Ruthor 伊東、大介(Io, Daisuke) Publisher 慶應義塾大学 Publication year Jorian (2018	· .	itory of Academic resouces							
publisher	Title	筋萎縮性側索硬化症(ALS)病態誘導人工遺伝子によるALS病態再現							
Publisher 型の18 Jatic 2018 Jatic DOI Abstract がで、 「本来の要素格性側素硬化症(ALS)/前頭側頭型型別知症(FTD)の原因遺伝子が次々と同定されている。これまで同定されたALS/FTDを引き起こす原因遺伝子のフロー43、FUS、TAF15、ESWR1、hnRNPA1、hnRNPA2、TIA1は、生化学的、細胞生物学的に共通性が見られる。すなわち1)RNA recognizing motif (RRM)を持つRNAは合置のである。2)prion-like domain (PLIOを持定操性があり、人ののPLIDはアミノ酸配列において2つの特徴があり)はycine/serine-(JN)に富む。3)ストレス環辺の構成分子である。4)患者死後脳で観覚への局在異常を起こし對入体を形成する。これらの特徴は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。数々は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と多点が表してのよりを含えて、JNG/S-Y-GSの9リピートを一一ドするとDNA(SYG-NES-GFP)を堪基の繰り返し配列を権力避けた。また、G/S-Y-GSの9リピートとの対したもうの内域であるglutamine (Q)に富むcDNA(SYG-NES-GFP)を堪基の繰り返し配列を権力避けた。また、G/S-Y-GSの9リピートと向成した。2)RNA結合部位は、特実的なRNA結合を極力減らすため、オレンジ由来RRNA recognition motifをもちいた。3)Nuclear exit signalを配置し、細胞質への局在を誘導した。本人工遺伝子を培養細胞に導入することによって、細胞質に対入体形成、ストレス顆粒への移行、細胞質が内の交換性解析の対象性が表現、ストレス顆粒への移行、細胞質が内が表しての全部の交換性解析の対象性機成分子となる。3)なは、ALS病患誘導、ALLまり、人工遺伝子を培養細胞に導入することによって、細胞質に対入体形成、ストレス顆粒への移行、細胞で対の療性を再生できたまえられる。今後は、ALS病患誘導人工遺伝子モアル動物の確立を目指で、ADERを研究により、ADERを研究を表しましましましましましましましましましましましましましましましましましましま	Sub Title								
### ### ### ### ### ### ### ### ### ##	Author	伊東, 大介(Ito, Daisuke)							
Jittle 学事振興資金研究成果実練報告書 (2017.) Abstract び年、新萎縮性側索硬化症(ALS)/前頭側頭型認知症(FTD)の原因遺伝子が次々と同定されている。これまで同定されたALS/FTDを引き起こす原因遺伝子6つTDP-43、FUS、TAF-15、ESWR1、nnRNPA1、nnRNPA2、TIA1は、生化学的、細胞生物学的に共適性が見られる。すなわら1)RNA recognizing motif (RRM)を持つRNA結合蛋白である。2)prion-like domain (PrLD)を持ち凝集性が高い。このPrLDはアミノ酸配別において2つの特徴があり切けのinに向いがに変す。3入トレス顆粒が分分、分の解析がありの解析があり切けのinにある。これらの特徴は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。我なは、ALS/原因RNA結合蛋白である。19かかのinに向いるからない。2007年に対して2つの特徴があり切けのinに向いために向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いたのinに向いために向いために向いために向いために向いために向いために向いために向いため	Publisher	慶應義塾大学							
Jalc DOI Abstract 「生・筋萎縮性側素硬化症(ALS)/前頭側頭型認知症(FTD)の原因遺伝子が次々と同定されている。これまで同定されたALS/FTDを引き起こす原因遺伝子6つTDP-43、FUS、TAF15、ESWR1、hnRNPA1、hnRNPA2、TIA1は、生化学的、細胞生物学的に共通性が見られる。すなわち1)RNA recognizing motif (RRM)を持つRNA結合蛋白である。2)prion-like domain (PtLD)を持ち凝集性が高い。このPtLDはアミノ酸配列において2つの特徴があり別yicine/serine-tyrosine glycine/serine (G/S Y-G/S)の繰り返し配列があり、さらにglutamineとasparagine-(Q/N)に富む。3)ストレス顆粒の構成分子である。4)患者を浸酸に細胞質への局在異常を起こし針入体を形成する。3)ストレス顆粒の構成分子である。4)患者を浸酸に細胞質への局を異常を起こし針入体を形成する。4)患者の後限で制度の大きない場合である。4)患者の後限で制度の大きない場合で重要と考えられる。我々は、ALS原因RNA結合蛋白における4つの共適性を持つALS病態誘導入工CDNAを合成し、発現ペクターにサブクローニングした。cDNA作成に当たり以下の条件によりアミノ酸配列を設計した。1)G/S-Y-G/Sの67リピートをコードするcDNA(SYG-NES-GFP)を塩塩の繰り返し配列を表力避けた。また、G/S-Y-G/Sのリピートに加えもう一つの特徴であるglutamine (Q)に富むcDNA(SYGQ-NES-GFP)(50リピート)も合成した。2)RNA結合部位は、特異的なRNA結合を面力減らすため、オレンジ由来RNA recognition motifをもちいた。3)Nuclear exit signalを配置し、細胞質への局在を誘導した。本人工遺伝子を消養細胞に導入してその細胞学的特徴を解析し以下の研究結果を得る、1)ALS病態誘導人工遺伝子を心を表が成。2)ストレス顆粒の角皮分子となる。3)人工遺伝子の凝集性。以上より、人工遺伝子を消養細胞で導入することによって、細胞質に封入体形成、ストレス顆粒への移行、細胞質でも対しての経験が導入では、3)人上の機能を持続性を再現できたと考えられる。今後は、ALS病態誘導人工遺伝子でが多数の確立を目指す。Aberrant RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43、FUS, TAF15、EWSR1、heterogeneous nuclear (hn)RNPA1、and hnRNPA2、are RNA-binding proteins containing candidate mutations identified in ALS patients and hnRNPA2、are RNA-binding proteins containing candidate mutations identified in ALS patients and hnRNPA2、are RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43、FUS, TAF15、EWSR1、heterogeneous nuclear (hn)RNPA1、and hnRNPA2、are RNA-binding proteins containing apticining proteins form the nucleus to form cytoplasmic inclusion bodies ([Bs) in the ALS/FTD-affected brain. To reveal the essential mechanisms involved in ALS/FTD-filed RNA-binding proteins and with NA-binding proteins and with NA	Publication year	2018							
Jalc DOI Abstract 「生・筋萎縮性側素硬化症(ALS)/前頭側頭型認知症(FTD)の原因遺伝子が次々と同定されている。これまで同定されたALS/FTDを引き起こす原因遺伝子6つTDP-43、FUS、TAF15、ESWR1、hnRNPA1、hnRNPA2、TIA1は、生化学的、細胞生物学的に共通性が見られる。すなわち1)RNA recognizing motif (RRM)を持つRNA結合蛋白である。2)prion-like domain (PtLD)を持ち凝集性が高い。このPtLDはアミノ酸配列において2つの特徴があり別yicine/serine-tyrosine glycine/serine (G/S Y-G/S)の繰り返し配列があり、さらにglutamineとasparagine-(Q/N)に富む。3)ストレス顆粒の構成分子である。4)患者を浸酸に細胞質への局在異常を起こし針入体を形成する。3)ストレス顆粒の構成分子である。4)患者を浸酸に細胞質への局を異常を起こし針入体を形成する。4)患者の後限で制度の大きない場合である。4)患者の後限で制度の大きない場合で重要と考えられる。我々は、ALS原因RNA結合蛋白における4つの共適性を持つALS病態誘導入工CDNAを合成し、発現ペクターにサブクローニングした。cDNA作成に当たり以下の条件によりアミノ酸配列を設計した。1)G/S-Y-G/Sの67リピートをコードするcDNA(SYG-NES-GFP)を塩塩の繰り返し配列を表力避けた。また、G/S-Y-G/Sのリピートに加えもう一つの特徴であるglutamine (Q)に富むcDNA(SYGQ-NES-GFP)(50リピート)も合成した。2)RNA結合部位は、特異的なRNA結合を面力減らすため、オレンジ由来RNA recognition motifをもちいた。3)Nuclear exit signalを配置し、細胞質への局在を誘導した。本人工遺伝子を消養細胞に導入してその細胞学的特徴を解析し以下の研究結果を得る、1)ALS病態誘導人工遺伝子を心を表が成。2)ストレス顆粒の角皮分子となる。3)人工遺伝子の凝集性。以上より、人工遺伝子を消養細胞で導入することによって、細胞質に封入体形成、ストレス顆粒への移行、細胞質でも対しての経験が導入では、3)人上の機能を持続性を再現できたと考えられる。今後は、ALS病態誘導人工遺伝子でが多数の確立を目指す。Aberrant RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43、FUS, TAF15、EWSR1、heterogeneous nuclear (hn)RNPA1、and hnRNPA2、are RNA-binding proteins containing candidate mutations identified in ALS patients and hnRNPA2、are RNA-binding proteins containing candidate mutations identified in ALS patients and hnRNPA2、are RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43、FUS, TAF15、EWSR1、heterogeneous nuclear (hn)RNPA1、and hnRNPA2、are RNA-binding proteins containing apticining proteins form the nucleus to form cytoplasmic inclusion bodies ([Bs) in the ALS/FTD-affected brain. To reveal the essential mechanisms involved in ALS/FTD-filed RNA-binding proteins and with NA-binding proteins and with NA	Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)							
近年、筋萎縮性側素硬化症(ALS)/前頭側頭型認知症(FTD)の原因遺伝子が次々と同定されている。これまで同定されたALS/FTDを引き起こす原因遺伝子6つTDP-43, FUS, TAF15, ESWR1, hnRNPA1, hnRNPA2, TIAH は、#LV学的、細胞生物学的に共通性が見られる。すなわち1)RNA recognizing motif (RRM)を持つRNA結合蛋白である。2)prion-like domain (PrLD)を持ち凝集性が高い。このPrLDはアミノ酸配列において2つの特徴がありglycine/serine-tyrosine glycine/serine (G/S) Y-G/S)の繰り返し配列があり、さらにglutamineとasparagine-(Q/N)に富む。3)ストレス顆粒の構成分子である。4)患者死後脳で細胞質への局在異常を起こし封入体を形成する。これらの特徴は、ALS/FTDTの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。我々は、ALS/原因RNA結合蛋白における4つの共通性を持つALS/原態誘導人工CDNAを合成し、発現ペクターにサプクローニングした。cDNA作成に当たりより以下の条件によりアミノ酸配列を設計した。1)G/S・Y-G/Sの67リピートをコードするcDNA(SYG-NES-GFP)を塩基の繰り返し配列を模力避付た。また、G/S-Y-G/Sの67リピートをコードするcDNA(SYG-NES-GFP)を塩基の繰り返し配列を模力避付た。また、G/S-Y-G/Sの10ピートに加えもう一つの特徴であるglutamine (Q)に富むcDNA(SYGO-NES-GFP)を塩基の繰り返し配列を模力避付によるまた。3)Nuclear exit signalを配置し、細胞質への局在を誘導した。本人工遺伝子を指奏細胞に導入イモクの細胞学的特徴を解析し以下の研究結果を得た。1)ALS病態誘導人工遺伝子を組胞質的対入体を形成。2)ストレス顆粒への移行、細胞磨性、凝集を備えておりALS関連分子の生化学的、細胞学的分替と再類できたと考えられる。今後は、ALS病態誘導人工遺伝子子ル動物の確立を目指す。Aberrant RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43, FUS, TAF15, EWSR1, heterogeneous nuclear (hn)RNPA1, and hnRNPA2, are RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43, FUS, TAF15, EWSR1, heterogeneous nuclear (hn)RNPA1, and hnRNPA2, are RNA-binding proteins containing and aggregation-prone prion-like domain (PrLD) containing a glycine/serine-tyrosine-glycine/serine (G/S-Y-G/S-Motificer) in ALS patients and that share several common features, including harboring an aggregation-prone prion-like domain (PrLD) containing a glycine/serine-tyrosine-glycine/serine (G/S-Y-G/S-Motificer) in ALS patients and that share several common features, including harboring an aggregation-prone prion-like domain (PrLD) containing a glycine/serine (G/S-Y-G/S-Motificer) in ALS patients and that share sev	JaLC DOI								
Genre Research Paper	Abstract	これまで同定されたALS/FTDを引き起こす原因遺伝子6つTDP-43, FUS, TAF15, ESWR1, hnRNPA1, hnRNPA2, TIA1は、生化学的、細胞生物学的に共通性が見られる。すなわち1)RNA recognizing motif (RRM)を持つRNA結合蛋白である。2)prion-like domain (PrLD)を持ち凝集性が高い。このPrLDはアミノ酸配列において2つの特徴がありglycine/serine-tyrosine glycine/serine (G/S・Y-G/S)の繰り返し配列があり、さらにglutamineとasparagine-(Q/N)に富む。3)ストレス顆粒の構成分子である。4)患者死後脳で細胞質への局在異常を起こし封入体を形成する。これらの特徴は、ALS/FTDの分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる。我々は、ALS原因RNA結合蛋白における4つの共適性を持つALS病態誘導人工CDNAを合成し、発現ベクターにサブクローニングした。CDNA作成に当たり以下の条件によりアミノ酸配列を設計した。1)G/S-Y-G/Sの67リピートをコートするcDNA(SYC6-NES-GFP)(50リピートとカートするcDNA(SYC6-NES-GFP)(50リピートとカーとするcDNA(SYC6-NES-GFP)(50リピートと前した。2)RNA結合部位は、特異的なRNA結合を極力減らすため、オレンジ由来RNA recognition motifをもちいた。3)Nuclear exit signalを配置し、細胞質への局在を誘導した。本人工遺伝子を培養細胞に導入してその細胞学的特徴を解析し以下の研究結果を得た。1)ALS病態誘導人工遺伝子を培養細胞に導入してその細胞学的特徴を解析し以下の研究結果を得た。1)ALS病態誘導人工遺伝子とは細胞質対入体を形成。2)ストレス顆粒の構成分子となる。3)人工遺伝子による神経系細胞Neuro2a細胞の突起伸展作用の抑制と細胞死誘導。4)ALS病態誘導人工遺伝子の凝集性。以上より,人工遺伝子を培養細胞に導入することによって、細胞質に封入体形成、ALS-retaineの移行、細胞毒性、凝集を備えておりALS関連分子の生化学的、細胞学的特性を再現できたと考えられる。今後は、ALS病態誘導人工遺伝子モデル動物の確立を目指す。Aberrant RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules、TDP-43, FUS, TAF15, EWSR1, heterogeneous nuclear (hn)RNPA1, and hnRNPA2, are RNA-binding proteins containing candidate mutations identified in ALS patients and that share several common features, including harboring an aggregation-prone prion-like domain (PrLD) containing a glycine/serine-tyrosine-glycine/serine (G/S-Y-G/S)-motif-enriched low-complexity sequence and rich in glutamine and/or asparagine. Additinally, these six molecules are components of RNA granules involved in RNA quality control and become mislocated from the nucleus to form cytoplasmic inclusion bodies (IBs) in the ALS/FTD-affected brain. To reveal the essential mechanisms involved in foxic functions related to ALS/FTD-pathogenesis. Our results offered insighi into RNA dysregulation mediated by aggregated RNA-binding proteins and will potentia							
·	Notes								
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170301	Genre	Research Paper							
	URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170301							

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2017 年度 学事振興資金 (個人研究) 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	300 (A	(A)	千円
	氏名	伊東 大介	氏名 (英語)	Dasiuke Ito				113

研究課題 (日本語)

筋萎縮性側索硬化症(ALS)病態誘導人工遺伝子による ALS 病態再現

研究課題 (英訳)

De novo design of cytoplasmic RNA-binding protein with prion-like domain related to ALS/FTD proteinopathies.

1. 研究成果実績の概要

近年、筋萎縮性側索硬化症(ALS)/前頭側頭型認知症(FTD)の原因遺伝子が次々と同定されている。これまで同定された ALS/FTD を 引き起こす原因遺伝子 6 つ TDP-43, FUS, TAF15, ESWR1, hnRNPA1, hnRNPA2, TIA1 は、生化学的、細胞生物学的に共通性が見られる. すなわち 1) RNA recognizing motif (RRM) を持つ RNA 結合蛋白である. 2) prion-like domain (PrLD) を持ち凝集性が高い. この PrLD はアミノ酸配列において 2 つの特徴があり glycine/serine-tyrosine glycine/serine (G/S-Y-G/S)の繰り返し配列があり、さらに glutamine と asparagine-(Q/N)に富む. 3) ストレス顆粒の構成分子である. 4) 患者死後脳で細胞質への局在異常を起こし封入体を 形成する. これらの特徴は、ALS/FTD の分子病態を理解するにあたり極めて重要と考えられる. 我々は、ALS 原因 RNA 結合蛋白に おける 4 つの共通性を持つ ALS 病態誘導人工 cDNA を合成し、発現ベクターにサブクローニングした. cDNA 作成に当たり以下の条件によりアミノ酸配列を設計した. 1) G/S-Y-G/S の 67 リピートをコードする cDNA(SYG-NES-GFP)を塩基の繰り返し配列を極力避けた. また、G/S-Y-G/S のリピートに加えもう一つの特徴である glutamine (Q)に富む cDNA(SYGQ-NES-GFP)(50 リピート)も合成した. 2) RNA 結合部位は、特異的な RNA 結合を極力減らすため、オレンジ由来 RNA recognition motif をもちいた. 3) Nuclear exit signal を配置し、細胞質への局在を誘導した. 本人工遺伝子を培養細胞に導入してその細胞学的特徴を解析し以下の研究結果を得た. 1) ALS 病態誘導人工遺伝子は細胞質封入体を形成. 2)ストレス顆粒の構成分子となる. 3)人工遺伝子による神経系細胞 Neuro2a 細胞の突起伸展作用の抑制と細胞死誘導. 4) ALS 病態誘導人工遺伝子の凝集性. 以上より、人工遺伝子による神経系細胞 Neuro2a 細胞の突起伸展作用の抑制と細胞死誘導. 4) ALS 病態誘導人工遺伝子の凝集性. 以上より、人工遺伝子を培養細胞に導入することによって、細胞質に封入体形成、ストレス顆粒への移行、細胞毒性、凝集を備えており ALS 関連分子の生化学的、細胞学的特性を再現できたと考えられる. 今後は、ALS 病態誘導人工遺伝子モデル動物の確立を目指す.

2. 研究成果実績の概要(英訳)

Aberrant RNA-binding proteins form the core of the neurodegeneration cascade in spectrums of disease, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/frontotemporal dementia (FTD). Six ALS-related molecules, TDP-43, FUS, TAF15, EWSR1, heterogeneous nuclear (hn)RNPA1, and hnRNPA2, are RNA-binding proteins containing candidate mutations identified in ALS patients and that share several common features, including harboring an aggregation-prone prion-like domain (PrLD) containing a glycine/serine-tyrosine-glycine/serine (G/S-Y-G/S)-motif-enriched low-complexity sequence and rich in glutamine and/or asparagine. Additinally, these six molecules are components of RNA granules involved in RNA quality control and become mislocated from the nucleus to form cytoplasmic inclusion bodies (IBs) in the ALS/FTD-affected brain. To reveal the essential mechanisms involved in ALS/FTD-related cytotoxicity associated with RNA-binding proteins containing PrLDs, we designed artificial RNA-binding proteins harboring G/S-Y-G/S-motif repeats with and without enriched glutamine residues and nuclear-import/export-signal sequences and examined their cytotoxicity in vitro. These proteins recapitulated features of ALS-linked molecules, including insoluble aggregation, formation of cytoplasmic IBs and components of RNA granules, and cytotoxicity instigation. These findings indicated that these artificial RNA-binding proteins mimicked features of ALS-linked molecules and allowed the study of mechanisms associated with gain of toxic functions related to ALS/FTD pathogenesis. Our results offered insight into RNA dysregulation mediated by aggregated RNA-binding proteins and will potentially aid the development new strategies for the treatment of ALS/FTD proteinopathies.

3. 本研究課題に関する発表								
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)					
	De novo design of RNA-binding proteins with a prion-like domain related to ALS/FTD proteinopathies.	·	2017 Dec 4;7(1):16871. doi: 10.1038/ s41598-017-17209-0.					