

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：32651  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2017～2019  
課題番号：17K09766  
研究課題名(和文) RNA代謝異常を指標にしたALSバイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishment of RNA-based Biomarkers for ALS

## 研究代表者

岡野 ジェイムス洋尚 (Okano, Hirotaka James)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：90338020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：TDP-43のプロモータを同定しTDP-43の発現量が転写レベルで自己調節されていることを示した。また、転写活性に必須の配列を同定し、hnRNPが結合することを発見した。この結果からTDP-43プロモータの転写活性の測定が、TDP-43の機能レベルをモニターするマーカーとなり得ることが示唆された。また、TDP-43の標的であるcryptic exon(偽エクソン)の選択がTDP-43の機能低下をモニターする極めて鋭敏なバイオマーカーとなりうることがわかった。さらに、正常ヒトiPS細胞においてゲノム編集技術によりTDP-43遺伝子に点変異を導入し、遺伝子変異を有するiPS細胞の作成に成功した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

ALSは50～60代を中心とした成人の呼吸機能を含む運動機能を全廃に至らしめる最も悲惨な神経変性疾患の一つであるが、その発症原因はまだまだ不明である。これまで多くの薬剤の臨床試験が行われてきたが、有効な治療薬の開発には至っていない。もしALSの発症早期に薬剤を投与し効果の判定ができれば、臨床試験で脱落した薬剤でさえ有効性が認められる可能性がある。しかし、ALSの早期診断を可能にするバイオマーカーが存在しないため早期治療介入は極めて難しい。優れたモデル動物が存在しない上、早期診断バイオマーカーが存在しないことがALSの新規治療法開発を阻む原因であり、本計画で解決すべき課題であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We cloned and analyzed the promoter region of the TARDBP gene. TARDBP upstream sequences luciferase constructs were generated and their promoter activity was experimentally assessed. The upstream region predictably exhibited promoter activity and identified putative cis-acting elements, including the i-motif, was relevant for the regulation of TDP-43 expression. The cellular abundance of TDP-43 is strictly controlled, and its constancy is critically important for motor neuron survival. A machinery serving to maintain a constant level of TDP-43 is autoregulation via control of mRNA stability, a negative feedback system. We showed that TDP-43 negatively regulates the TARDBP promoter and, surprisingly, that disease-causing TDP-43 mutants lacked this regulatory activity. These results allowed the elucidation of a novel transcriptional autoregulatory mechanism of TDP-43 and quantification of the transcriptional activity could be a good biomarker to monitor the functional activity of TDP-43.

研究分野：分子神経科学

キーワード：ALS TDP-43 選択的スプライシング RNA結合タンパク質

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ALS は 50 ~ 60 代を中心とした成人の呼吸機能を含む運動機能を全廃に至らしめる最も悲惨な神経変性疾患の一つである。患者数は約 9,000 人 (厚生労働省 特定疾患医療受給者証交付数より推定) に達しており、年間 300 人のペースで増加している。現在のところ有効な治療法は皆無であり、この悲惨な疾患に対する新規治療法の開発は急務である。ALS の発症原因は明らかでないが、グルタミン酸毒性やタンパク分解系の異常、軸索輸送障害、ミトコンドリア機能異常などが指摘されており、これらを是正することを目的にミノサイクリンをはじめとする 30 種類以上の薬剤の臨床試験が行われてきたが、治療薬の開発に至っていないのが現状である。臨床試験の失敗の主な原因として 2 つの根本的な問題が考えられる。第一の問題は、動物モデルにおいて薬剤の有効性が確認されていても臨床試験では有効性が認められなかったことである。前臨床試験に ALS モデル動物として変異型 SOD1 トランスジェニック動物が用いられることが多いが、この動物では典型的なヒト ALS の病理像 (グライオ小体など) が認められないため、孤発性 ALS の病態を反映していない可能性が高いと指摘されている (Nature 454, 2008)。このため患者の病態を反映した新しい ALS モデル動物の開発が急務である。第二の問題は、ALS の臨床試験において薬剤を投与される患者の多くが、すでに病気が進行した段階で投与を受けていることである。ALS の臨床試験への参加登録は、上下運動ニューロンの障害を有する患者が該当することとなっているが、発症から 1 年以上が経過している症例が多くを占める。この段階ではすでに多くの運動ニューロンが死滅してしまっているために治療効果がみられない可能性が高い。さらに、薬剤の有効性が確かめられたとされる前臨床試験の多くで、モデル動物が発症する前から投与された結果を報告しており、病期が進行した患者に施される臨床試験の条件と根本的に異なることも原因であろう。もし ALS の発症早期に薬剤を投与し効果の判定を行うことができれば、これまでに臨床試験で脱落した薬剤でさえ有効性が認められる可能性が否定できない。しかし、ALS の早期診断を可能にするバイオマーカーが存在しないため早期治療介入は極めて難しいのが現状である。優れたモデル動物が存在しない上、早期診断バイオマーカーが不在であることこそが、ALS の新規治療法開発を阻む原因であり、解決すべき優先的課題である。

### 2. 研究の目的

これまで RNA 代謝の研究に携わってきた経験を生かし、我々は TDP-43 KI マウスで起こっている RNA プロセッシング異常の解析とヒト細胞を使った生化学実験により ALS バイオマーカーの探索を行う。ALS 発症に至る分子メカニズムの全容は不明であるが、ALS 患者の運動ニューロンにみられる不溶性の構造物である封入体がこの疾患の病態生理と密接に関連すると考えられてきた。近年、封入体の構成要素として RNA 結合タンパク質 TDP-43 が同定された (Arai et al. 2006)。また、複数の優性遺伝性 ALS 家系と一部の孤発性 ALS および FTLD 症例において TDP-43 遺伝子の点突然変異が発見された (Kabashi et al. 2007)。TDP-43 遺伝子変異を持つ患者の病理所見は、ALS 症例の 9 割を占める孤発性 ALS のそれと変わらないため孤発性 ALS の病態の多くを反映している可能性が高い。これらの知見をもとに申請者らは、ヒト変異型 TDP-43・Virus 融合遺伝子をマウス TDP-43 遺伝子領域に導入したノックインマウス (TDP-43 KI マウス: ヒト変異型を片アリルに挿入したヘテロ体) を作成した (慶應大岡野栄之教授との共同研究・未発表)。TDP-43 変異体を培養細胞に強制発現させたときの封入体形成率と同変異体を有する患者の臨床情報を指標に、報告された多くの変異体の中から 2 つ (A382T、G348C) を選択した。また、変異体タンパク質の細胞内発現量が ALS のオンセットに大きな影響を与える可能性が指摘されたため、ALS の臨床経過を忠実に再現することを目的にトランスジェニックではなくノックインマウ

スを作成した。TDP-43 KI マウスは加齢に伴って（7ヶ月齢）ALS 様運動機能障害を発症することがわかり、TDP-43 が ALS の発症に関わる責任因子の一つであることがほぼ明白となった。TDP-43 KI マウスは体重増加不良、震戦、異常四肢反射、筋力低下を示し、さらに ALS 患者と同様の筋電図所見（線維束自発電位、陽性鋭波、線維自発電位）が認められた。また、脊髄前角 ChAT 陽性運動ニューロンの細胞数の減少がみられ、生き残っているニューロンの細胞質にはリン酸化 TDP-43 陽性、SMN 陽性の封入体が認められた。さらに TDP-43 KI マウスの脊髄前角ニューロンには、ALS に選択的に出現するシスタチン C 陽性のプニナ小体が認められた。プニナ小体が出現する ALS モデルは世界初の報告となる。これらの解析結果は、TDP-43 KI マウスが、加齢に伴う運動障害と ALS に特異的な病理所見を兼ね備える世界で唯一の ALS モデル動物であることを示している。TDP-43 KI マウスを解析することにより、ALS 発症早期にどのような現象が起きているかを明らかにできる可能性があり、有用なバイオマーカーの探索に資するモデル動物として期待される。さらに、TDP-43 KI マウス個体の末梢血単核球において TDP-43 が発現していることを確認し、さらに Exon Array 解析、RT-PCR により野生型マウスの末梢血では見られない特有のパターンのスプライシング異常が複数の遺伝子に起こっていることを突き止めた。この発見は、末梢血のスプライシング異常が運動障害発症と関連する可能性を示すとともに、末梢血単核球の RNA 解析が ALS の発症を事前に予測するバイオマーカーになりうる可能性をも示している。TDP-43 は NEAT1、Pdp1、Sort1 など複数の標的 RNA のイントロンに結合し選択的スプライシングを制御する働きを持つ（Ule ら、Nat Neurosci 2011）。また GPSM2、ATG4B、PFKP などの標的 RNA に対しては、本来はエクソンではないが「エクソンに類似したイントロン内の配列（cryptic exon）」がエクソンとして選択されないように防ぐ役割も担っている。本研究計画では、TDP-43 の標的 RNA のスプライシングパターンの変化を測定することにより、TDP-43 の機能低下を早期に検出するバイオマーカーになりうるか検討する。

### 3. 研究の方法

家族性 ALS の原因遺伝子は 10 個以上発見されているが、興味深いことに RNA プロセッシングに關与する因子が多く含まれる。ALS の細胞質封入体に TDP-43 とともに局在する FUS/TLS も 2 番目に頻度の高い原因遺伝子として報告されている（ALS6）。FUS はスプライシングや翻訳を制御する RNA 結合タンパク質であり、TDP-43 と共役して 78 個もの共通標的 RNA を調節する（Nat Neurosci. 2012）。また、スプライシングや翻訳調節因子として知られる hnRNP2B1 および hnRNP1 も家族性 ALS の原因遺伝子として同定されたが、これらの因子は TDP-43 の C 末端と直接結合することが報告されている（Kim et al. Nature 2013）。このように ALS 発症には RNA 結合タンパク質のネットワークが深く関わっており、RNA プロセッシング異常が病態のプロセスに關与する可能性が強く示唆されている。我々は、「ALS は RNA 病」であるという観点の元、本研究計画を立案した。

TDP-43 遺伝子変異を持つ患者の病理所見は ALS 症例の 9 割を占める孤発性 ALS のそれと変わらないため、原因こそ違え孤発性 ALS においても TDP-43 遺伝子変異で引き起こされる運動ニューロン死のプロセスと同様の病態をなぞっている可能性が高い。さらに、ALS 患者の運動ニューロンでは TDP-43 の局在が核から細胞質に移行しており、TDP-43 の核内での機能（選択的スプライシング調節）が低下していることが強く示唆されている。本計画では、TDP-43 によって選択的スプライシング調節を受ける標的 RNA の解析により、TDP-43 の機能低下を検出できるバイオマーカーの探索を行う。

一方、TDP-43 は脳・脊髄、末梢単核球を含む多くの臓器に発現し機能しており、TDP-43 KI マ

ウスでは中枢神経以外の臓器においても標的 RNA のスプライシング異常が起こるのであろう。つまり TDP-43 KI マウスの末梢単核球を解析することにより、ALS 発症早期に出現する生物学的現象を鋭敏に検出できる可能性がある。

#### ( 1 ) ALS モデル動物の発症を反映するバイオマーカーの同定

TDP-43 KI マウスの末梢単核球を調べたところ、導入した変異型 TDP-43:Venus が核のみならず細胞質にも漏出していることが示された。これは変異型 TDP-43 が正常 TDP-43 タンパク質の機能に影響を与えている可能性を示唆している。運動障害が発症時期する 7 ヶ月齢の TDP-43 KI マウスおよび同腹野生型マウスの末梢単核球から RNA を抽出して Exon Array 解析を行った結果、スプライシングパターンおよび mRNA 量に 3 倍以上の発現変動が認められたバイオマーカー候補因子は 49 個あった。候補因子には Mouse Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (mNaip) が含まれており、TDP-43 KI マウスにおいて RT-PCR を行った結果、exon array の結果と同様に野生型と比較して mNaip が減少傾向にあり、かつスプライシングパターンの変化が検出された。この準備実験の結果から、スプライシングパターンおよび発現量の月齢別解析を行うのが有効だと考えた。そこで、運動障害発症前(4 ヶ月齢)、オンセット(7 ヶ月齢)、悪化(10 ヶ月齢)の 3 つのタイムポイントで、TDP-43 KI マウス(ヘテロ)および同腹野生型マウスの脳、脊髄および末梢単核球(Ficoll により分離)から RNA を抽出し、Exon Array 解析・RT-PCR 解析を行う。解析結果から、野生型と比較して TDP-43 KI マウスにおいて変化の見られるバイオマーカー候補(遺伝子発現レベル、スプライシングパターン)を抽出する。TDP-43 KI マウスにおける運動症状の発症月齢および症状の進行速度、脊髄運動ニューロンの病理学的変化および細胞数減少の時期、平均死亡年齢等の経時的情報はすでに取得してあるため、これらの指標と比較することにより病期を反映したバイオマーカー候補を選択することが可能である。

#### ( 2 ) TDP-43 発現の自己調節機構に着目した TDP-43 機能測定法の開発

TDP-43 発現の調節機構として、自己 mRNA の 5' 末端非翻訳領域を介した自己調節機構を知られているが、転写レベルでの自己調節機構は解析されていない。TDP-43 は RNA を標的とした選択的スプライシング調節因子としての機能を持つが、もともと TDP-43 は HIV ゲノム中の TAR 領域に結合しその発現を抑制する DNA 結合因子として同定されたことから、自己プロモータの制御にも関与している可能性が考えられた。そこで TDP-43 プロモータを同定し、TDP-43 のノックダウン、野生型および変異型 TDP-43 の発現がプロモータ活性に対して影響を及ぼすか検討する。

#### ( 3 ) cryptic exon(偽エクソン)を指標とした TDP-43 機能測定法の検討

TDP-43 のノックダウンによって出現する cryptic exon(偽エクソン)が TDP-43 機能を反映するバイオマーカーとなり得るか検討する。複数の TDP-43 標的 cryptic exon のうち、GPSM2、ATG4B、PFKP、RANBP-1 について、TDP-43 のノックダウンもしくは TDP-43 dominant-negative 変異体・家族性 ALS 遺伝子変異体等の強制発現下で RT-PCR 法により cryptic exon を検出する。

#### ( 4 ) ヒト運動ニューロンにおけるバイオマーカーの探索

ALS の早期発見バイオマーカーを探索するためには、ヒト運動ニューロンを用いた検討が必要である。ヒト iPS 細胞から高効率に運動ニューロンに分化誘導するプロコールを確立し、疾患関連 TDP-43 遺伝子変異(ALS モデル動物と同じ変異)を有する iPS 細胞を作成し、誘導した運動ニューロンを用いてバイオマーカーを探索する。正常ヒト iPS 細胞においてゲノム編集技術(CRISPRE-Cas9)により TDP-43 遺伝子に点変異を導入し、変異を有する iPS 細胞を作成する。

## 4 . 研究成果

( 1 ) ALS の早期診断を可能にするために、ALS モデルマウスを用いて RNA 代謝異常を指標とし

たバイオマーカーの探索を行った。申請者らが作成した変異型ヒト TDP-43 遺伝子ノックインマウス (A382T 変異、G348C 変異の 2 系統) は、加齢 (生後 7 ヶ月) に伴う運動障害を呈する優れた ALS モデルマウスである。RNA 結合タンパク質である TDP-43 の変異によりその機能不全が疑われるため、TDP-43 の標的である RNA を中心に発現量・選択的スプライシングパターンの解析を行った。10 ヶ月齢 ALS モデルマウスの大脳皮質において、内因性 TDP-43 mRNA 量が減少していた (A382T では有意、G348C では減少傾向)。さらに TDP-43 の標的である PDP1 のスプライスバリエーションの比率が変化していた (n=3)。この変化は TDP-43 をノックダウンした時と同じ方向にスプライシングパターンがシフトしていたことを示している。4 ヶ月齢 ALS モデルマウスの白血球においては内因性 TDP-43 の mRNA 量が有意に増加していた。また、PDP1 のスプライシング比率は TDP-43 を高発現させた際に観察される方向に変化していた。これらの結果から、ALS モデルマウスの大脳皮質・白血球の両方において内因性 TDP-43 発現量が異常であり、それに伴い TDP-43 発現量と関連した標的のスプライシングパターンの変化を検出することができた。また、運動障害発症前の 4 ヶ月齢において白血球から TDP-43 の標的 RNA のスプライシング変化の検出が可能であることがわかった。

( 2 )新たに同定した TDP-43 のプロモータ領域 (720bp) をルシフェラーゼ遺伝子に融合させプロモータ活性を測定した。プロモータ活性は HEK293、SH-SY5Y などの細胞株で検出された。同プロモータ活性が TDP-43 の共発現により発現量依存性に低下したことから、TDP-43 の発現量は転写レベルで自己調節されていることが強く示唆された。野生型 TDP-43 は自己プロモータ活性に対して抑制的に働く一方、家族性 ALS の原因として報告された変異型 TDP-43 はプロモータ活性に影響せず、自己調節を免れることがわかった。さらに CHIP アッセイにより TDP-43 が自己プロモータ領域に結合することが示された。また、TDP-43 プロモータ領域の中で転写活性に必須の配列 66bp を同定し、この領域を介して DNA/RNA 結合タンパク質で hnRNPK がプロモータを促進することを発見した。CHIP アッセイにより hnRNPK が同領域に結合することを明らかにした。これらの結果から TDP-43 プロモータの転写活性の測定が TDP-43 の機能レベルをモニターするバイオマーカーとなり得ることが示された。

( 3 ) TDP-43 のノックダウンにより cryptic exon (偽エクソン) が選択される複数の TDP-43 標的遺伝子 (GPSM2、ATG4B、PFKP) の解析を行った結果、cryptic exon の出現は TDP-43 の活性と反比例することが示された。TDP-43 のノックダウンおよび TDP-43 dominant-negative 変異体の強制発現によりすべての標的 cryptic exon が出現した。しかし、野生型および変異型 TDP-43 を強制発現させても、急性には cryptic exon が出現しなかった。この結果は cryptic exon の検出が TDP-43 の機能低下をモニターする極めて鋭敏で偽陽性が少ないバイオマーカーとなり得ることを示唆している。

( 4 ) ヒト運動ニューロンにおけるバイオマーカーを検索するため、ヒト iPS 細胞から運動ニューロンを高効率に分化誘導する方法を確立し、さらに組み換えウイルスにより iPS 細胞由来神経幹細胞に遺伝子導入する方法を確立した。また、正常ヒト iPS 細胞においてゲノム編集技術 (CRISPR-Cas9) により TDP-43 遺伝子に点変異を導入し、疾患関連遺伝子変異を有する iPS 細胞の作成に成功した。正常遺伝型のコントロール細胞との比較により、TDP-43 遺伝子変異 iPS 細胞株由来運動ニューロンを用いた RNA 次世代シーケンス解析を開始した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ogawa Y, Yamaguchi J, Yano M, Uchiyama Y, Okano HJ.	4. 巻 135
2. 論文標題 Elavl3 regulates neuronal polarity through the alternative splicing of an embryo-specific exon in AnkyrinG.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 13-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018.03.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Taguchi A, Nishinakamura R, Okano HJ, Yokoo T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14019
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-33256-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Maruyama T, Baba T, Maemoto Y, Hara-Miyauchi C, Hasegawa-Ogawa M, Okano HJ, Enda Y, Matsumoto K, Arimitsu N, Nakao K, Hamamoto H, Sekimizu K, Ohto-Nakanishi T, Nakanishi H, Tokuyama T, Yanagi S, Tagaya M, Tani K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Loss of DDHD2, whose mutation causes spastic paraplegia, promotes reactive oxygen species generation and apoptosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death and Disease	6. 最初と最後の頁 797
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41419-018-0815-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ogawa Y, Kakumoto K, Yoshida T, Kuwako K, Miyazaki T, Yamaguchi J, Konno A, Uchiyama Y, Hirai H, Watanabe M, Darnell RB, Okano H, Okano HJ.	4. 巻 8
2. 論文標題 Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-21130-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kurihara S, Fujioka M, Yoshida T, Koizumi M, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ.	4. 巻 132
2. 論文標題 A Surgical Procedure for the Administration of Drugs to the Inner Ear in a Non-Human Primate Common Marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> ).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/56574 doi: 10.3791/56574.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka S, Tajiri S, Fujimoto T, Matsumoto K, Fukunaga S, Kim BS, Okano HJ, Yokoo T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Generation of interspecies limited chimeric nephrons using a conditional nephron progenitor cell replacement system.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01922-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Takamura T, Saito Y, Matsumoto K, Takase K, Fukunaga S, Okano HJ, Yokoo T.	4. 巻 9
2. 論文標題 In vivo regeneration of interspecies chimeric kidneys using a nephron progenitor cell replacement system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43482-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurihara S, Fujioka M, Hata J, Yoshida T, Hirabayashi M, Yamamoto Y, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ.	4. 巻 13
2. 論文標題 Anatomical and Surgical Evaluation of the Common Marmoset as an Animal Model in Hearing Research.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroanatomy	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnana.2019.00060. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohki A, Saito S, Hata J, Okano HJ, Higuchi T, Fukuchi K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging for Evaluating the Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 214-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.07.013. Epub 2019 Jul 17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hirotaka James Okano
2. 発表標題 Pathophysiological studies of familial Parkinson's Disease PARK17 using iPSC technology
3. 学会等名 BRIMS International Neuroscience Symposium 2019 [Neurodegenerative Diseases & Brain Ageing] (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirotaka James Okano
2. 発表標題 Pathophysiological consequences of Retromer dysfunction in Neurological Disorder
3. 学会等名 The 5th International Forum for Lysosomal Storage Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Iriki A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 270
3. 書名 The 3-Dimensional Atlas of the Marmoset Brain: Reconstructible in Stereotaxic Coordinates (Brain Science).	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----