

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 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249036

研究課題名（和文）

TDP43の生理機能に注目したALSの病態機序の解明

研究課題名（英文）

Molecular pathogenesis of ALS: approach from TDP-43 function.

研究代表者

西澤 正豊 (NISHIZAWA MASATOYO)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：80198457

研究成果の概要（和文）：

我々は、ALSの病態機序としてTDP-43の核から喪失により、核内小体構成蛋白であるSMNの減少が生じ、その結果として生じる核内小体の機能異常が運動神経細胞死に関与している、との仮説をたて、これを検証することを目標とした。そのため、TDP-43の喪失による、培養細胞系、及び患者組織における核内小体の形態について検討した。培養細胞系および患者剖検組織における生化学的解析として、特にTDP-43の減少が核内小体の数に与える影響を検討した。TDP-43を減少させる方法としてはRNAiの手法を用い、培養細胞系にて検討を行った。核内小体のマーカーとして核内小体であるCajal小体のマーカーとしてcoilin、SMN小体のマーカーとしてSMN、Gem小体のマーカーとしてGeminを対象とし、免疫組織化学法にて解析を加え、これらの数が減少することを確認した。さらにTDP-43変異を有するFALS、さらにSALS患者の残存神経細胞において、同様に核内小体(Cajal小体、SMN小体、Gem小体)の検討を行い、Cajal小体、SMN小体、Gem小体が減少していることを見いだした。またGem小体の減少はUsnRNAの減少をきたすことが知られているので、これを検討した。その結果ALS患者での罹患組織ではU12 snRNAの減少を認めた。このことからU11/12の成熟障害を示した。

研究成果の概要（英文）：

Disappearance of TAR-DNA binding protein 43 kDa (TDP-43) from the nucleus contributes to the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but the nuclear function of TDP-43 is not yet fully understood. TDP-43 associates with nuclear bodies including Gemini of coiled bodies (GEMs). GEMs contribute to the biogenesis of uridine-rich small nuclear RNA (U snRNA), a component of splicing machinery. The number of GEMs and a subset of U snRNAs decrease in spinal muscular atrophy, a lower motor neuron disease, suggesting that alteration of U snRNAs may also underlie the molecular pathogenesis of ALS. We investigated the number of GEMs and U11/12-type small nuclear ribonucleoproteins (snRNP) by immunohistochemistry and the level of U snRNAs using real-time quantitative RT-PCR in ALS tissues. GEMs decreased in both TDP-43-depleted HeLa cells and spinal motor neurons in ALS patients. Levels of several U snRNAs decreased in TDP-43-depleted SH-SY5Y and U87MG cells. The level of U12 snRNA was decreased in tissues affected by ALS but not in tissues unaffected by ALS. These findings suggest that loss of TDP-43 function decreases the number of GEMs, which is followed by a disturbance of pre-mRNA splicing by the U11/U12 spliceosome in tissues affected by ALS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	21,600,000	6,480,000	28,080,000
2011年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2012年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
年度			
年度			
総計	37,600,000	11,280,000	48,880,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：ALS, GEM, TDP-43, U12 snRNA

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態機序は不明であり、有効な治療方法も開発されていない。有病率は約 2.5 万人に 1 人であるが、壮年期に好発する最も代表的な神経難病であり、治療方法の開発が望まれている疾患である。ALS の多くは孤発性 ALS (SALS) であるが、約 1 割弱は家族性 ALS (FALS) である。FALS の中では Cu/Zn superoxide dismutase 1 (SOD1) の変異による ALS1 の頻度が高い。このためこれまで ALS 研究は変異 SOD1 による病態メカニズムの解明を中心として進められてきた。しかし ALS1 の病理ではプニナ小体や skein-like inclusion という SALS に特徴的な病理所見を伴わない。このことから SALS の発症メカニズムは ALS1 と異なる可能性が指摘されていた (Tan et al. Acta Neuropathol. 2004 108:332-6)。我々は FALS の中で、SOD1 変異を持たず、SALS と臨床的にも神経病理所見 (プニナ小体や skein-like inclusion の存在) も全く同一である優性遺伝性を示す家系を見いだし報告してきた (Tagawa et al. Acta Neuropathol. 2007 113:205-11)。この家系の病態機序は SALS に極めて類似していると推察され、本家系の原因遺伝子同定は SALS の病因解明に向け重要な一歩となると考えた。

2006 年秋、SALS に認められるユビキチン陽性 skein-like inclusion の構成蛋白が TAR DNA binding protein-43 (TDP-43) であることが報告された (Neumann et al. Science. 2006 314:130-3)。この知見は、申請者の施設を含め多くの報告にて確認された。しかし、TDP-43 の蓄積は前頭側頭葉変性症 (FTLD) 等、複数の神経変性疾患でも認められた。また家族性 FTLD では原因遺伝子として progranulin や valosin-containing protein が同定されており、これらの家系での TDP-43 の蓄

積は二次的なものと考えられた。このことから SALS における TDP-43 の蓄積も、本症の原因ではなく、結果であるとする見解もあった (Zhang et al. J Neurosci. 2007 27:10530-4)。

我々は ALS1 では TDP-43 陽性 skein-like inclusion を認めないことを見だし、TDP-43 の蓄積が運動神経細胞死による二次的産物ではなく、SALS の病態機序に直接関わっている可能性を報告した。さらに、先に報告した SALS と同一の病理所見を示す FALS 症例にて TDP-43 陽性 skein-like inclusion を見だし、本症例が TDP-43 の蓄積からも SALS と同様であることを示した (Tan et al. Acta Neuropathol. 2007 113:535-42)。家族性神経変性疾患における細胞内封入体の構成タンパク質が、その疾患の原因遺伝子であることは、パーキンソン病における α -synuclein 遺伝子など、枚挙に暇がない。そこで申請者は、この TDP-43 陽性 skein-like inclusion を認める FALS においても、TDP-43 遺伝子変異が原因となっている可能性を考え、遺伝子解析を実施した。その結果、この FALS 家系の発症者 3 名において、TDP-43 遺伝子内にミスセンス変異 (Q343R) を見いだした (Yokoseki et al. Ann Neurol. 2008;63:538-542)。患者脊髄を用いたウェスタンブロットにおいて、断片型、および高分子 TDP-43 を不溶性分画に見いだした。これらのことから、本変異がこの家系の ALS 発症に寄与している可能性が強く示唆された。時期を同じくして複数のグループから TDP-43 変異を伴う FALS, SALS が報告された (Gitcho et al. Ann Neurol. 2008;63:535-538, Sreedharan et al. Science. 2008 319:1668-72, Kobashi et al. Nat Genet. 2008 40:572-4, Deerlin et al. Lancet Neurol. 7:409-16)。これらにより、TDP-43 が ALS において一次的な役割を果たしていることが示された。

2. 研究の目的

TDP-43 研究から判明した ALS の新たな病理所見として、TDP-43 の核の染色性の消失がある。この事実から、申請者は SALS および TDP-43 変異を伴う FALS において“TDP-43 の核内移行の障害による TDP-43 の核内での生理機能の消失”が重要であると考え、本申請では、TDP-43 の核内移行障害機序、および TDP-43 の生理機能の消失と神経細胞死との関係について検討する。特に、TDP-43 が核から喪失することにより、核内小体構成蛋白である SMN が減少を引き起こす。その結果として生じる核内小体の機能異常が運動神経細胞死に関与している、との仮説を検証する

3. 研究の方法

TDP-43 の喪失による培養細胞系、モデルマウスにおける核内小体の形態と ncRNA の変化、および患者組織における核内小体の形態と ncRNA の変化 について検討した。

モデルマウスの作成とその解析 共同研究者の阿部らは独自に開発した C57BL/6 の ES 細胞 RENKA (Neuroscience Research 58(2007) 105-112) を用いてマウス *TDP-43* の exon 3 をターゲティングした *TDP-43(ex3)* ノックアウトマウスを C57BL/6 系統マウスで作成し、ホモマウスを得た。また他に exon 3 の両側に loxP 配列を挿入しコンディショナルターゲティングが可能な *TDP-43 floxed* マウス *TDP-43(ex3)-floxed* も作成した。さらに独自に見いだした Q343R 変異を有する変異型 *TDP-43* ノックインマウス *TDP43(Q343R)* も作成しホモマウス個体を得た。

最初に TDP-43 の loss of function が運動神経細胞死をもたらすという仮説を証明するため、*TDP-43(ex3)* ノックアウトホモマウスでの解析を行った。さらに、*TDP-43 floxed* マウス *TDP-43(ex3)-floxed* を用い、細胞特異的、時期特異的な *TDP-43* のターゲティングを試みた。

培養細胞系および患者剖検組織における生化学的解析

TDP-43 と核内小体および核内小体に局在する snRNP を中心に検討した。特に TDP-43 の減少がこれらの蛋白質の挙動に与える影響を検討する。TDP-43 を減少させる方法として

は RNAi の手法を用いた。

TDP-43 の減少による核内小体機能を検討するために、まず核内小体 (Cajal 小体、SMN 小体、Gem 小体) の状態を検討した。方法は共焦点レーザー顕微鏡を用いた。検討する核内小体構成蛋白質としては、Cajal 小体のマーカーとして coilin、SMN 小体のマーカーとして SMN、Gem 小体のマーカーとして Gemin を対象とした。

一方 SMN complex の構成蛋白である Gemin 2-8 unrip について western blotting 法にて量的検討を行った。SMA 患者では SMN 蛋白質 (SMN) の減少量に依存して、これらの蛋白質、特に Gemin 2, 8 が減少することが知られており、TDP-43 の減少による SMN の減少により同様の変化が認められるか検討した (Zhang et al. Cell 133, 585-600, 2008)。また核内小体の機能不全により引き起こされると考えられる snRNA の変動について、定量 PCR 法を用い、量的解析を加えた。snRNA の量的減少は SMA にて既に指摘されており、本症でも同一の機序で生じている可能性が十分に想定される (Zhang et al. Cell 133, 585-600, 2008)。対象として U1-U6, U11, U12 等の snRNA を対象とした。

患者組織およびモデルマウスにおける核内小体の病理学的解析

TDP-43 変異を有する FALS、さらに SALS 患者において、核内小体 (Cajal 小体、SMN 小体、Gem 小体) の検討を行った。さらに共焦点レーザー顕微鏡による 3D 再構築画像を得て、Cajal 小体の数、大きさ、構成蛋白質について検討を加えた。他の運動神経を冒す疾患、具体的には SOD1 変異を伴う FALS、球脊髄性筋萎縮症、マシャド・ジョセフ病に関して同様の解析を行い、これらの変化を比較検討する

2)核内小体機能不全によるスプライシング異常の検討

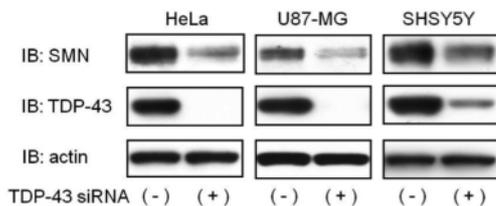
核内小体の機能不全により引き起こされる機能的異常の一つとして RNA のスプライシング異常が引き起こされる可能性が考えられる。実際 SMA においては SMN の減少により広汎なスプライシング異常が引き起こされていることが示されている (Zhang et al. Cell 133, 585-600, 2008)。患者凍結脊髄、ノッ

クアウト細胞において exon array を用い、核内小体の機能不全の結果として、スプライシング異常の有無を PCR 法にて検討した。

4. 研究成果

TDP-43 は核内で RNA の代謝，成熟にかかわる核内小体である Cajal 小体や Gems に局在し，これらの機能に影響している可能性が考えられている(Wang et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 99:13583-8). 我々はまず TDP-43 の減少が他の核内小体構成蛋白に与える影響について，ヒト神経，グリア由来細胞，および HeLa 細胞にて siRNA を用いて TDP-43 をノックダウンし，核内小体の構成蛋白質である coilin, survival motor neuron (SMN),

図1 TDP-43のノックダウンによる Smn の減少



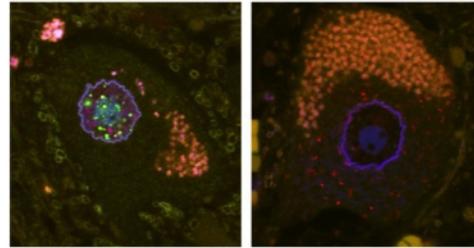
TDP-43 を siRNA でノックダウンすることにより SMN の減少を認める。U87-MGはヒトグリア由来細胞，SHSY5Yはヒトニューロン由来細胞である

gemin2-8, unrip の蛋白量の検討を行った。その結果 SMN が約半量に減少することを見いだした(図 1)。

SMN は劣性の遺伝性運動神経疾患である脊髄性筋萎縮症(SMA)の原因遺伝子 survival motor neuron (SMN) の産物である。この結果は 2 つの運動神経疾患の原因遺伝子が相互に関連する事を示し，運動神経細胞死に共通の分子基盤を示す物である。

SMN の減少は，核内小体である Cajal 小体や Gems の数の減少を引き起こすことが知られている。そこで TDP-43 減少細胞において，培養細胞，およびヒト脊髄前角細胞にて Cajal 小体，Gems の数を検討し，その減少の有無を検討した。HeLa 細胞では，TDP-43 のノックダウンにより Cajal 小体の減少を認めた。さらに SALS および TDP-43 変異を有する FALS の脊髄前角細胞では Cajal 小体の数が有意に減少していることを見

図2 ALS では核内小体が減少する



左側はコントロールの脊髄前角細胞，右側はSALSの脊髄前角細胞。SALS ではTSP-43が核外に移動し Cajal 小体を認めない。赤:TDP-43, 緑:Cajal小体(coilin), 青:核膜(laminin)

いだした(図 4)。

モデルマウスについてはTDP-43のexon 3をターゲティングしたTDP-43(ex3) ノックアウトマウスのホモマウスについて解析し，同マウスが胎生致死であることを明らかにした。さらにexon 3の両側にloxP配列を挿入しコンディショナルターゲティングが可能なマウスを作成しNestin-Creマウスとの交配にて試み，脊髄前角細胞，プルキンエ細胞でのTDP-43のノックアウトを確認した。

培養細胞系および患者剖検組織における生化学的解析として，特にTDP-43の減少が核内小体の数に与える影響を検討した。TDP-43を減少させる方法としてはRNAiの手法を用い，培養細胞系にて検討を行った。核内小体のマーカーとして，核内小体であるCajal小体のマーカーとしてcoilin, SMN小体のマーカーとしてSMN, Gem小体のマーカーとしてGeminを対象とし，免疫組織化学法にて解析を加え，これらの数が減少することを確認した。さらに TDP-43変異を有するFALS, さらにSALS患者の残存神経細胞において，同様に核内小体(Cajal小体, SMN小体, Gem小体)の検討を行い，Cajal小体 SMN小体, Gem小体が減少していることを見いだした。これらにより snRNAの成熟障害を示した。

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 16 件)

1. Tomohiko Ishihara¹, Yuko Ariizumi, Atsushi Shiga, Taisuke Kato, Chun-Feng Tan, Tatsuya Sato, Yukari Miki, Mariko Yokoo, Takeshi Fujino, Akihide Koyama, Akio Yokoseki, Masatoyo Nishizawa, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Osamu Onodera. Decreased number of Gemini of coiled

- bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* June 4, 2013 doi:10.1093/hmg/ddt262
2. Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Co-localization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology.* 2013 May 27. doi: 10.1111/neup.12044.
 3. Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O. Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Apr;84(4):398-401.
 4. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Shiga A, Tanaka H, Shimohata M, Kimura K, Morita T, Kakita A, Nishizawa M, Takahashi H. Transportin 1 accumulates in FUS inclusions in adult-onset ALS without FUS mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Jan 30. doi: 10.1111/nan.12022.
 5. Tanji K, Maruyama A, Odagiri S, Mori F, Itoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Keap1 is localized in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in various neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013 Jan;72(1):18-28.
 6. Tada M, Coon EA, Osmund AP, Kirby PA, Martin W, Wieler M, Shiga A, Shirasaki H, Tada M, Makifuchi T, Yamada M, Kakita A, Nishizawa M, Takahashi H, Paulson HL. Coexistence of Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis: a clinicopathologic study. *Acta Neuropathol.* 2012 Nov;124(5):749-60.
 7. Shiga A, Ishihara T, Miyashita A, Kuwabara M, Kato T, Watanabe N, Yamahira A, Kondo C, Yokoseki A, Takahashi M, Kuwano R, Kakita A, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O. Alteration of POLDIP3 splicing associated with loss of function of TDP-43 in tissues affected with ALS. *PLoS One.* 2012;7(8):e43120. doi: 10.1371/journal.pone.0043120.
 8. 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 motor neurons. *Neurobiol Dis.* 2012 Mar;45(3):1121-8.
 9. Soma K, Fu YJ, Wakabayashi K, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Co-occurrence of argyrophilic grain disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012 Feb;38(1):54-60.
 10. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y, Kawai M, Shimohata T, Nishizawa M, Mihara B, Arahata H, Fujii N, Namba R, Ito H, Imai T, Nobukuni K, Kondo K, Ogino M, Nakajima T, Komori T. Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012 Jun;13(4):363-6.
 11. Mori F, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Enhancement of native and phosphorylated TDP-43 immunoreactivity by proteinase K treatment following autoclave heating. *Neuropathology.* 2011 Aug;31(4):401-4.
 12. Piao Y, Hashimoto T, Takahama S, Kakita A, Komori T, Morita T, Takahashi H, Mizutani T, Oyanagi K. Survival motor neuron (SMN) protein in the spinal anterior horn cells of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res.* 2011 Feb 4;1372:152-9.
 13. Ishihara T, Ariizumi Y, Shiga A, Yokoseki A, Sato T, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O. [FTLD/ALS as TDP-43 proteinopathies]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2010 Nov;50(11):1022-4.
 14. Onodera O, Yokoseki A, Tan CF, Ishihara T, Nishiira Y, Toyoshima Y, Kakita A, Nishizawa M, Takahashi H.

[Clinical and pathological spectrum of TDP-43 associated ALS]. Rinsho Shinkeigaku. 2010 Nov;50(11):940-2.

15. Yajima R, Kasuga K, Sato T, Ikeuchi T, Nishizawa M. [A case of amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration with apraxia of eyelid opening]. Rinsho Shinkeigaku. 2010 Sep;50(9):645-50.
16. Mori F, Tanji K, Miki Y, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Relationship between Bunina bodies and TDP-43 inclusions in spinal anterior horn in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2010 Jun;36(4):345-52.

[学会発表](計 17 件)

1. Konno T. c9FTD/ALS is rare in Japanese familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. Neuroscience 2012 2012 年 10 月 17 日 ~2012 年 10 月 17 日 New Orleans
2. Ishihara T. Reduction of U12 snRNAs in nervous tissues with TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Neuroscience 2012 2012 年 10 月 17 日 ~2012 年 10 月 17 日 New Orleans
3. 小野寺理 本邦の 9FTD/ALS のまとめと展望 神経変性疾患に関する調査研究班平成 24 年度ワークショップ (招待講演) 2012 年 07 月 20 日~2012 年 07 月 20 日 東京
4. 小野寺理 RNA 代謝から TDP-43 proteinopathy の病態に迫る 第 53 回神経病理学会総会学術研究会(招待講演) 2012 年 06 月 30 日~2012 年 06 月 30 日 新潟
5. 石原智彦 ALS 患者神経組織ではスプライシング関連機能性 RNA が低下する 第 53 回 日本神経学会総会 2012 年 05 月 23 日~2012 年 05 月 23 日 東京
6. 小野寺理 筋萎縮性側索硬化症の克服を目指して 新潟医学会特別例会(招待講演) 2012 年 05 月 19 日~2012 年 05 月 19 日 新潟
7. 廣川祥子 TDP-43 Q343R ノックインマウスの生化学的,神経病理学的解析 第 118 回日本解剖学会総会 2013 年 03 月 28 日~2013 年 03 月 30 日 香川
8. 近藤千草 レーザーマイクロダイセクション法による脊髄運動ニューロンの単離方法の確立 第 118 回日本解剖学会総会 2013 年 03 月 28 日~2013 年 03 月 30 日 香川
9. 廣川 祥子, 佐藤 俊哉, 石原 知彦, 藤野 起至, 近藤 千草, 横山 峯介, 崎村 健司, 西澤 正豊, 小野寺 理 Tardbp 欠損マウスの mRNA 選択的スプライシングと組織特異的な多様性 Tardbp alternatively spliced mRNA and tissue-specific variation in heterozygous Tardbp-deficient mice. 分子生物学会 2011/12/14 横浜
10. 桑原 美咲, 石原 智彦, 志賀 篤, 今野 卓哉, 小山 哲秀, 西澤 正豊, 小野寺 理 ALS 関連蛋白 TDP-43 の自己発現調節機能に關与するスプライシング因子の検討 Splicing factors involved in an autoregulation of the ALS-associated protein TDP-43 分子生物学 2011/12/14 横浜
11. A. SHIGA1, T. ISHIHARA1, A. MIYASHITA1, T. KATO1, M. KUWABARA1, *A. YOKOSEKI2, R. KUWAN01, A. KAKITA1, H. TAKAHASHI1, M. NISHIZAWA1, O. ONODERA1; Aberrant splicing of POLDIP3 gene in motor neuron with ALS. Neuroscience 2011 2011 Nov 13, Washington, D.C.
12. T. ISHIHARA, A. SHIGA, A. KAKITA A. YOKOSEKI, M. NISHIZAWA, H. TAKAHASHI, *O. ONODERA; Alteration of snRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. Neuroscience 2011 2011 Nov 12, Washington, D.C.
13. T. ISHIHARA, A. SHIGA, A. KAKITA A. YOKOSEKI, M. NISHIZAWA, H. TAKAHASHI, O. ONODERA; Alteration of snRNAs in amyotrophic lateral sclerosis 6th Brain Research Conference: RNA-Binding Proteins in Neurological Disease 2011 Nov 10, Washington, D.C.
14. A. SHIGA1, T. ISHIHARA1, A. MIYASHITA1, T. KATO1, M. KUWABARA1, *A. YOKOSEKI2, R. KUWAN01, A. KAKITA1,

H. TAKAHASHI¹, M. NISHIZAWA¹, O. ONODERA¹; Aberrant splicing of POLDIP3 gene in motor neuron with ALS. 6th Brain Research Conference: RNA-Binding Proteins in Neurological Disease 2011 Nov 10, Washington, D.C.

15. A. SHIGA, T. ISHIHARA, A. MIYASHITA, M. YOKOO, Y. ARIIZUMI, *A. YOKOSEKI, R. KUWANO, M. NISHIZAWA, O. ONODERA; TDP-43 depletion causes splicing defects in the genes associated with endomembrane system. Neuroscience 2010 Saturday, Nov 13, 2010 San Diego
16. Ishihara, T. Shiga, A. Kakita A. Yokoseki A. Nishizawa M. Takahashi, H. Onodera O Alteration of snRNAs in Amyotrophic Lateral Sclerosis. AAN 2010 Apr 10-17, 2010 Toronto
17. Ariizumi, Y. Ishihara, T. Yokoo, M. Shiga, A. Yokoseki A. Onodera O. Nishizawa M Cytoplasmic C-Terminus TDP-43 Aggregate Leads to Increased Phosphorylation of Full-Length TDP-43 in Culture Cell. AAN 2010 Apr 10-17, 2010 Toronto

〔図書〕

なし

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西澤 正豊 (NISHIZAWA MASATOYO)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：80198457

(2) 研究分担者

阿部 学 (ABE MANABU)

新潟大学・脳研究所・准教授

研究者番号：10334674

桑野 良三 (KUWANO RYOZO)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：20111734

小野寺 理 (ONODERA OSAMU)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：20303167

柿田明美 (KAKITA AKIYOSHI)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：80281012

佐藤俊哉 (SATOU TOSHIYA)

新潟大学・脳研究所・助教

研究者番号：90359703

(3) 連携研究者

なし