

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253066

研究課題名(和文)ポリグルタミン病における長鎖ncRNA異常の解析

研究課題名(英文)Long ncRNA expression abnormality in polyglutamine diseases

研究代表者

貫名 信行(Nukina, Nobuyuki)

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：10134595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：ハンチントン病(HD)における遺伝子発現異常と病態との関連を明らかにするために線条体中型有棘細胞(MSN)特異的な遺伝子発現を検討する方法を確立した。セルソーターを用いて蛍光蛋白質を発現したMSNを対照とHDモデルマウスとから精製し、この遺伝子発現をマイクロアレーを用いて検討した。MSN特異的遺伝子発現が検出されているかどうかをRT-PCRによって検討し、発現量がある程度以上であれば信頼性のある結果がマイクロアレーで得られていることを確認した。long non-coding RNAの異常もこの方法によって同定できたが、一般発現量が少ないことが多いため、確認には新たな方法の確立が必要である。

研究成果の概要(英文)：To reveal the pathological significance of the gene expression abnormality in Huntington disease(HD), we developed the method to identify the gene expression changes in specific neuronal fraction such as medium spiny neurons(MSN) in striatum. We isolated MSN using cell sorter from control and HD model mice with Venus expression in MSN, then compared their gene expressions with microarray. We identified many genes, which showed expression changes, those include previously reported and unreported ones. Those could be confirmed by RT-PCR if the expression levels are above the certain level. We also identified the expression abnormality of long non-coding RNA, however, many of them showed low expression level. Thus, new methods for confirmation is necessary.

研究分野：病態脳科学

キーワード：ポリグルタミン病 遺伝子発現 lncRNA

1. 研究開始当初の背景

ハンチントン病 (HD) は線条体の投射ニューロン (MSN) が脱落する遺伝性の神経変性疾患であり、原因遺伝子 *HTT* に存在する伸長ポリグルタミンが転写調節因子やクロマチンと結合し転写障害を起こすことが知られている。これまで遺伝子発現解析によって多くの発現変動遺伝子が同定されてきたが、*Gfap* のように炎症反応で変化したと考えられる遺伝子や二次的要因で変化した遺伝子も含まれており、直接 HD 病態に関与する遺伝子発現変化を同定するまでに至らなかった。我々はその問題を解決するため、HD で障害される MSN で発現変動する遺伝子を同定することが重要であると考え、本研究を構想するに至った。また最近 long non-coding RNA (lncRNA) が神経変性疾患の病態に関与することが明らかとなり (Wu P, Brain Res Bull, 2013)、HD で発現変動する lncRNA が報告されていることから (Johnson R, Neurobiol Dis, 2012)、その網羅的解析を行う必要があると考えた。

2. 研究の目的

HD モデルマウスの MSN で早期に変動する遺伝子および lncRNA を同定する。

3. 研究の方法

(1) MSN サンプルの調整とマイクロアレイ解析 (図 1): MSN で Venus を発現するトランスジェニックマウス (*Scn4b-Venus*) と HD トランスジェニックマウス (R6/2) を交配し、FACS (BD Biosciences) を用いてマウス線条体から MSN を精製した。本研究は早期に変動する遺伝子に着目しているため 4 週齢のマウスを使用した。精製 MSN サンプルは HD マウス (R6/2;*Scn4b-Venus*) とコントロールマウス (WT;*Scn4b-Venus*)、それぞれ 4 例ずつ用意した。これらのサンプルから Total RNA を抽出し、Ovation Pico WTA System V2 (NuGEN) により cDNA の増幅を行い、ラベル化して SurePrint G3 Mouse GE 8x60K Microarray Kit (Agilent) にハイブリダイズした。正規化は GeneSpring GX 13.1.1 (Agilent) を用いて 75 percentile shift で行った。統計処理は student *t*-test を行い、*p*-value cut-off は蛋白質をコードする遺伝子では 0.01、lncRNA は 0.05 とした。また Raw signal cut-off は蛋白質をコードする遺伝子では 500 に設定したが、lncRNA は発現量が低いため行わなかった。これらの条件を満たしサンプル間で 1.5 倍以上の発現変動が認められる遺伝子を抽出した。

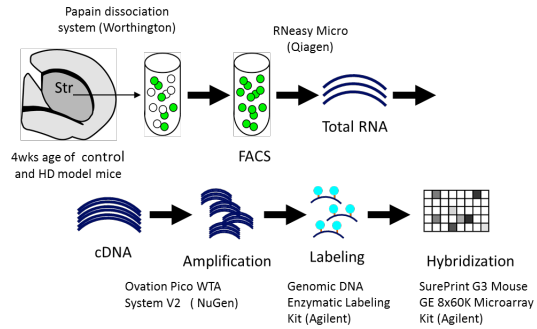


図 1. MSN サンプルの調整とマイクロアレイ解析

(2) 線条体サンプルの調整とマイクロアレイ解析: MSN 画分と線条体画分における発現変動遺伝子を比較するため、線条体サンプルも同様にマイクロアレイ解析を行った。4 週齢の R6/2 とコントロールマウスの線条体 (n=4) から Total RNA を抽出し、cRNA をラベル化して SurePrint G3 Mouse GE 8x60K Microarray (Agilent) にハイブリダイズした。得られたデータは MSN と同様に正規化と cut-off を行い、発現変動遺伝子を抽出した。

(3) Gene Ontology (GO) 解析: DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) を用いて行った。

(4) RT-PCR: MSN 画分 (n=6) の Total RNA は、Ovation Pico WTA System V2 (NuGEN) を用いて cDNA の合成・増幅を行い、2ng を PCR テンプレートとした。また線条体サンプル (n=4) の Total RNA は、ReverTra Ace α (Toyobo) を用いて cDNA を合成し、50 倍希釈したものを PCR テンプレートとした。プライマーは Primer3Plus (<http://primer3plus.com/cgi-bin/dev/primer3plus.cgi>) を用いて設計した。PCR は FastStart Universal SYBR Green Master (Rox) (Roche) を用いて LightCycler®480 Real-Time PCR System (Roche) にて行い、続いて遺伝子の発現量を相対定量した。標準化には *Gapdh* を用いた。

4. 研究成果

(1) MSN の精製: マウス線条体から精製した MSN 画分から MSN 以外の細胞が除去されていることを確かめるため、細胞特異的な発現を示す遺伝子のプライマーを用いて RT-PCR を行った。すると MSN 画分ではオリゴデンドロサイト、アストロサイト、マイクログリア、インターニューロン特異的遺伝子の発現が著しく減少した。この結果は FACS によって MSN のみを精製することに成功したことを示している (図 2)。

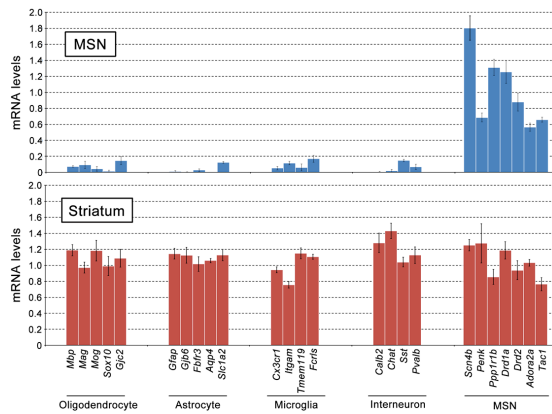


図 2. MSN 画分および線条体画分における細胞特異的遺伝子の発現量の比較

(2) MSN 画分における代表的な HD 発現変動遺伝子の発現: 続いてこれまで HD で報告されている遺伝子発現変化が MSN 画分でも起きることを確かめるため、それらの遺伝子の発現量を RT-PCR によって調べた。すると *Scn4b*, *Penk1*, *Ppp1r1b* などの HD で発現低下する遺伝子群が MSN 画分でも同様に低下していることが分かった (図 3)。

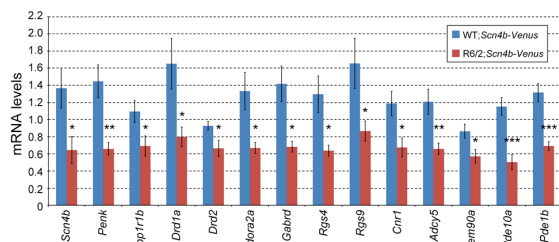


図 3. MSN 画分における代表的な HD 発現変動遺伝子の発現変化

(3) MSN 画分における発現変動遺伝子 <coding RNA>: まず蛋白質をコードする発現変動遺伝子について MSN 画分と線条体画分でそれぞれリストを作製し、どの程度一致するかを調べた。MSN 画分では 187、線条体画分では 197 の遺伝子が抽出され、両者で一致した遺伝子の数は 36 であった (図 4)。当初この一致した遺伝子数の少なさは意外であったが、MSN のみで発現変動する遺伝子群を詳細に調べていくと、12 週齢の R6/2 で発現が低下する *Rasgrp2*, *Gsn*, *Itpr1*, *Rarb*, *Ptpn5*, *Ckb*, *Cplx2*, *Oprk1* (Vashishtha M, Proc Natl Acad Sci U S A, 2013) が含まれており、このことから MSN 画分では線条体画分と比較して検出感度が上がっていることが考えられた。また線条体画分のみで発現変動する遺伝子について、その発現部位を Allen Brain Atlas

(<http://www.brain-map.org/>) で調べると、*Ctgf*, *Gfap*, *Cyp26b1*, *Npas1* など MSN で発現していない遺伝子が複数含まれていることがわかった。この結果は、線条体画分によるマイクロアレイ解析は MSN 以外の細胞の遺伝子発現変化を含んでいることを示している。

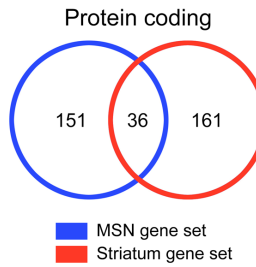


図 4. MSN 画分と線条体画分における発現変動する coding RNA の比較

(4) GO 解析: MSN と線条体、それぞれの発現変動遺伝子について DAVID で GO 解析を行ったところ、BP と MF で異なる term が濃縮された (図 5)。これは先に述べたように線条体画分では MSN 以外の細胞の遺伝子発現変化を含んでいるが、MSN 画分ではそれらが除かれたためと推測された。

Top enriched GO terms in MSN					
Category	Term	Count	%	P-Value	FDR
GOTERM_BP_FAT	GO:0050801-ion homeostasis	11	5.8824	2.33E-04	0.3681
GOTERM_BP_FAT	GO:0007194-negative regulation of adenylate cyclase activity	4	2.1390	6.53E-04	1.0271
GOTERM_BP_FAT	GO:0031280-negative regulation of cyclase activity	4	2.1390	6.53E-04	1.0271
GOTERM_CC_FAT	GO:0005886-plasma membrane	42	22.4599	0.0003	0.3167
GOTERM_CC_FAT	GO:0014069-postsynaptic density	4	2.1390	0.0092	10.8675
GOTERM_CC_FAT	GO:0042996-cell projection	12	6.4171	0.0094	11.1297
GOTERM_MF_FAT	GO:0005509-calcium ion binding	18	9.6257	0.0003	0.4324
GOTERM_MF_FAT	GO:0005261-cation channel activity	7	3.7433	0.0144	17.2043
GOTERM_MF_FAT	GO:0005262-calcium channel activity	4	2.1390	0.0170	19.9888

Top enriched GO terms in striatum					
Category	Term	Count	%	P-Value	FDR
GOTERM_BP_FAT	GO:0007610-behavior	16	9.356725	1.27E-06	0.002033
GOTERM_BP_FAT	GO:0007268-synaptic transmission	11	6.432749	2.24E-06	0.003597
GOTERM_BP_FAT	GO:0007626-locomotory behavior	12	7.017544	4.75E-06	0.007635
GOTERM_CC_FAT	GO:0005886-plasma membrane	48	28.07018	4.33E-06	5.22E-03
GOTERM_CC_FAT	GO:0030425-dendrite	8	4.678363	5.09E-05	0.061258
GOTERM_CC_FAT	GO:0043005-neuron projection	10	5.847953	3.06E-04	0.367538
GOTERM_MF_FAT	GO:0005516-calmodulin binding	7	4.093567	2.41E-04	0.320098
GOTERM_MF_FAT	GO:0035240-dopamine binding	3	1.754386	1.19E-03	1.577444
GOTERM_MF_FAT	GO:0043178-alcohol binding	3	1.754386	0.003067	4.003935

図 5. GO 解析の結果 (BP: Biological Process, CC: Cellular Component, MF: Molecular Function)

(5) MSN 画分における既知の発現変動 lncRNA の発現: これまで HD で報告されている lncRNA の発現変化について、MSN 画分でも同様の変化が認められるかを RT-PCR によって確認した。 *Neat1*, *Tug1* は HD 患者脳では発現が上昇していたが (Johnson R, Neurobiol Dis, 2012)、4 週齢 HD マウスの MSN 画分では減少していた。また *Meg3* の発現変動は認められなかったが、*Tunar* と *Abhd11os* は発現が低下していた (図 6)。このことから、剖検脳と HD マウス (特に発症早期) の遺伝子発現変化が必ずしも一致するとは限らないことがわかった。

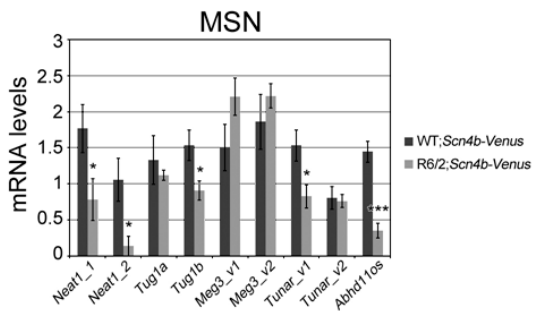


図 6. MSN 画分における既知の HD 発現変動 lncRNA の発現変化

(6) MSN 画分における発現変動遺伝子 <lncRNA>: Agilent のマイクロアレイは coding RNA のほか non-coding RNA のプローブも搭載しているため、1 つのアレイで両者を同時に解析できるという利点がある。そこで我々は coding RNA だけでなく MSN で発現変動する lncRNA についてもリストを作製した。NCBI に RefSeq が登録されている lncRNA はプローブ数にして 52 (Downregulation: 18, Upregulation: 34)、また未登録の lncRNA は 610 (Downregulation: 237, Upregulation: 373) 抽出することに成功した。今後これらの発現変動 lncRNA について RT-PCR で検証を行い、*in situ* Hybridization で局在を調べる予定だが、発現量が多すぎたり少なすぎたりするため従来の方法では検出が不可能であり、新たな検出方法を模索している。また NCBI 未登録の lncRNA については UCSC Gnome Browser (<http://genome.ucsc.edu/index.html>), GENCODE (<http://www.gencodegenes.org/>), NONCODE (<http://www.noncode.org/>) などを利用して配列の入手を進めている。

(7) non-coding RNA と結合する TLS ノックアウトマウスの検討

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。今後本研究で確立された細胞特異的遺伝子発現解析法を用いて lncRNA の解析の予定である。

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 31 件)

1. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun.* 7:11067 (2016). 査読有
Doi: 10.1038/ncomms11067.
2. Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Genome-wide analyses in neuronal cells reveal that upstream transcription factors regulate lysosomal gene expression. *FEBS J.* 283(6):1077-87 (2016). 査読有
Doi: 10.1111/febs.13650.
3. Imai Y, Kobayashi Y, Inoshita T, Meng H, Arano T, Uemura K, Asano T, Yoshimi K, Zhang CL, Matsumoto G, Ohtsuka T, Kageyama R, Kiyonari H, Shioi G, Nukina N, Hattori N, Takahashi R. The Parkinson's Disease-Associated Protein Kinase LRRK2 Modulates Notch Signaling through the Endosomal Pathway. *PLoS Genet.* 11(9):e1005503 (2015). 査読有
Doi: 10.1371/journal.pgen.1005503.
4. Kurosawa M, Matsumoto G, Sumikura H, Hatsuta H, Murayama S, Sakurai T, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Serine 403-phosphorylated p62/SQSTM1 immunoreactivity in inclusions of neurodegenerative diseases. *Neurosci Res.* 103:64-70 (2016). 査読有
Doi: 10.1016/j.neures.2015.08.002.
5. Matsumoto G, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. *Hum Mol Genet.* 24(15):4429-42 (2015). 査読有
Doi: 10.1093/hmg/ddv179.
6. 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
7. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Oma Y, Hattori N, Ishiura S, **Nukina N**. Nuclear localization of MBNL1: splicing-mediated autoregulation and repression of repeat-derived aberrant proteins. *Hum Mol Genet.* 24(3):740-56(2015). 査読有
Doi: 10.1093/hmg/ddu492.
8. 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
9. 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
10. 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
11. **Yamanaka** T, Wong HK, Tosaki A, Bauer PO, Wada K, Kurosawa M, Shimogori T, Hattori N, **Nukina N**. Large-scale RNA interference screening in mammalian cells identifies novel regulators of mutant huntingtin aggregation. *PLoS One.* 9(4):e93891(2014). 査読有
Doi: 10.1371/journal.pone.0093891.
13. Shiba-Fukushima K, Arano T, Matsumoto G, Inoshita T, Yoshida S, Ishihama Y, Ryu KY, **Nukina N**, Hattori N, Imai Y. Phosphorylation of mitochondrial polyubiquitin by PINK1 promotes Parkin mitochondrial tethering. *PLoS Genet.* 10(12):e1004861(2014). 査読有
Doi: 10.1371/journal.pgen.1004861.
14. Maheshwari M¹, Bhutani S, Das A, Mukherjee R, Sharma A, Kino Y, **Nukina N**, Jana NR. Dexamethasone induces heat shock response and slows down disease progression in mouse and fly models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 23(10):2737-51(2014). 査読有
Doi: 10.1093/hmg/ddt667.
15. Hamada K, Terauchi A, Nakamura K, Higo T, **Nukina N**, Matsumoto N, Hisatsune C, Nakamura T, Mikoshiba K. Aberrant calcium signaling by transglutaminase-mediated posttranslational modification of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(38):E3966-75(2014). 査読有
Doi: 10.1073/pnas.1409730111.
16. 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
18. Chhangani D, **Nukina N**, Kurosawa M, Amanullah A, Joshi V, Upadhyay A, Mishra A. Mahogunin ring finger 1 suppresses misfolded polyglutamine aggregation and cytotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 1842(9):1472-84(2014). 査読有
Doi: 10.1016/j.bbadis.2014.04.014.
17. Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Akimoto K, Hirose T, Ohno S, Hattori N, **Nukina N**. Loss of aPKC λ in differentiated neurons disrupts the polarity complex but does not induce obvious neuronal loss or disorientation in mouse brains. *PLoS One.* 8(12):e84036(2013). 査読有
Doi: 10.1371/journal.pone.0084036.
18. Furukawa Y, Nukina N. Functional diversity of protein fibrillar aggregates from physiology to RNA granules to neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1832(8):1271-8(2013). 査読有
Doi: 10.1016/j.bbadis.2013.04.011.
19. 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

20. 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

[学会発表] (計 13 件)
(国際)

1. Yamanaka T., Nukina N. NF-Y inactivation induces differential, cell type-specific neuropathology. "Brain Protein Aging and Dementia Control 1st International Symposium" Nagoya University, Nagoya, Japan., 2015/10/09-10
2. 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).
3. 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).
4. 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 (Heidelberg, Germany, 2012/09/19-22).
5. Nukina, N. Autophagic machinery for degrading the misfolded proteins. The 6th International Symposium of Autophagy 2012 (Nago, Japan, 2012/10/28-11/01).

(国内)

6. 貫名信行. ハンチントン病: その病態とタンパク質の品質管理. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 品川プリンスホテル 2015/10/15
7. Haruko Miyazaki, Fumitakaka Oyama, Ritsuko Inoue, Hiroshi Kiyonari, Yoshihiro Kino, Masaru Kurosawa, Ikuo Ogiwara, Kazuhiro Yamakawa, Tomomi Shimogori, Nobutaka Hattori, Masami Miura, Nobuyuki Nukina. Singular localization of sodium channel $\beta 4$ subunit in unmyelinated fibres in the

striatum. 第38回 日本神経科学大会, 神戸コンベンションセンター (ポートアイランド), 2015/7/28-31

8. 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)).
9. 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).
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).

[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).

[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://brainscience.doshisha.ac.jp/introduction/pat/ca.html>>

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

下郡 智美

独立行政法人理化学研究所・視床発生研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 30391981