

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461266

研究課題名(和文)筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子とRNA編集酵素との連関カスケードに基づく治療戦略

研究課題名(英文)The strategy for treatment based on the association cascade with the amyotrophic lateral sclerosis causative genes and RNA editing enzyme

研究代表者

詫間 浩(TAKUMA, Hiroshi)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：00326258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)では多くの蓄積タンパク質、疾患原因遺伝子が見つかったが、運動ニューロン死を引き起こす作用機序は明らかになっておらず、治療への道筋は得られていない。本研究において変異型TDP-43により特異的に誘導されるmicroRNAが同定されたことは今後の研究の大きな足がかりとなるものと考えられる。また脳発生時の細胞移動にTDP-43などが関係する可能性も示唆され、細胞死の新たなメカニズムや生理的機能についても知見を加えるものと考えられる。

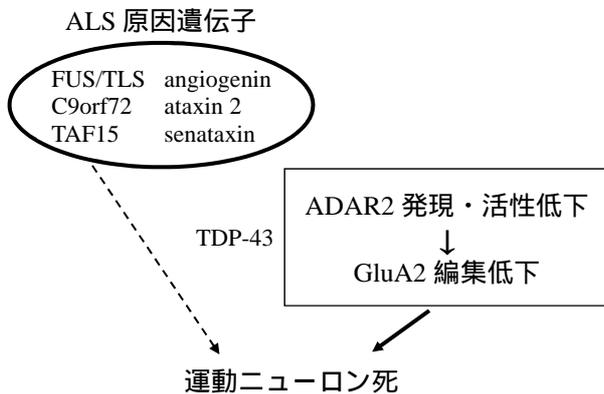
研究成果の概要(英文)：In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), many aggregated proteins and disease causative genes are found. However, the precise mechanism for motoneuronal cell death has been still unclear and we don't get the path to ALS-treatment. In this study, we found the microRNAs specifically regulated by mutated (M337V) TDP-43. This discovery is considered to be a major foothold for further study. Also it is suggested that TDP-43 and other gene are involved in cell migration process during brain development. This may add the new insight to the mechanisms and the physiological function of the neuronal cell death.

研究分野：神経内科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 RNA編集 in vivo電気穿孔法 TDP-43 TAF15 microRNA

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、全身の運動ニューロンが徐々に死滅していく緩徐進行性の難病である。現在までいくつかの家族性の原因遺伝子が見つかったはいるが、神経細胞死を引き起こす機序ははっきりしておらず、有効な治療法は見つかっていない。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、研究代表者は、1999年にグルタミン酸受容体の RNA 編集が孤発性 ALS 患者組織において低下しており、ALS 発症に関与していることを初めて発見した (Takuma et al., *Ann Neurology* 1999)。その後、この機構は単一運動ニューロンや遺伝子改変動物においても確認されている (Kawahara et al. *Nature*, Hideyama et al. *J Neurosci*)。以来、Alzheimer



病における神経細胞死のメカニズム探索を通じ (Takuma et al. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004)、RNA 制御や封入体形成過程が神経細胞死に深く関与していると考えに至った。

2006年になり前頭側頭型認知症 (FTLD) におけるユビキチン陽性封入体が TDP-43 というタンパク質から構成されていることが明らかになり、ALS 患者の運動ニューロンでも TDP-43 陽性封入体が認められた。この TDP-43 は、DNA/RNA 結合タンパク質であり、スプライシング、発現調節や RNA の安定性に関与していると考えられている。一方 RNA 編集は ADAR2 (adenosine deaminase acting on RNA 2) という酵素が pre-mRNA に結合することにより起こる。ALS 患者組織やマウス組織において、ADAR2 欠失運動ニューロンでは、リン酸化 TDP-43 が細胞質内封入体を形成していることが示されており (Aizawa et al., *Acta Neuropathol* 2010; 山下ら、日本神経科学大会 2011)、ADAR2 欠失と TDP-43 を介する細胞死や封入体形成には密接な関係があると考えられる。一方、近年の遺伝子解析技術の進歩により、家族性 ALS の原因遺伝子が次々に単離され、孤発例にも多くの遺伝子変異が認められてきている。それらの中には軸索輸送関連、ユビキチン化関連遺伝子もある

が、FUS/TLS、ataxin2 など、TDP-43 と同様に RNA 結合活性を有するタンパク質をコードするものが多く含まれている (Anderson and Al-Chalabi, *Nat Rev Neurol* 2011)。FUS/TLS 遺伝子変異を持つ患者組織で運動ニューロンでの ADAR2 欠失が確認されており (Hideyama et al., *Neurobiol Dis* 2012)、また C9orf72、angiogenin、ataxin2 など TDP-43 封入体を生じるものもあることから、これら RNA 関連の ALS 原因遺伝子群も ADAR2 と相互作用を持つ可能性が高い。

2. 研究の目的

今までのところ ALS 原因遺伝子群が運動ニューロン毒性を引き起こす作用機序はほとんど明らかになっておらず、治療への道筋は得られていない。運動ニューロン死のメカニズムを考える上にも、また ALS 治療戦略を考える上にも、これら細胞死カスケードの解明は必須である。本課題ではこれまでに開発した新しいモデルマウス系を用い、ADAR2 が様々に関連した運動ニューロン死のメカニズム解明に迫ることを目的とする。

3. 研究の方法

TDP-43 変異の検討過程で、細胞培養系では十分にヒト病理像や細胞死が再現できないことが知られている。これには細胞周辺環境が密接に影響していることが考えられるため、研究代表者らが開発したマウス胎仔電気穿孔法による *in vivo* モデルを用いることにより、生体に近い環境で解析する。

(1) *in vivo* 電気穿孔法ならびに同法使用プラスミドの作成

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、灌流固定後に薄切片、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、GFPタグを付加した。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TAF15抗体 (IHC-00094 (Bethyl)) を用い、封入体形成を検討した。

(2) microRNAチップ/mRNAチップによる解析

GFPタグ付TDP-43遺伝子(野生型、変異型)を導入したマウス胎仔の大脳皮質から、蛍光発色部位を実体顕微鏡下で採取する。定法に則りmiRNAを含むtotal RNAを精製し (miRNeasy Mini Kit, QIAGEN)、microRNA

チップおよびmRNAチップ(3D-Gene、東レ)を用いて発現解析を行う。さらに統合解析を行い、候補microRNAを絞り込む。

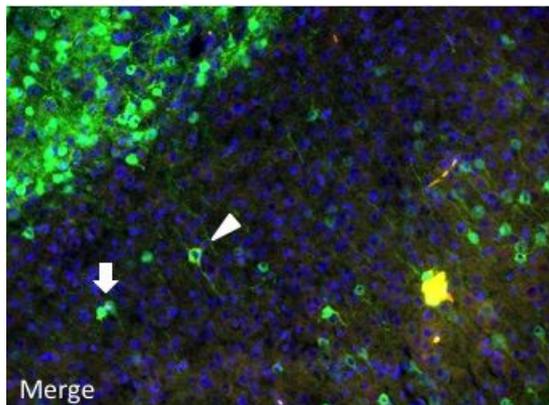
4. 研究成果

(1) ALS 原因遺伝子のクローニング

ADAR2 と相互作用を及ぼす候補として、TDP-43 ならびに家族性 ALS 遺伝子群から RNA 結合活性を持つ FUS/TLS (ALS6)、TAF15 について定法により野生型と変異型のクローニングを行い、GFP タグ付き *in vivo* 導入用プラスミドを構築した。またコントロールとしてやはり ALS 原因遺伝子である optineurin のプラスミドも構築した。

(2) *in vivo* 電気穿孔法による病理学的変化の検討

TDP-43 については平成 23 年度までの課題において既に研究代表者らにより検討されており、明らかな神経細胞死は生じないが、封入体形成は起こることが分かっている (Akamatsu et al., 2013)。FUS/TLS ならびに TAF15 を *in vivo* 電気穿孔法において導入した場合においても細胞死は生じなかった。一方 FUS/TLS 導入では明らかな封入体形成も生じなかったが、TAF15 導入においては封入体形成が観察された。



緑；抗 GFP 抗体、赤；抗 TAF15 抗体、紫；DAPI
矢頭；細胞質内封入体、矢印；核内封入体

TDP-43 (C 末断片) を導入したマウスについて電子顕微鏡下で観察を行ったところ、多くの核内封入体が認められ、クロマチン様構造や核膜との結合・接触が認められた。また、細胞質内封入体にはミトコンドリアなどの細胞内小器官が巻き込まれており、核内外での物質輸送や、転写などへの影響、細胞内小器官の機能低下が神経毒性の原因となる可能性が示唆された。

興味深いことに TDP-43 および TAF15 導入により、側脳室周囲から皮質下への皮質 V 層錐体細胞前駆細胞の移動が阻害されている可能性が示唆された。このため ADAR2 発現調節のみならず、細胞移動も調節する因子が

関与している可能性が考えられ、GluA2 だけでなく他の遺伝子の関与が疑われた。そこで遺伝子発現を調節する microRNA を探索することとした。

(3) microRNA チップ解析

野生型と変異型の TDP-43 導入組織における比較から、変化率、存在部位などを指標に 8 種の microRNA を候補として選択した (miRNA34b/34c/134/138/204/434/448/449)。これら 8 種の miRNA について、実際に *in vivo* TDP-43 導入組織にて発現が変化していることを定量 PCR (TaqMan) を用いて確認した。しかしながら培養細胞系 (HEK および Neuro2a 細胞) を用いて一部の miRNA を導入し強制発現させたが、明らかな TDP-43 発現の変化や封入体形成は認められなかった。

本課題において、研究代表者らが疾患モデル動物に対して確立した *in vivo* 電気穿孔法が有効なツールであることが確認できた。また同法により、ALS 疾患遺伝子の一つである TAF15 が過剰発現により細胞内封入体を形成することが分かり、同遺伝子による病因に迫る知見が得られた。また TDP-43 において変異型 TDP-43 により特異的に誘導される microRNA が同定されたことは、同遺伝子による ALS などの神経変性疾患の神経細胞死メカニズムの本質に迫るもので、今後の治療戦略の進展に大きく貢献するものと考えられる。

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 26 件)

1. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016 3:15058.
2. Ishii K, Ishii K, Shioya A, Nemoto K, Tamaoka A. Decreased dopamine transporter and receptor ligand binding in Parkinsonism with diabetic uremic syndrome. *Ann Nucl Med.* 2016;30(4):320-4.
3. Aizawa H, Hideyama T, Yamashita T, Kimura T, Suzuki N, Aoki M, Kwak S: Deficient RNA-editing enzyme ADAR2 in an amyotrophic lateral sclerosis patient with a FUSP525L mutation. *J Clin Neurosci in press.*
4. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe

- M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S. Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain Dev.* 2015; S0387-7604(15)00197-7.
5. Mamada N, Tanokashira D, Hosaka A, Kametani F, Tamaoka A, Araki W. Amyloid β -protein oligomers upregulate the β -secretase, BACE1, through a post-translational mechanism involving its altered subcellular distribution in neurons. *Mol Brain.* 2015;8(1):73.
 6. Nomoto M, Kubo S, Nagai M, Yamada T, Tamaoka A, Tsuboi Y, Hattori N; PD Study Group. A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Apomorphine for Parkinson Disease: A Repeat Dose and Pharmacokinetic Study. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(6):241-7.
 7. Tanokashira D, Motoki K, Minegishi S, Hosaka A, Mamada N, Tamaoka A, Okada T, Lakshmana MK, Araki W. LRP1 Downregulates the Alzheimer's β -Secretase BACE1 by Modulating Its Intraneuronal Trafficking(1,2,3). *eNeuro.* 2015;2(2).
 8. Satoh JI, Kino Y, Motohashi N, Ishida T, Yagishita S, Jinnai K, Arai N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Saito Y, Arima K. Immunohistochemical characterization of CD33 expression on microglia in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathology.* 2015;35(6):529-37.
 9. Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, Murayama S, Tamaoka A. Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology.* 2015;35(3):245-53.
 10. Yamashita T, Teramoto S, Kwak S: Phosphorylated TDP-43 becomes resistant to cleavage by calpain: a regulatory role for phosphorylation in TDP-43 pathology of ALS/FTLD. *Neurosci Res in press.* DOI: 10.1016/j.neures.2015.12.006.
 11. Sasaki S, Yamashita T, Kwak S: Autophagy in spinal motor neurons of conditional ADAR2-knockout mice: an implication for a role of calcium in increased autophagy flux in ALS. *Neurosci Lett* 598:79-84, 2015. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.05.025.
 12. Araki W, Tamaoka A. Amyloid beta-protein and lipid rafts: focused on biogenesis and catabolism. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20:314-24.
 13. Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETF_{FDH}) gene. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):350-2.
 14. Shioya A, Takuma H, Shiigai M, Ishii A, Tamaoka A. Sixth nerve palsy associated with obstruction in Dorello's canal, accompanied by nodular type muscular sarcoidosis. *J Neurol Sci.* 2014; 15;343(1-2):203-5
 15. Araki W, Minegishi S, Motoki K, Kume H, Hohjoh H, Araki YM, Tamaoka A. Disease-Associated Mutations of TDP-43 Promote Turnover of the Protein Through the Proteasomal Pathway. *Mol Neurobiol.* 2014
 16. Sasaki S, Yamashita T, Hideyama T, Kwak S: Unique nuclear vacuoles in the motor neurons of conditional ADAR2-knockout mice. *Brain Res* 1550: 536-546, 2014. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.01.006.
 17. Yamashita T, Kwak S: The molecular link between inefficient GluA2 Q/R site-RNA editing and TDP-43 pathology in motor neurons of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain Res.* 1584:28-38, 2014. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.12.011.
 18. 山下雄也, 郭 伸: TDP-43 病理形成メカニズムにおける TDP-43 のカルパイン依存性断片化の意義. 査読無 臨床神経学, 54 : 1151-1154,2014.
 19. 山下雄也, 郭 伸: TDP-43 病理形成メカニズム. *Dementia Japan*, 28 : 307-318, 2014.
 20. Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Keino-Masu K, Ishii K, Kwak S, Masu M, Tamaoka A. A unique mouse model for investigating the properties of amyotrophic lateral sclerosis-associated protein TDP-43, by in utero electroporation. *Neurosci Res.* 2013; 77(4):234-41
 21. Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka A, Murayama S, Saido T, Tsuji S. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Hum Mol Genet.* 2013; 23(3):648-56
 22. Ichikawa Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Kobayashi S, Takuma H, Kanazawa I, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S. Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1. *J Neurol Sci.* 2013;331:158-60.
 23. Umeda T, Yamashita T, Kimura T, Ohnishi K, Takuma H, Ozeki T, Takashima A, Tomiyama T, Mori H: Neurodegenerative disorder FTDP-17-related tau intron 10 +16C \rightarrow T mutation increases tau exon 10 splicing and causes tauopathy in transgenic mice. *Am J Pathol.* 183: 211-25, 2013.
 24. Hosaka A, Araki W, Oda A, Tomidokoro Y, Tamaoka A: Statins reduce amyloid

- β -peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons. *Neurochem Res*, 38: 589-600, 2013.
25. Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S, Kwak S: Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons. *EMBO Mol Med* 5:1710-19, 2013.
 26. 山下雄也, 郭 伸: RNA editing と筋萎縮性側索硬化症. RNA Biology からみた神経変性疾患の病態機序. 査読無し医学のあゆみ, 医歯薬出版, 東京, 247: 412-420, 2013.
- [学会発表](計 27 件)
1. 富所康志, 石井一弘, 玉岡 晃. 非認知症神経疾患患者脳ならびに脳脊髄液中の毒性 A β コンホーマーの検討. 第 34 回日本認知症学会学術集会, リンクステーションホール青森, 青森, 10 月 3 日, 2015
 2. Yasushi Tomidokoro, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka: Toxic abeta conformer in brains and CSF obtained from non-demented individuals, 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, May 20, 2015, Niigata, Japan
 3. Araki Wataru, Naomi Mamada, Ai Hosaka, Daisuke Tanokashira, Fuyuki Kametani, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka: The molecular mechanism by which Abeta oligomers induce BACE1 upregulation. 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, May 21, 2015, Niigata, Japan
 4. Naomi Mamada, Wataru Araki, Daisuke Tanokashira, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka: Analysis of amyloid precursor protein processing in mitochondria. 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, May 21, 2015, Niigata, Japan
 5. 山下雄也, 廣瀬直己, 赤松恵, 寺本さやか, 蔡慧令, 郭 伸: AMPA 受容体アンタゴニストであるランパネルを用いた ALS 治療法の開発. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸国際会議場. 神戸. July 28-31, 2015. ポスター
 6. 郭 伸, 山下雄也, 寺本さやか: Mechanism-based gene therapy for sporadic ALS. 第 56 回日本神経学会学術大会 Hot Topics 18 “Gene Therapy for Neurological disorders. 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター). 新潟, May 20-23, 2015. (口演)
 7. 詫間 浩, 赤松 恵, 山下 雄也, Oehring Hartmut, 岡田 拓也, 榎 和子, 石井 一弘, Jirikowski Gustav, 郭 伸, 榎 正幸, 玉岡 晃: 子宮内電気穿孔法 TDP-43 遺伝子導入による in vivo 形成封入体の微細形態の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, 5 月 23 日, 2014
 8. Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Masu-Keino K, Oehring H, Kwak S, Masu M, Jirikowski FG, Tamaoka A: Electron microscopic observation of intranuclear aggregation of TDP-43 in mouse cerebral cortex produced by in utero electroporation. 第 37 回日本神経科学大会 Neuro2014, パシフィコ横浜, 横浜, September 11-13, 2014.
 9. 相澤 哲史, 寺田 真, 保坂 孝史, 儘田 直美, 山口 哲人, 山本 詞子, 石井 亜紀子, 石井 一弘, 詫間 浩, 富所 康志, 中馬越 清隆, 渡邊 雅彦, 玉岡 晃; 筋萎縮性側索硬化症における Frontal Assesment Battery のスコアと関連する因子の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, 5 月 21 日, 2014.
 10. 郭 伸, 山下雄也, 蔡 慧玲, 寺本さやか, 辻省次, 島崎久仁子, 村松慎一: 分子病態に基づいた孤発性 ALS の遺伝子治療法の開発. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, May 21-24, 2014. (口演)
 11. 詫間 浩, 赤松 恵, 山下雄也, Hartmut Oehring, 岡田拓也, 榎 和子, 石井一弘, Gustav Jirikowsk, 郭 伸, 榎 正幸, 玉岡 晃: 子宮内電気穿孔法 TDP-43 遺伝子導入による in vivo 形成封入体の微細形態の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, May 21-24, 2014.
 12. 澤田 潤, 相澤仁志, 浅野目明日香, 高橋佳恵, 斎藤 司, 片山隆行, 山下雄也, 郭 伸, 長谷部直幸: AMPA 受容体サブユニット GluA2 の Q/R 部位 RNA 編集率に対する薬剤の効果. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, May 21-24, 2014.
 13. 山下雄也, 郭 伸: TDP-43 病理形成メカニズムにおける TDP-43 のカルパイン依存性断片化の意義. シンポジウム「TDP43 の新展開」第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, May 21-24, 2014. (招待講演)
 14. Kwak S, Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Muramatsu S-I: Development of a gene therapy for sporadic ALS by normalizing ADAR2 activity in the motor neurons using

- a vascular type AAV vector. The 24th Meeting of the European Neurological Society, Istanbul, Turkey, May 31-June 3, 2014. (口演)
15. 山下雄也, 蔡 慧玲, 寺本さやか, 辻省次, 島崎久仁子, 村松慎一, 郭 伸: 孤発性 ALS モデルマウスを用いた ALS の遺伝子治療法開発の試み. 第 37 回日本神経科学大会 Neuro2014, パシフィコ横浜, 横浜, September 11-13, 2014.
 16. 蔡 慧玲, 郭 伸, 山下雄也: ペランパネルは ALS モデルマウス運動ニューロンの TDP-43 病理を軽減する. 第 37 回日本神経科学大会 Neuro2014, パシフィコ横浜, 横浜, September 11-13, 2014.
 17. Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S-I, Kwak S : Mechanism-based gene therapy for ALS using sporadic ALS model mice . The 45th Annual Meeting Society for Neuroscience, Washington DC, USA, November 15-19, 2014.
 18. Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Muramatsu S, Kwak S : Gene therapy for sporadic ALS using an intravenous injection of AAV vector. The 25th International Symposium on MND/ALS, Brussels, Belgium, December 5-7, 2014.
 19. 詫間 浩, 赤松 恵, 山下雄也, 岡田拓也, 石井一弘, 榎 和子, 郭 伸, 榎 正幸, 玉岡 晃 : マウス胎仔電気穿孔法による in vivo TDP-43 遺伝子導入と封入体形成の検討. 第 54 回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、東京、5 月 30 日 (木), 2013
 20. Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Ishii K, Keino-Masu K, Kwak S, Masu M, Tamaoka A: TDP-43 aggregation produced by In utero electroporation and its properties in the mouse motor neurons. The 44th Annual Meeting Society for Neuroscience San Diego, 9-13 Nov, 2013.
 21. 赤松恵, 詫間浩, 山下雄也, 岡田拓也, 石井一弘, 榎和子, 郭 伸, 榎正幸, 玉岡晃: 筋萎縮性側索硬化症関連タンパク質 : TDP-43 封入体の形成ーマウス胎仔電気穿孔法による大脳皮質運動野への疾患関連遺伝子の導入. 第 36 回日本神経科学大会 Neuro2013、20-23、June 2013、京都国際会館、京都
 22. Kwak S, Yamashita T, Hideyama T, Teramoto S: Molecular mechanism generating TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) motor neurones. The 23rd Meeting of the European Neurological Society. Balcerona, Spain, 8-11 June, 2013.
 23. Kwak S, Yamashita T, Teramoto S, Chai HL: ADAR2-dependent death and TDP-43 mislocalization in motor neurons. 8th Brain Research conference “RNA binding proteins in neurological disease” San Diego, 7-8 Nov, 2013.
 24. Yamashita T, Hideyama T, Teramoto S, Takano J, Iwata N, Saido TC, Kwak S: Calpain-dependent cleavage of TDP-43 plays a crucial role in ALS pathology. 8th Brain Research conference “RNA binding proteins in neurological disease” San Diego, 7-8 Nov, 2013.
 25. Yamashita T, Hideyama T, Teramoto S, Takano J, Iwata N, Saido TC, Kwak S: Calpain-dependent cleavage of TDP-43 plays a crucial role in ALS pathology. The 44th Annual Meeting Society for Neuroscience San Diego, 9-13 Nov, 2013.
 26. Yamashita T, Teramoto S, Chai HL, Muramatsu SI, Kwak S: ADAR2 plays a key role for death and TDP-43 mislocalization in ALS motor neurons. The 24th International Symposium on MND/ALS, Milan, 6-8 Des 2013
 27. 山下雄也, 日出山拓人, 寺本さやか, 高野二郎, 岩田修永, 西道隆臣, 郭 伸 : Calpain が ALS の TDP-43 病理形成に重要な役割を果たす. 第 36 回日本神経科学大会 Neuro2013、京都国際会館、京都、20-23、June 2013.
- 〔その他〕
ホームページ等
東京大学大学院医学系研究科・郭 研究室
<http://square.umin.ac.jp/teamkwak/>
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者
詫間 浩 (TAKUMA, Hiroshi)
帝京大学・医学部・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

郭 伸 (KWAK, Shin)
東京大学・大学院医学系研究科 (医学部) ・
客員研究員
研究者番号 : 40160981
 - (3)連携研究者
亀田 浩司 (KAMEDA Hiroshi)
帝京大学・医学部・助教
研究者番号 : 10532749