
11. Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, Kurisaki H, Date H, Tsuji S, Iwata A. CpG Demethylation Enhances Alpha-Synuclein Expression and Affects the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *PLoSOne* 5(11):e15522, 2010 査読有
 12. Oda A, Tamaoka A, Araki W. Oxidative stress up-regulates presenilin 1 in lipid rafts in neuronal cells. *J Neurosci Res*. 2010;85(5):1137-45 査読有
 13. 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*. 2010; 30:11917-11925 査読有
 14. 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*. 2010;120:75-84 査読有
 15. Kwak S. Inefficient A-to-I RNA editing and ALS. *臨床神経学* 2010 Nov;50(11):978. 査読有
 16. Hideyama T, Yamashita T, Nishimoto Y, Suzuki T, Kwak S. Novel etiological and therapeutic strategies for neurodegenerative diseases: RNA editing enzyme abnormality in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharmacol Sci*. 2010;113(1):9-13. 査読無
 17. Grinevich V, Kollaker A, Eliava M, Takada N, Takuma H, Fukazawa Y, Shigemoto R, Kuhl D, Waters J, Seeburg PH, Osten P. TgArc/Arg3.1-d4EGFP indicator mice: a versatile tool to study brain activity changes in vitro and in vivo. *J Neurosci Methods*. 2009;184(1): 25-36 査読有
 18. Ishii A, Takuma H, Tsuji H, Ohkoshi N, Tamaoka A. Expression of TDP-43 in inflammatory myopathies and other muscle diseases. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19 (8-9):651 査読有
 19. Sawada J, Yamashita T, Aizawa H, Aburakawa Y, Hasebe N, Kwak S. Effects of antidepressants on GluR2 Q/R site-RNA editing in modified HeLa cell line. *Neurosci Res*. 2009 Jul;64(3):251-8. 査読有
- [学会発表] (計 32 件)
1. Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H, Kwak S. Down regulation of RNA editing enzyme ADAR2 and sporadic ALS. The 22nd International Symposium on MND/ALS. Sydney, 30 Nov- 2 Dec, 2011
 2. 辻浩史、野中隆、新井哲明、山下万喜子、亀谷富由樹、細川雅人、初田裕幸、高尾昌樹、村山繁雄、齊藤祐子、長谷川成人、秋山治彦、マン・デービット、詫間浩、玉岡晃. FTLD-TDPおよびALSに蓄積するTDP-43蛋白の凝集体構造に関する解析. 第30回日本認知症学会学術集会(東京)、2011年11月12日
 3. Yamashita T, Hideyama T, Hachiga K, Teramoto S, Kwak S. Abnormal GluR2 RNA editing and TDP-43 pathology in ALS motor neurons. 41st Annual Meeting Society for Neuroscience, Washington DC, 12-16Nov, 2011.
 4. Takuma H, Tamaoka A. Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis and the future therapeutic aspect. The first Bonn-Tsukuba Symposium in Medicine, Tsukuba, November 3, 2011.
 5. 北岡志保、月田香代子、高橋和利、沖田圭介、近藤孝之、吉川勝宇、山脇聖子、内藤素子、鈴木茂彦、和泉唯信、梶龍兒、詫間浩、玉岡晃、森田光哉、中野今治、川田明広、中畑龍俊、高橋良輔、山中伸弥、井上治久. 変異SOD1を有するALS患者由来iPS細胞の樹立とアストロサイトへの分化. 第34回日本神経科学大会(横浜)、2011年9月16日
 6. 山下雄也、日出山拓人、八賀康介、寺本さやか、郭伸. ALS運動ニューロンにおけるRNA編集異常とTDP-43の病理. Abnormal GluR2 RNA editing and TDP-43 pathology in ALS motoneurons, 第34回神経科学大会(横浜)、2011年9月14-17日
 7. 詫間浩、石井亜紀子、石井一弘、渡邊雅彦、中馬越清隆、富所康志、塩谷彩子、玉岡晃. 封入体筋炎におけるフィラミン染色性の検討. 第52回日本神経学会総会(名古屋)、2011年5月19日
 8. 長谷川成人、野中隆、辻浩史、山下万貴子、増田雅美、玉岡晃、村山繁雄、新井哲明、秋山治彦. 神経変性疾患における蛋白仮説. 第52回日本神経学会学術大会(名古屋)、2011年5月18-20日
 9. 郭伸. Failure of RNA editing and the pathogenesis of ALS. AAN-JSN Joint Symposium (ALSセッション) 第52

- 回日本神経学会総会（名古屋）、2011年5月18-20日
10. 澤田潤、相津仁志、片山隆行、長谷部直幸、山下雄也、郭伸. AMPA 受容体サブユニット GluR2 の Q/R 部位 RNA 編集率に及ぼす各種薬剤の効果. 第 52 回日本神経学会総会（名古屋）、2011年5月18-20日
 11. 日出山拓人、山下雄也、相津仁志、柿田明美、高橋均、辻省次、鈴木岳史、Seeburg PH, Higuchi M, 高橋良輔、三津日出巳、郭伸. 孤発性 ALS における RNA 編集異常のメカニズムと運動ニューロン死. 第 52 回日本神経学会総会（名古屋）、2011年5月18-20日
 12. Aizawa H, Sawada J, Hideyama T, Yamashita T, Kwak S. Close association of TDP-43 pathology with loss of RNA editing enzyme ADAR2 in motor neurons of sporadic ALS. The 21st International Symposium on MND/ALS, Orland, 11-13 December, 2010.
 13. 郭伸. Inefficient GluA2 RNA editing as a cause or slow death of motor neurons Current understandings and future directions for ALS • First BRI International Symposium 2010 新潟大学脳研究所シンポジウム（新潟）、2010年11月22-23日
 14. Hideyama T, Yamashita T, Suzuki T, Tsuji S, Higuchi M, Seeburg PH, Takahashi R, Misawa H, Kwak S. Absence of GluR2 RNA editing induces slow death of motor neurons in conditional ADAR2 knockout mice, *40th Annual Meeting Society for Neuroscience*, San Diego, 13-17 November 2010.
 15. 日出山拓人、山下雄也、鈴木岳之、Higuchi Miyoko, Peter H Seeburg, 高橋良輔、辻省次、三権日出巳、郭伸. 孤発性筋萎縮性側索硬化症における RNA 編集酵素異常. ミニシンポジウム「若手研究者が展開する筋萎縮性側索硬化症研究の将来展望」第 33 回日本神経科学大会（神戸）、2010年9月2-4日
 16. 山下雄也、日出山拓人、寺本さやか、郭伸. GluR2 RNA 編集異常と TDP-43 蛋白のプロセッシング異常の分子連関、Analysis for the molecular link between abnormal GluR2 RNA editing and TDP-43 protein processing, 第 33 回神経科学大会（神戸）、2010年9月2-4日
 17. Aizawa H, Sawada J, Hideyama T, Yamashita T, Kwak S. TDP-43 pathology in sporadic ALS occurs in neurons lacking the RNA editing enzyme ADAR2. XIIth International Congress on Neuromuscular Disease, Naples, 17-22 July 2010.
 18. 詫間浩、山下雄也、石井一弘、郭伸、玉岡晃. 筋萎縮性側索硬化症患者白血球における新規 RNA editing 部位の検討. 第 51 回日本神経学会総会（東京）、2010年5月20-22日
 19. 辻浩史、長谷川成人、野中隆、新井哲明、山下万貴子、亀谷富由樹、秋山治彦、詫間浩、富所康志、中馬越清隆、石井亜紀子、石井一弘、渡邊雅彦、玉岡晃. 筋萎縮性側索硬化症に蓄積する TDP-43 蛋白 C 末端断片に関する検討. 第 51 回日本神経学会総会（東京）、2010年5月20-22日
 20. 松本ルミネ、岩田淳、古和久朋、詫間浩、玉岡晃、栗崎博司、辻省次. ヒト剖検脳における α -シヌクレイン遺伝子発現と DNA メチル化の解析. 第 51 回日本神経学会総会（東京）、2010年5月20-22日
 21. 玉岡晃、辻浩史、詫間浩、新井誠、小幡菜々子、糸川昌成、新井哲明、長谷川成人、塩谷彩子、石井亜紀子、石井一弘、秋山治彦. SOD1 遺伝子変異 L144FVX を有する家族性 ALS の臨床的特徴について. 第 51 回日本神経学会総会（東京）、2010年5月20-22日
 22. 郭伸. 「Inefficient A-to-I RNA editing and ALS/ALS における RNA editing 異常の病因的意義」シンポジウム. Neurodegenerative diseases and RNA/神経疾患と RNA、第 51 回日本神経学会総会（東京）、2010年5月20-22日
 23. 澤田潤、相津仁志、長谷部直幸、山下雄也、郭伸. AMPA 受容体サブユニット GluR2 の Q/R 部位 RNA 編集率に及ぼす各種薬剤の効果. 第 51 回日本神経学会総会（東京）2010年5月20-22日
 24. 日出山拓人、山下雄也、相樺仁志、柿田明美、高橋均、辻省次、郭伸. 孤発性筋萎縮性側索硬化症と RNA 編集異常. 第 51 回日本神経学会総会（東京）、2010年5月20-22日
 25. Hideyama T, Yamashita T, Tsuji S, Takahashi R, Misawa H, Suzuki T, Kwak S. Role of RNA editing of GluR21nRNA in mouse model of sporadic ALS, The 20th International Symposium on MND/ALS, Berlin, 8-10 December, 2009.
 26. 郭伸. 「ALS 治療標的としての興奮性細胞死. Excitotoxicity, old but new vistas to ALS therapy」シンポジウム「神経変性疾患の分子標的治療への新たな展開, Molecular targeted therapy for neurodegenerative disease-new progress」第 32 回日本神経科学大会（名古屋）、2009年9月13-18日

27. 郭伸, 日出山拓人, 山下雄也, 鈴木岳之. 「発症機構から導き出された神経疾患の薬物治療への新たな可能性」. シンポジウム「生体機能と創薬シンポジウム」. 日本薬学会 (東京) 2009 年 8 月 26-27 日
28. 郭伸. 「ALS における RNA editing」. シンポジウム「精神・神経・筋疾患のトランスレーショナルリサーチ」第 52 回日本神経化学会 (伊香保), 2009 年 6 月 22-24 日
29. 郭伸. 「興奮性神経細胞死から見た ALS」ALS シンポジウム, 第 50 回日本神経病理学会(高松)2009 年 6 月 4-9 日
30. 詫間浩, 山下雄也, 郭伸, 玉岡晃. マイクロアレイを用いた RNA 編集酵素 (ADAR2) の新規基質の同定. 第 50 回日本神経学会総会 (仙台), 2009 年 5 月 20-22 日
31. 辻浩史, 長谷川成人, 亀谷富由樹, 野中隆, 新井哲明, 秋山治彦, 詫間浩, 富所康志, 中馬越清隆, 石井亜紀子, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡晃. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における TDP-43 遺伝子とタンパク質に関する検討. 第 50 回日本神経学会総会 (仙台), 2009 年 5 月 20-22 日
32. 澤田 潤, 相津仁志, 長谷部直幸, 木村隆, 箭原修, 山下雄也, 郭伸. AMPA 受容体サブユニット GluR2 の Q/R 部位 RNA 編集率に及ぼす各種薬剤の効果. 第 50 回日本神経学会総会, (仙台), 2009 年 5 月 20-22 日

[図書] (計 7 件)

1. Pan, W., Yamamoto, Y., Kwak, S. Objective evaluation of the severity of parkinsonism using power-law temporal autocorrelation of activity. In *Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease*, (Ed Dushanova, J.) 225-238 (In Tech, Croatia, 2011).
2. 日出山拓人, 郭伸. ADAR2 発現低下と孤発性 ALS. 特集「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の基礎研究」. 脳 21 15 (印刷中)
3. 日出山拓人, 郭伸. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、運動ニューロン疾患. 神経疾患最新の治療 (2012-2014 年度) (南江堂印刷中)
4. 玉岡晃. アルツハイマー病・認知症. 病気と薬パーフェクト BOOK2010 横田千津子, 池田宇一, 大越教夫監修・編集南山堂 (東京) 2010, p p 868-873
5. 玉岡晃. Alzheimer 病に対する非薬物療法は. EBM 神経疾患の治療 2009-2010 (岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋 編) 中外医学社, 298-305, 2009

6. R Koide, A Tamaoka. Body image deviation in chronic schizophrenia. new research. In *Adolescent Schizophrenia* (Ed. by James T. Nillinghouse, Robert P. Trotman) Nova Biomedical Books, N.Y., 81-139, 2009
7. 玉岡晃. アルツハイマー病・認知症. 病気と薬パーフェクト BOOK 2009 横田千津子, 大越教夫, 池田宇一監修・編集南山堂, 東京, 768-773

[産業財産権]
○出願状況 (計 1 件)

名称: 筋萎縮性側索硬化症の予防及び治療のための医薬
発明者: 郭伸, 山下雄也, 日出山拓人
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 2009-175128
出願年月日: 2009 年 7 月 28 日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

詫間 浩 (TAKUMA HIROSHI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 00326258

(2) 研究分担者

玉岡 晃 (TAMAOKA AKIRA)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 50192183

(3) 連携研究者

郭 伸 (KWAK SHIN)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 40160981