

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23111004

研究課題名(和文)神経軸索におけるタンパク分解機構とその破綻

研究課題名(英文)Proteolysis in neuronal axons and its impairment

研究代表者

内山 安男(Uchiyama, Yasuo)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：10049091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 95,600,000円

研究成果の概要(和文)：軸索でのタンパク質分解による品質管理を検討するため、脳特異的カテプシンD欠損(CDKO)とAtg9A欠損(Atg9AKO)マウスを解析した。CDKOマウスでは、p62/NBR1が極性のある局在を示し、軸索には侵入しないことを見出し、N末端近傍の配列が極性に関与することを解明した。このターゲットは異常なリソソームであった。Atg9AKOマウスは、生後28日までに死んだ。P15の時点で、p62/NBR1/ubiquitinは顆粒状の局在を示したが、p28になるとその量は減少した。一方、軸索と終末部では変性が増悪化した。また、同マウスは、脳梁と前交連の形成阻害が見られた。

研究成果の概要(英文)：We examined the quality control in neuronal axons through proteolysis and its impairment, and found that p62 and NBR1 was localized only in somatodendrites but not in axons and their terminals of neurons. N-terminal regions of p62 and NBR1 were responsible for this polarized localization. The intraneuronal target components of p62 and NBR1 in CD-deficient neurons were dysfunctional lysosomes whose surface membrane was decorated by p62/NBR1, together with ubiquitin. As for Atg9A-deficient brains, the KO mice did not live beyond four weeks of age. p62 and NBR1, together with ubiquitin, accumulated in neuronal cell bodies at postnatal day (P) 15, but these accumulations were decreased at P28. Severe degenerative changes proceeded only in axons and their terminals at P28. Atg9A-deficiency induced dysgenesis of the corpus callosum and anterior commissures, while the axonal extensions of primary cultured neurons from the mouse embryos were significantly impaired in primary neurons.

研究分野：神経生物学

キーワード：オートファジー リソソーム 軸索 カテプシンD Atg9 p62 NBR1 選択的オートファジー

1. 研究開始当初の背景

主要な細胞内のタンパク質分解系としてオートファジー/リソソーム系とユビキチン/プロテアソーム系の2つが知られている。オートファジーとは古くなって不要な細胞の構成要素を一部の細胞質と共に小胞様構造の隔離膜によって包み込み(オートファゴソームの形成)、リソソームの酵素を受けて分解する機構である。オートファゴソームに取り込まれた高分子物質は酸性条件下で生物活性のあるモノマー(アミノ酸等)にまで分解され、再利用される。近年、出芽酵母の研究から数多くのオートファジー関連遺伝子が同定され(ATg)、それらのほ乳類におけるホモログも取られてきた。特に、オートファゴソームのマーカータンパク質として同定された微小管結合タンパク質(MAP-)LC3(酵母Atg8のほ乳類ホモログ)は形態的にも生化学的にもオートファゴソーム形成の指標となることがわかり、その後のオートファジー研究の発展に大きく寄与した。また各種Atg遺伝子欠損マウスの解析から、オートファジーの役割は、栄養飢餓状態に反応してアミノ酸の供給、非選択的タンパク質分解であることが明らかにされた(Komatsu et al., JCB 2005; Nature, 2006)。その後、基礎的(構成性)オートファジーにおいてもある種のタンパク質はユビキチンシグナルを介してオートファジー/リソソームで分解されること(Komatsu et al., JCB, 2005; Nature, 2006; Cell, 2007)、栄養飢餓のみならず様々なストレスに应答して誘導されることも明らかにされた(Komatsu et al., Cell, 2007; Koike et al., Am J Pathol, 2008; Uchiyama et al., Autophagy, 2008)。

神経軸索の主要な役割は興奮の伝達であり、終末部で伝達物質を放出して、シナプス後膜に興奮を伝達する。興味あることに、興奮を伝える側と受ける側のタンパク質代謝に関する環境は大きく異なるが、その詳細は不明な点が多い。軸索/シナプス前領域は、非常に限られた空間の中で起こる物質代謝、特に、必要な物質の供給と不要な物質の排出によって恒常性の維持がなされている。タンパク質代謝を考えると、軸索/シナプス前領域は、オートファゴソームの形成やユビキチン/プロテアソーム系についても不明な点が多い。この分解系が障害されると、軸索変性と神経変性のトリガーとなり、脳内環境の破綻につながると想定されることから、これらの実態と調節機構の分子レベルにおける解析は、脳内環境の品質管理を知る上で重要である。

オートファジーを現在までに分かっている分子動態から見ると、mTORC1(哺乳類TOR(target of rapamycin)複合体1)がULK1-Atg13-FIP200-Atg101複合体と結合することで抑制されている。飢餓刺激などのオートファジー促進情報が入ると、mTORC1とULK1複合体との結合が解かれ、ULK1は、おそらくAtg9Aと共に小胞体膜に移動して、その下流で働くAtg14-Bec1-Vps34-Vps15複合体、

Atg2-WIP1複合体と共に働き、Atg7、Atg3、Atg12-Atg5-Atg16L1複合体の働きによるLC3のリン脂質付加に働いて、オートファゴソームの形成が生じる。この一連の分子反応が、シナプス前領域でいかに起こるのか、また、これらのオートファゴソーム形成に必要なマシナリーが、シナプス前領域に存在するのか、存在すればどのように送られるのか、まったく不明である。Atg9Aはオートファジー関連因子の中で唯一膜貫通タンパク質で、小胞構造の多い軸索内の輸送を考えると、Atg9Aが足場になることも考えられる。Atg9Aはオートファゴソーム形成時に、膜の供給の場としても注目されており、同タンパク質が軸索終末部でどのような役割を演じているのかは興味ある課題である。

もう一つ大きな問題は、分解が起こる場であるリソソームの局在である。私達、形態学者は、軸索やシナプス前領域で所謂デンスポディーを見いだすことは少ない。しかし、軸索が、細胞体に比して非常に長いことから軸索でもリソソームによる分解系が存在すると考えられてきた。しかし、これまでにリソソームの存在を明らかにした研究はない。

2. 研究の目的

本研究では、軸索/シナプス前領域という非常に限られた空間の中で起こるオートファジー/リソソーム系およびユビキチンプロテアソーム系による物質代謝の分子的な実体について明らかにし、分解系の破綻による疾患の成り立ちを解明することを本研究の目的とする。具体的には1)非常に限定された空間である軸索/シナプス前領域におけるオートファゴソームの形成機構の解析、2)オートファゴソームに取り込まれた不要な物質が、軸索内でリソソーム酵素による分解を受けるのか、あるいは細胞体に逆行輸送された後に分解されるのか、3)軸索/シナプス前領域における、正常と異常なオートファゴソーム形成などについて解析する。このため本研究では、Atg9A、DFCP1、Syntaxin-17のノックアウトマウスやノックインマウスを作成し、また、カテプシンD欠損マウス、LAMP2欠損マウス、蛍光標識LC3のトランスジェニックマウスを用いて生化学的・神経細胞生物学的に検討した。

3. 研究の方法

本研究では、脳特異的にカテプシンD(CD)、LAMP2、Atg9A、DFCP1、Syntaxin-17のコンディショナルノックアウト(CKO)及びノックインマウス(KI)、蛍光標識LC3のトランスジェニック(TG)マウスを作成し、使用した。

(1)CKOマウスの行動および成長の解析

異常行動を示すマウスの体重増加、異常行動、rotarod実行検査、異常反射の観察。

(2)形態解析:マウスを光学顕微鏡用

(4%paraformaldehyde, 0.1Mリン酸バッファー)、および、電子顕微鏡用

(2%paraformaldehyde-2%glutaraldehyde, 0.1M cacodylateあるいはリン酸ブッファー)に灌流固定。免疫電子顕微鏡用には、4% paraformaldehydeで灌流固定して、脳組織を採取後、さらに浸漬固定をして、凍結し、保存した。顕微鏡用試料は、パラフィン包埋し切片にして通常の染色(ヘマトキシリン-エオジン)あるいは氷晶防止して凍結し、クリオスタットで凍結切片を作成した。これらの切片を用いて、通常の蛍光免疫染色後、多くは共焦点走査型レーザー顕微鏡で観察した。

電顕用試料は通常の処理をして、エポキシ樹脂に包埋、薄切して電子染色後、電子顕微鏡にて観察した。免疫電顕用試料は、徳安変法(凍結薄切-金コロイド法)により免疫染色し、電顕にて観察した。

(3)細胞培養

神経突起の伸展について検討するため、野生型、Atg9A、Atg7、Atg16L1欠損マウスの胎仔(胎生(E)15.5日齢)の大脳皮質神経(PCN)を採取し、初代培養し、培養開始3日齢で突起の伸展を比較した。

(5)生化学的解析

各マウス脳より得た抽出液を用いて、p62、NBR1、NDP52、optineurin、ubiquitin、ankyrin G、MAP2、neurofilament-M、LC3、CD等の発現をwestern blotで調べた。

4. 研究成果

(1)カテプシンD(CD)欠損マウスの解析

CDを欠損するマウスは、CDの基質であるミトコンドリアATP合成酵素のサブユニットcを蓄えた異常なリソソーム(granular osmiophilic deposits, GROD)やオートファゴソームが神経細胞に蓄積する。このマウスの表現型はヒトの神経性セロイドリポフスチン蓄積症(neuronal ceroid-lipofuscinosis, NCL)に類似するため、そのモデルマウスと考えられている(Koike et al., 2000, 2003, 2005; Nakanishi et al., 2001)。私達がCDKOマウスの結果を発表して6年後にヒトでもCDの活性のない患者が見つかった。その後、CDはNCLの原因遺伝子の一つとして提唱された(CLN10)。

CD欠損マウス脳のニューロンには、GRODやオートファゴソームが蓄積するが、興味あることにGRODはしばしばオートファゴソームに取り込まれる(オートファゴソームの約50%がGRODを有している)。そこで、オートファジーが脳できないAtg7欠損マウスと脳でCDを欠損したマウスを交配してCD-/-Atg7-/-マウスを作成して、検討した。ダブルKOマウスはCDKOマウスと同等の寿命で死に至る(生後約26日)。カテプシンB(CB)やLAMP1陽性のリソソームは、CD単独や野生型に比べ、数が有意に減少していた。オートファジーができないとアダプタータンパク質のp62/NBR1がユビキチンとともに

増加することから、これらの免疫染色をしたところ、CDKOマウス脳もAtg7とCDのダブルKOマウス脳にもこれらの凝集体が陽性であった。電顕で見ると、オートファゴソームは見られないが、GRODは認められた。神経細胞の核周囲の一定の領域に、ポリソームが消失して、細線維状の基質にGRODや小胞構造が認められ、粗面小胞体の内腔の消失した異常な膜構造によって取り囲まれつつある形態が見られた。この細線維状の構造は、ユビキチン凝集体に酷似し、実際、ユビキチンと選択的オートファジーに関わるp62が局在していた。

(2)p62/NBR1の局在

CD欠損マウス脳、CDとAtg7のダブルKOマウス脳、野生型マウス脳より得た抽出液を可溶性分画と不溶性分画に分けてwestern blotし、p62、NBR1、optineurin、NDP52、ubiquitin、LC3の変化を検討した。LC3は、CDKO脳で、特に不溶性分画でLC3-IIが増加した。Atg7KO脳では、LC3のII型への変換は起こらない。ubiquitin、p62とNBR1は不溶性分画で増加したが、optineurinやNDP52は可溶性に多く、KO脳と野生型で量的な差は認められなかった。

NBR1、p62、ubiquitinをCDKO脳で免疫染色して調べたところ、細胞体ではubiquitin陽性の顆粒にp62/NBR1も局在したが、軸索や神経終末部では、ubiquitinは陽性であったが、p62/NBR1のシグナルは認められなかった。細胞体での局在にはLC3も共存した。免疫電顕法を用いてp62/NBR1/ubiquitinの局在をCDKOニューロンで解析したところ、GRODの膜表面にp62とubiquitin、NBR1とubiquitinが局在することが分かった。この局在は、CDKOのみならず、オートファジーのできないCD-/-Atg7-/-ニューロンでも同様にGRODの膜表面にp62/NBR1/ubiquitinが局在することが明らかとなった。

(3)初代培養大脳皮質神経細胞(PCN)を用いたp62/NBR1の局在の検証

野生型あるいはCDKOマウス由来のPCNを培養し、3日目(3DIV)になるとankyrin G陽性の軸索初節(axial initial segment, AIS)が形成される。この時期から、PCNは、野生型もCDKOもp62/NBR1陽性顆粒が細胞体と樹状突起に認められたが、AISより遠位の軸索にはこれらの陽性像は見られなかった(図1)。

NBR1とp62の極性のある局在がこれら分子のどのような特性に由来するのかを調べた。これら分子のC端側あるいはN端側半分を欠損させてGFPと融合したタンパク質を発現させると、両者ともN端側を欠損するとびまん性の局在を示し、細胞体も軸索も陽性となった。C端側を欠損しても局在に変化はなかった。p62はN端側のPB1ドメイン(21-103アミノ酸配列)を欠損すると、AISより遠位の軸索にも局在することが分かった。野生型のp62をnative gelで泳動すると、分子量の大

きな位置に移動するが、PB1 ドメインを欠損した分子は SDS-PAGE で泳動した位置と変わらず、モノマーのままであった。即ち、PB1 ドメインは p62 の極性のある局在化に責任のある領域で、ここを介して p62 はオリゴマーを形成していることが分かった。同様に、NBR1 を解析したところ、アミノ酸配列の 1-329 に責任領域があり、この領域を欠損するとほとんどが可溶性分画に入ることが分かった。p62 と同様に、N 末端の PB1 ドメインやそれに続くコイルドコイルドメインを介してオリゴマーを形成していることが明らかとなった。

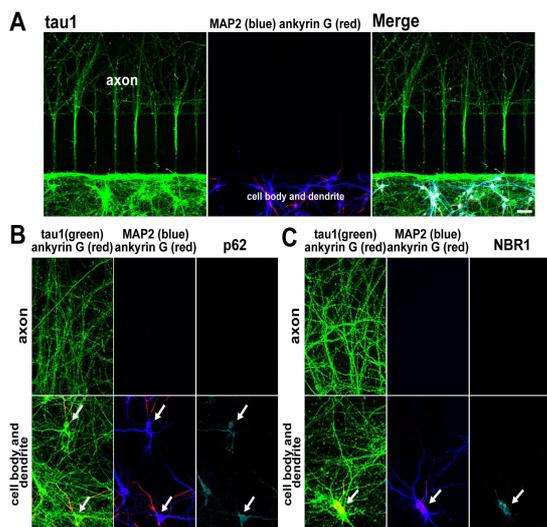


図-1: PCN 培養用のチャンバーが2方向にあり、その間は軸索が通れる溝で結ばれている培養皿の一方のみに PCN をまき、培養する。10~14DIV で p62 と NBR1 (シアン) の局在を検討した。A に示すように、tau1 陽性 (緑) の軸索が溝を抜けて対側に達している。MAP2 (青) 陽性の細胞体と樹状突起、ankyrin G 陽性の AIS (赤) が見られる。B は p62 の局在を示す。細胞体 (矢印) にのみ見られる。C は NBR1 が同様に細胞体のみ認められ、軸索には全く認められない。

選択的オートファジーでキーとなる p62/NBR1 の局在が、軸索/神経終末にないこと、さらに、他のアダプタータンパク質は、Atg7KO や CDKO マウス脳で可溶性分画に来て、変化もしないことから、神経系において選択的オートファジーには関わらないと考えられる。興味あることに、オートファゴソームに取り込まれる GROD の膜表面に p62/NBR1/ubiquitin が局在することより、GROD は選択的オートファジーのターゲットであると考えられた。さらに、GROD の局在を調べると、AIS より遠位の軸索には侵入せず、電顕で観察しても、軸索には見られない。ACP を用いて、LysoTracker の局在や LAMP1/2, CB/CD の局在を調べると、やはり 14DIV (成熟した) まで調べた結果、ほとんど軸索には CD あるいは LysoTracker 陽性のリソソームは侵入しないことが分かった。このことは、軸索終末部で非選択的に形成されたオートファゴソームは細胞体まで逆構成

に輸送され、細胞体でリソソームの酵素を受けて分解が始まることを示している。

(4) Atg9A の役割の解析

終末部で形成されたオートファゴソームが逆行性に輸送されて、細胞体でリソソームの酵素を受けて分解が始まることが分かった。そこで、神経終末までオートファゴソームのサブセットがどのように送られるのかを検討するため、オートファジー関連因子の中で唯一の膜タンパク質である Atg9A に注目して、その役割を検討した。このため、Atg9A の脳におけるコンディショナル(C)KO マウスを作成し、検討した。Atg9A マウスは、メンデルの法則に従って生まれるが、生後 1 週までの間に約半数が死に至る。生後 2 週になると、けいれん発作や rotarod への滞留時間が有意に減少した。体重はこの時期から増加せず、全ての新生仔が死に至る生後 28 日まで、体重曲線は平坦なままであった。p62/NBR1/ubiquitin の動態を免疫染色と western blot で調べたところ、生後 2 週で見ると、いずれの神経細胞の核周囲にはこれら 3 者が同一の顆粒状構造に共存することが分かった (図-2)。さらに、4 週になると、p62/NBR1/ubiquitin 陽性の顆粒は有意に小さくなった。western blot で調べてみると、p62/NBR1 の量は有意に減少し、ubiquitin のラダー像も減少を示した。電顕で調べても、ubiquitin 凝集体は大きさが小さくなっていることが明らかとなった。一方、軸索と終末部を見ると 2 週に比して 4 週になると変化が大きく、ミトコンドリアの変性像や異常な膜系の集積がみられ、軸索にはしばしばスポンジ状の変性が認められた。

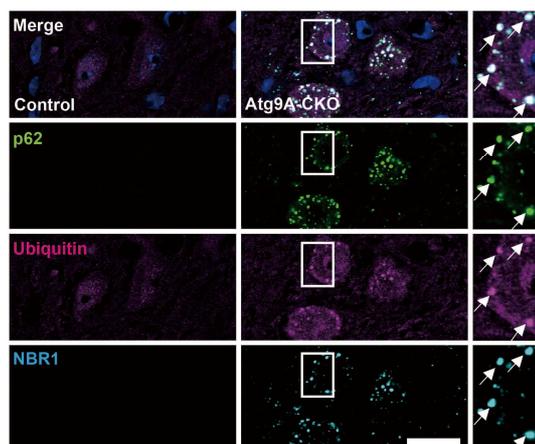


図-2: 脳特異的 Atg9A コンディショナル KO マウス。小脳核の神経細胞における p62 (緑)、ubiquitin (赤)、NBR1 (青) の局在を示す共焦点走査型レーザー顕微鏡像。神経細胞内の陽性の顆粒には 3 者が共存する (矢印)。神経細胞の周囲にはプルキンエ細胞からの線維が終末を作っているが、p62/NBR1 の局在は見られない。横棒は 20 μm。

脳の前額断でみると、脳梁の形成が前方で悪く (交差線維が少ない)、後方では全く形

成されず、大脳縦裂から第3脳室が直接に繋がっていた。また、前交連は不形成であるが後交連は正常に形成されていた。胎生18日の胎仔で調べてみても、脳梁と前交連は形成されていなかった。さらに、Atg9A、Atg7、Atg16L1 欠損マウスとそれぞれの対照マウスの15.5日齢胎仔から、PCNを採取し培養した。培養3日の時点で最も長い突起の長さを計測して比較したところ、Atg9A 欠損マウスより得たPCNの突起の身長が著しく遅れて、その長さは有意に短いことが分かった。

以上の結果から、Atg9Aは軸索や終末部に特化した障害を起こすことがわかった。さらに、Atg9Aha オートファジー関連因子を運ぶに重要な役割演じている可能性が示唆された。

(5) 他の研究について

LAMP2は心筋症、心筋オートファゴソーム症、および神経遅滞を引き起こすDanon病の原因遺伝子である。脳でLAMP2を欠損させると、LAMP1やカテプシンD陽性のリソソームの数がニューロンで増加した。ubiquitinやconcanavalin A陽性の顆粒が神経細胞に蓄積することが認められた。神経細胞体には、lipofuscin、glycolipid様の物質、異常な膜系を含む沈着物が認められた。しかし、心筋と異なり、異常なオートファゴソームの蓄積はニューロンには見られなかった。これらの所見は、神経系におけるLAMP2の役割が重要であることを示している(論文2)。

私達は、新生仔低酸素負荷(92%N₂-8%O₂)をかけると海馬錐体細胞にオートファジー性神経細胞死を惹起することを示した(Koike et al., 2008)。この細胞死の系を使ってシグナル経路を検討した。私達は、oligosaccharideのヒアルロン酸4糖(HA4)がある種の細胞死を抑制することから、新生仔にHA4を投与して、低酸素負荷後の海馬錐体細胞の死を調べたところ、有意に細胞死を抑制することが分かった。さらに、この系では、IL1が上昇することから、細胞死シグナルの入り口に関与する可能性のあるToll-like-receptors 2と4(TLR2/4)を調べた。その結果、TLR2が関与しTLR4は全く関係せず、HA4を投与するとTRL2-KOマウスでは細胞死の抑制効果をさらに高めることはないが、抑制効果を示さなかったTLR4KOマウスでは抑制することが分かった。即ち、HA4はTLR2に結合して細胞死刺激を抑制し、細胞内シグナル経路を抑えることで、低酸素負荷による細胞死を抑制することが明らかとなった(論文1)。

オートファジーの経路を解析する場合、最も困難なことは、オートファゴソームからオートリソソームへの成熟過程を見ることである。私達は、これを解決するためのpHluorin-mKate2-tagged human LC3 (PK-hLC3) plasmidを開発した。これを発現させて、細胞を飢餓状態にすると、緑(出来たばかりのオートファゴソーム、pHは7近傍)から、リソソームと融合

すると次第に赤(pHが低い)に変化する状態を示すことができた(論文3)。PK-hLC3は、オートファゴソームの成熟過程をとらえるのに最適なプローブであることが分かった。

GABARAPはAtg8の哺乳類におけるホモログであるが、ニューロンにおけるその性状は不明な点が多い。私達は、GFP-GABARAP-TGマウスを作成して検討した。細胞体や樹状突起ではLC3と共有するが、海馬錐体細胞や小脳プルキンエ細胞では、GABARAPは軸索初節に強い局在を示した。この領域は、軸索への入り口で物質の通過を制御していることから考えると興味ある結果である(論文4)。

さらに、私達は、細胞が死んだ時に貪食細胞がこれを食べ、分解する際に働くDNase IIについて、マウスのポリクローナル抗体を作成して検討した。DNase IIの分子量は45kDaで、リソソームに送られて30kDaと23kDaとなる。このプロセッシングにはカテプシンLが関与することを明らかにした(論文5)。

これまでに、私達はAtg9AのコンディショナルKOマウスのみならず、DFCP1やSyntaxin-17のコンディショナルKOマウスや、これらのノックインマウスを作成してきた。これらのマウスの解析を開始しているが、未だ、生まれてくるマウスの数も少ないことで十分に進行していない。ただ、DFCP1やSyntaxin-17のKOマウスは明瞭な表現系が出てこないことが分かった。Atg9Aの論文は現在revise中であり、p62/NBR1の局在についても投稿準備中である。

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46件 欧文、全て査読あり)

- (1) Sunabori T, Koike M, Asari A, Oonuki Y, Uchiyama Y (in press) Suppression of ischemia-induced hippocampal pyramidal neuron death by hyaluronan tetrasaccharide through inhibition of toll-like receptor 2 signaling pathway. *Am J Pathol*
- (2) Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y (2015) Property of Lysosomal Storage Disease associated with Midbrain Pathology in the CNS of LAMP-2-deficient Mice. *Am J Pathol* 185: 1713-1723, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.015>
- (3) Tanida I, Ueno T, Uchiyama Y (2015) A Super-Ecliptic, pHluorin-mKate2, Tandem Fluorescent Protein-Tagged Human LC3 for the Monitoring of Mammalian Autophagy. *PLoS ONE* 9: e110600. doi:10.1371/journal.pone.0110600
- (4) Koike M, Tanida I, Nanao N, Tada N, Iwata J, Ueno T, Kominami E, Uchiyama Y (2013) Enrichment of GABARAP relative to LC3 in the axonal initial segments of neurons. *PLoS One* 8:e63568 (*equally contributed)
- (5) Ohkouchi S, Shibata M, Sasaki M, Koike M,

Safiq P, Peters C, Nagata S, Uchiyama Y (2013) Biogenesis and proteolytic processing of lysosomal DNase II. PLoS One, 8:e59148
〔学会発表〕(計 55 件)
(1) 内山安男 「神経細胞におけるリソソームタンパク質分解とその破綻」第 121 回日本解剖学会総会学術集会 特別公演 郡山市 2016.3.28-30, 2016
(2) Uchiyama Y: Cell death and autophagy. 24th International Symposium on Morphological Sciences in Istanbul, 2015, 9, 2-6
(3) Uchiyama Y: Characteristic differences between Purkinje cells specifically deficient in cathepsin D and Atg7. Oct 28-Nov 1, 2012 6th International Symposium on Autophagy in Okinawa
(4) Uchiyama Y: Cell death and autophagy. Opening Lecture in XXII International Symposium on Morphological Sciences In Sao Paulo from February 12-February 16, 2012
(5) Uchiyama Y: Ischemic neuron death and autophagy. Opening Lecture in 10th Japan-China Joint Meeting of Histochemistry and Cytochemistry in Beijin, Oct 21 to Oct 24, 2011
〔図書〕(計 5 件)
(1) 内山安男 (2014) 「神経系におけるオートファジー・リソソーム系を介するタンパク質分解とその破綻」脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究(高橋良輔他編集)メディカルドゥ第1章 pp 37-42
(2) Uchiyama Y, Kominami E (2013) Autophagy regulates lipid droplet formation and adipogenesis. In: Lipid metabolism. Ed by Rodrigo Valenzuela Baez. InTech, Chapter 7, pp149-162
(3) Komatsu M, Koike M, Ichimura Y, Uchiyama Y (2012) Genetic mouse models for elucidation of autophagy-lysosomal systems in neurons under physiologic and pathologic conditions. In Ed. Zhenyu yue, Charleen T Chu: Autophagy of the nervous system – Cellular self-digestion in neurons and neurological diseases. World Scientific, Chapter 8, pp175-204
(4) 内山安男、小池正人「リソソーム内の分解機構」オートファジー 生命をささえる細胞の自己分解システム(水島昇・吉森保編集)(化学同人), 67-76, 2012.
(5) 内山安男、小池正人「リソソームプロテアーゼの多様性とその病態生理学的役割」実験医学増刊号 29(12): 1903-1908; 2011.

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 件)

〔その他〕

ホームページ等: 講座
http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/lab/shinkei_kozo/
(個人):
<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/kenkyudb/search/researcher.php?MID=4145>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
内山安男 (Uchiyama, Yasuo)
順天堂大学大学院医学研究科・特任教授
研究者番号: 10049091
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
小池正人 (Koike, Masato)
順天堂大学大学院医学研究科・教授
研究者番号: 80347210
砂堀毅彦 (Sunabori, Takehiko)
順天堂大学大学院医学研究科・助教
研究者番号: 00407115
佐々木光穂 (Sasaki, Mitsuho)
順天堂大学大学院医学研究科・助教
研究者番号: 20432536
鈴木ちぐれ (Suzuki, Chigure)
順天堂大学大学院医学研究科・助教
研究者番号: 40536629