

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月11日現在

機関番号：32723

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300142

研究課題名（和文） 小胞体への変性タンパク質蓄積抑制機構－抗脳変性疾患薬創製の基盤研究

研究課題名（英文） The inhibitory mechanism of unfolded protein accumulation in the endoplasmic reticulum: Studies on anti-neurodegeneration drug discovery

研究代表者

野村 靖幸 (Nomura Yasuyuki)

横浜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00034041

研究成果の概要（和文）：HRD1 は小胞体の変性タンパク質の分解を促進し、アルツハイマー病の原因タンパク質アミロイドβの前駆体 APP を基質とする。本研究では、アルツハイマー病患者脳において HRD1 が酸化ストレスにより不溶化することで減少する可能性を示した。また、HRD1 と類似した新規の酵素について、Aβの産生に関与するものを新たに見出した。さらに、タンパク質の凝集を阻害することで、パーキンソン病に関連したタンパク質の蓄積を防ぐ薬物を作成した。

研究成果の概要（英文）：HRD1 promotes degradation of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum as a ubiquitin ligase. In the present study, we suggest the possible involvement of oxidative stresses in the decrease of HRD1 protein, which promotes degradation of amyloid precursor protein (APP), in the brain of Alzheimer's disease (AD) patient. Furthermore, we found another ubiquitin ligase, which is involved in the amyloid β production. In addition, we synthesized some compounds, which prevent unfolded protein accumulation involved in Parkinson's disease.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 6,600,000  | 1,980,000 | 8,580,000  |
| 2010年度 | 4,900,000  | 1,470,000 | 6,370,000  |
| 2011年度 | 3,200,000  | 960,000   | 4,160,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 14,700,000 | 4,410,000 | 19,110,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経化学・神経薬理学

キーワード：神経変性疾患，小胞体ストレス，ERAD，ケミカルシャペロン，ユビキチンリガーゼ，神経細胞死，アルツハイマー病，酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病、パーキンソン病および脳梗塞などの脳神経変性疾患の発症機序は不明で、根本的治療法も確立されていない。したがって、抗脳変性疾患薬の創製は脳科学研究および医療における重要な課題である。

申請者らがこれらの疾患の原因の一つとして注目してきたものに、小胞体ストレスがある。小胞体はタンパク質の折りたたみや修飾を担う細胞内小器官であり、小胞体に変性タンパク質が蓄積した状態が小胞体ストレスである。私たちは、脳変性疾患における神経

細胞死に小胞体ストレスが関わることを示してきた。また、変性タンパク質の凝集・蓄積を防止する薬物（小胞体ストレス抑制薬）の脳変性疾患予防・治療薬としての開発が期待されている。

私たちはこれまでの研究で、小胞体ストレスを抑制する因子として、小胞体シャペロンである protein-disulfide isomerase (PDI) と、それと結合する ubiquilin の小胞体ストレス抑制作用とその分子機構について新知見を得ている。とくに、PDI はその触媒活性部位にある cysteine の SH 基が一酸化窒素 NO によってニトロシル化されることで活性が低下し、小胞体ストレスが惹起されること、さらに、PDI のニトロシル化がアルツハイマー病などの神経変性疾患患者に見られることを明らかにし、ニトロシル化による小胞体ストレスと神経変性疾患の因果関係を世界で初めて提唱した。

また、私たちは、変性タンパク質を小胞体より排出し、その分解を促進する ERAD に関与するヒト新規遺伝子 HRD1 のクローニングに成功しており、HRD1 が脳神経細胞に発現し、小胞体ストレス抑制作用を有することを証明している。さらに HRD1 はパーキンソン病の原因タンパク質の一つと考えられる Pael 受容体の分解を促進し、Pael 受容体蓄積に伴う神経細胞死を抑制することを示し、その分解機構の詳細を明らかにしている。最近、私たちは、アルツハイマー病発症に関わる  $\beta$  アミロイド ( $A\beta$ ) の前駆体タンパク質 (APP) も HRD1 の基質となることを見出し、HRD1 の発現増加によって APP の分解が促進され  $A\beta$  の産生が減少することを示した。一方、HRD1 の発現低下は APP の蓄積と  $A\beta$  の産生増加をもたらし、小胞体ストレスを伴う神経細胞死が誘発されることを明らかにした。さらに、アルツハイマー病患者の死後大脳皮質において、HRD1 のタンパク質量が低下していることも見出し、アルツハイマー病発症機構に、HRD1 発現低下による ERAD の破綻と小胞体ストレスが関与する可能性を初めて明らかにした。

また、私たちは、ケミカルシャペロンとして知られている 4-フェニル酪酸 (4-phenylbutyric acid, 4-PBA) が、変性タンパク質の凝集を抑制することを物理化学的に実証した。さらに、4-PBA は SH-SY5Y 細胞において Pael 受容体の蓄積を防ぎ、また Pael 受容体蓄積による小胞体ストレスと神経細胞死を抑制することを見出し、4-PBA のパーキンソン病への治療的応用の可能性を示した。

## 2. 研究の目的

本研究では、HRD1 が関与する ERAD 機構の破綻と脳変性疾患の発症の関連性につ

いて明らかにする。これまでの研究で、アルツハイマー病患者の死後脳において、HRD1 タンパク質の減少が見られ、HRD1 の減少によって  $A\beta$  の産生が増加することが示されたことから、ERAD 機構の破綻とアルツハイマー病の発症関連性が示唆される。このことを証明するため、HRD1 のヘテロノックアウトマウスがアルツハイマー病様の症状を発症するか検討する。さらに、HRD1 タンパク質の減少の原因を明らかにし、ERAD 機構には代償機構があり、ERAD 機構の破綻は HRD1 の減少のみでは説明できないと考えられるため、さらに HRD1 以外に ERAD に関与すると考えられる新規遺伝子の同定を行い、HRD1 と比較しながらその機構を明らかにするとともに、アルツハイマー病への関与を検討する。

また、4-PBA はその作用を発揮するのに数 mM の濃度を必要とするため、より低濃度で作用するケミカルシャペロンの開発が必要である。そこで、4-PBA をシーズにした誘導体を作成し、その構造活性相関を明らかにする。活性は *in vitro* 評価系によって選別し、つぎに Pael 受容体発現神経細胞標本を用いて、小胞体ストレス抑制/神経細胞死抑制活性について検討を行う。さらに、他の神経変性疾患関連タンパク質 ( $A\beta$  や  $\alpha$ -シヌクレイン、ポリグルタミンタンパク質等) に対する凝集抑制作用について検討する。

## 3. 研究の方法

本研究計画は主に以下の3点について行った。

- (1)アルツハイマー病における HRD1 タンパク質の減少の原因を明らかにし、HRD1 ノックアウトマウスがアルツハイマー病様の症状を発症するか検討する。
- (2)新規 ERAD 分子の機能解析を行い、アルツハイマー病への関与を検討する。
- (3)4-PBA をシーズにした誘導体を作成し、その構造活性相関を明らかにし、4-PBA 誘導体の神経変性疾患関連タンパク質凝集抑制作用および神経細胞死抑制作用について検討する。

## 4. 研究成果

### (1)HRD 発現低下によるアルツハイマー病発症機構の解析

- ①HRD1 の不溶化機構について明らかにするため、アルツハイマー病と関連がある  $A\beta$ 、tau、小胞体ストレス、および酸化ストレスによる HRD1 の不溶化の可能性について検討を行った。その結果、HRD1 および HRD1 と複合体を形成する SEL1L は、 $A\beta$ 、tau および小胞体ストレスの負荷によっては不溶化しないことが、神経細胞およびマウスを用いた実験によって明らかとなった。一方、酸化ストレスである過酸

化水素、ロテノン、4-ヒドロキシノネナールは、HRD1 および SEL1L の不溶化を引き起こすことが判明した。さらに、これらの酸化ストレス薬物は、HRD1 の細胞内凝集体 (アグリソーム) の形成を誘導することが示された。したがって、HRD1 や SEL1L は酸化ストレスによって、小胞体から排出され、凝集体を形成して不溶化する可能性が示唆された。

- ②HRD1 がアルツハイマー病患者脳および tau トランスジェニックマウス脳において、リン酸化 tau と局在が一致することが判明した。また、HRD1 が tau を基質とすることが、最近の報告で明らかになったことから、HRD1 と tau の関連性が示唆された。
- ③HRD1 の減少とアルツハイマー病発症の関連性を明らかにするため、HRD1 のノックアウトマウスがアルツハイマー病の症状を呈するか検討した。その結果、A $\beta$  の産生量に関しては、HRD1 ノックアウトマウスで低下する傾向にあった。この A $\beta$  産生に関する結果は、神経細胞における結果と相反するものとなった。これらの結果に基づいて考察すると、HRD1 は A $\beta$  の産生に必要であることが示唆される。今後これらの結果に関して、さらにノックアウトマウスの例数を増やし、様々な実験より検証する必要がある。

## (2)APP の代謝に関するユビキチンリガーゼの同定

- ①私たちはこれまで、ERAD に関与すると予測される新規のユビキチンリガーゼをバイオインフォマティクス的手法で 51 種同定し、8 種の遺伝子をクローニングした。本研究課題では、その中から APP のユビキチン化と分解に関与するユビキチンリガーゼとして RNF19B を見出した。興味深いことに、RNF19B の発現抑制は APP の蓄積が認められるものの、HRD1 とは逆に A $\beta$  の産生量が低下することから、HRD1 と異なる機構で APP の代謝に関与する可能性が示唆された。また、RNF19B と相同性が高いユビキチンリガーゼに Dorfin (RNF19A) があるが、Dorfin も RNF19B と同様の結果となったことから、同じ機構で APP の代謝に関与していると考えられる。
- ②RNF19B と Dorfin が、A $\beta$  の産生におけるいずれのステップに関与するか検討したところ、 $\gamma$ -セクレターゼによる APP の C 末端断片 (CTF) の切断に関与することが明らかとなった。そこでさらに、同じ  $\gamma$ -セクレターゼの基質である Notch 切断への RNF19B と Dorfin の関与を検討したところ、Notch の切断には影響しないことが証明された。これらの結果より、RNF19B

と Dorfin は、 $\gamma$ -セクレターゼによる APP 特異的なプロセッシングに関与することが示された。したがって、RNF19B や Dorfin もしくはその関連分子をターゲットとした薬物は、これまで副作用が問題となっている  $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬とは異なり、Notch に影響しない A $\beta$  産生抑制薬として、新しいアルツハイマー病治療薬となる可能性が考えられる。

## (3)4-PBA 誘導体の作成と抗神経変性疾患作用の解析

- ①これまで私たちは、タンパク質凝集抑制作用を有するケミカルシャペロンの一つである 4-フェニル酪酸 (4-PBA) の誘導体を合成し、*in vitro* においてその凝集抑制作用ならびに神経細胞死に対する保護作用を検討してきた。今回は、新たな誘導体を合成し、変性タンパク質の凝集抑制作用を *in vitro* で検討し、さらにパーキンソン病発症の原因の一つとされる Pael 受容体の蓄積に由来する神経細胞死について、培養神経細胞を用いて、細胞死保護作用を検討した。その結果、各種構造によりタンパク質凝集抑制作用が異なり、4-PBA より高活性の誘導体が得られた。また、小胞体ストレス抑制作用や Pael 受容体の蓄積に関しても、4-PBA より作用の強い誘導体が得られ、これら新規化合物の神経変性疾患治療薬への応用が期待できる。

## 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 10 件)

- ① 金子雅幸, ヒト新規小胞体タンパク質 HRD1 の神経変性疾患治療に関する薬理学的基盤研究, 日本薬理学雑誌, 133, 252-256 (2009), 査読有り
- ② 金子雅幸, 筋萎縮性側索硬化症 ALS と小胞体ストレス~小胞体タンパク質分解系 ERAD の神経変性疾患への関与~, 日本薬理学雑誌, 134, 108 (2009), 査読無し
- ③ 金子雅幸, ミトコンドリアにおける S-ニトロシル化とアルツハイマー病発症機構, 日本薬理学雑誌, 134, 291 (2009), 査読無し
- ④ Kaneko, M., Koike, H., Saito, R., Kitamura, Y., Okuma, Y. and Nomura, Y., Loss of HRD1-mediated protein degradation causes amyloid precursor protein accumulation and amyloid-beta generation, J. Neurosci., 30, 3924-3932 (2010), 査読有り
- ⑤ Saito, R., Kaneko, M., Okuma, Y. and Nomura, Y., Correlation between

decrease in protein levels of ubiquitin ligase HRD1 and amyloid-beta production, *J. Pharmacol. Sci.*, 113, 285-288 (2010), 査読有り

- ⑥ Tada, E., Toyomura, K., Nakamura, H., Sasaki, H., Saito, T., Kaneko, M., Okuma, Y. and Murayama, T., Activation of ceramidase and ceramide kinase by vanadate via a tyrosine kinase-mediated pathway, *J. Pharmacol. Sci.*, 114, 420-432 (2010), 査読有り
- ⑦ Kawada, K., Kaneko, M., Nomura, Y., Mimori, S., Hamana, H., Ogita, K., Murayama, T., Fujino, H. and Okuma, Y., Expression of the ubiquitin ligase HRD1 in neural stem/progenitor cells of the adult mouse brain, *J. Pharmacol. Sci.*, 117, 208-212 (2011), 査読有り
- ⑧ Mimori, S., Okuma, Y., Kaneko, M., Kawada, K., Hosoi, T., Ozawa, K., Nomura, Y. and Hamana, H., Protective effects of 4-PBA (phenylbutyrate) derivatives on the neuronal cell death and endoplasmic reticulum stress, *Biol. Pharm. Bull.*, 35, 84-90 (2012), 査読有り
- ⑧ Kaneko, M., Saito, R., Okuma, Y. and Nomura, Y., Possible involvement of ubiquitin ligase HRD1 insolubilization in amyloid beta generation, *Biol. Pharm. Bull.*, 35, 269-272 (2012), 査読有り
- ⑨ Nomura, Y., Pharmacological/Underlying Interventions for Alzheimer's Disease, *J. Pharmacol. Sci.*, 118, 317-318 (2012), 査読有り
- ⑩ Kaneko, M., Okuma, Y. and Nomura, Y., Possible involvement of HRD1, a novel molecule related to endoplasmic reticulum stress, in Alzheimer's disease, *J. Pharmacol. Sci.*, 118, 325-330 (2012), 査読有り

[学会発表] (計 42 件)

- ① 金子雅幸, 小胞体タンパク質の分解促進/凝集抑制による神経変性疾患防御機構, 第 22 回脳機能分子研究会, 京都 (2009 年 4 月 19 日)
- ② 金子雅幸, 齋藤僚, 大熊康修, 野村靖幸, アルツハイマー病患者脳におけるユビキチンリガーゼ HRD1 タンパク質の減少と A $\beta$  産生機構, 第 36 回日本脳科学会, 金沢 (2009 年 6 月 12 日)
- ③ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 大脳皮質におけるユビキチンリガーゼ HRD1 の減少がアルツハイマー病発症に関与する可能性, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2009, 東京 (2009 年 8 月 24 日)

- ④ 小野口雅之, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 小胞体関連分解 (ERAD) に関与するユビキチンリガーゼ RNF19B によるアミロイド前駆タンパク質 (APP) の分解についての検討, 第 121 回日本薬理学会関東部会, 東京 (2009 年 10 月 10 日)
- ⑤ Omura, T., Kaneko, M., Okuma, Y. and Nomura, Y., Human HRD1 involved in the degradation of unfolded proteins has other functions than ubiquitin ligase activity in its transmembrane and proline-rich domains, Neuroscience 2009, Chicago (October 19, 2009)
- ⑥ Kaneko, M., Koike, H., Saito, R., Okuma, Y. and Nomura, Y., Loss of HRD1-mediated protein degradation causes amyloid precursor protein accumulation and amyloid- $\beta$  generation, Neuroscience 2009, Chicago (October 19, 2009)
- ⑦ 小野口雅之, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ RNF19B によるアミロイド $\beta$ 前駆体タンパク質 (APP) の分解の検討, 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪 (2010 年 3 月 16 日)
- ⑧ 杉岡夏実, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ HRD1 発現抑制による Parkin の発現誘導, 日本薬学会第 130 年会, 岡山 (2010 年 3 月 30 日)
- ⑨ 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修, 小胞体関連分解 (ERAD) に関与するユビキチンリガーゼ RNF19B 発現抑制によるアミロイド $\beta$  (A $\beta$ ) の減少, 第 122 回日本薬理学会関東部会, 静岡 (2010 年 6 月 5 日)
- ⑩ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, ヒト大脳皮質におけるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化による減少と A $\beta$  産生量との相関, Neuro2010, 神戸 (2010 年 9 月 2 日)
- ⑪ 東野俊作, 川田浩一, 佐藤亜紗美, 金子雅幸, 大熊康修, 小胞体ストレスに関与するユビキチンリガーゼ HRD1 の神経幹細胞における存在とその発現抑制による神経細胞分化への影響, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2010, 京都 (2010 年 9 月 11 日)
- ⑫ 山森正嗣, 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin がアルツハイマー病原因タンパク質アミロイド $\beta$  産生に関与する可能性, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2010, 京都 (2010 年 9 月 11 日)
- ⑬ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化による減少とアルツハイマー病原因タンパク

- 質アミロイドβ産生との相関, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2010, 京都(2010年9月11日)
- ⑭ Kaneko, M., Saito, R., Yamamori, M., Okuma, Y. and Nomura, Y., Involvement of endoplasmic reticulum-associated degradation in amyloid-β generation, ISPC-Nara, Nara (September 15, 2010)
- ⑮ 川田浩一, 東野俊作, 佐藤亜紗美, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 小胞体ストレスに關与するユビキチンリガーゼ HRD1 発現抑制による神経細胞分化への影響, 第12回応用薬理シンポジウム, 横浜(2010年9月19日)
- ⑯ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化による減少とアルツハイマー病発症の可能性, 第12回応用薬理シンポジウム, 横浜(2010年9月19日)
- ⑰ Kaneko, M., Saito, R., Okuma, Y. and Nomura, Y., Correlation between amyloid-β production and decrease in levels of ubiquitin ligase HRD1 due to its insolubilization, Neuroscience 2010, San Diego (November 16, 2010)
- ⑱ 金子雅幸, 小胞体のタンパク質分解系 ERAD の破綻とアルツハイマー病, 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子細胞情報学セミナー, 広島(2011年2月28日)
- ⑲ 川田浩一, 東野俊作, 佐藤亜紗美, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 神経幹細胞分化に及ぼす小胞体関連分解関連分子ユビキチンリガーゼ HRD1 の役割, 第84回日本薬理学会年会, 横浜(2011年3月22日)
- ⑳ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, アルツハイマー病発症におけるアミロイドβの産生増加に活性酸素種によるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化が關与する可能性, 第84回日本薬理学会年会, 横浜(2011年3月24日)
- ㉑ 金子雅幸, 大熊康修, 野村靖幸, 小胞体のタンパク質分解系破綻によるアルツハイマー病発症機構, 日本薬学会第131年会, 静岡(2011年3月31日)
- ㉒ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 酸化ストレスによるアルツハイマー病関連ユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2011, 東京(2011年8月27日)
- ㉓ 山森正嗣, 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin がアルツハイマー病原因タンパク質アミロイドβ産生に關与する可能性, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2011, 東京(2011年8月27日)
- ㉔ 金子雅幸, 大熊康修, 野村靖幸, 小胞体関連分解 ERAD 破綻によるアルツハイマー病発症機構, 第84回日本生化学会大会(小胞体ストレスの新概念と疾患), 京都(2011年9月22日)
- ㉕ 山森正嗣, 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin がアルツハイマー病原因タンパク質アミロイドβ産生に關与する可能性, 第54回日本神経化学会大会, 加賀(2011年9月27日)
- ㉖ 金子雅幸, 大熊康修, 野村靖幸, 小胞体のタンパク質分解系 ERAD のアルツハイマー病への關与, 第54回日本神経化学会大会(中枢神経系における小胞体ストレス応答の重要性), 加賀(2011年9月28日)
- ㉗ 金子雅幸, 齋藤僚, 大熊康修, 野村靖幸, 酸化ストレスによるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化とアルツハイマー病, 第38回日本脳科学会, 那覇(2011年10月9日)
- ㉘ 齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 酸化ストレスによるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化と凝集体形成, 第125回薬理関東部会, 船橋(2011年10月15日)
- ㉙ 山森正嗣, 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin が Aβ 産生に關与する可能性, 第125回薬理関東部会, 船橋(2011年10月15日)
- ㉚ 東野俊作, 川田浩一, 藤永直巳, 金子雅幸, 大熊康修, 神経分化に対するツニコマイシン誘導性小胞体ストレスの影響, 第125回薬理関東部会, 船橋(2011年10月15日)
- ㉛ 金子雅幸, ERAD に關与するユビキチンリガーゼのアルツハイマー病への關与, 第6回小胞体ストレス研究会, 岡山(2011年10月28日)
- ㉜ Saito, R., Kaneko, M., Nomura, Y. and Okuma, Y., Possible involvement of ubiquitin ligase HRD1 insolubilization in the pathogenesis of Alzheimer's disease, Neuroscience 2011, Washington, DC (November 2011).
- ㉝ 金子雅幸, 新規ユビキチンリガーゼによる小胞体のタンパク質分解機構, 2011年度科研費特定領域研究「タンパク質の社会」班会議, 日出町(2011年11月21日)
- ㉞ 川田浩一, 藤永直巳, 東野俊作, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, Extraordinary progress of neuronal differentiation and maturation by tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress, 2011年度科研費特定領域研究「タンパク質の社会」班会議, 日出町(2011年11月21日)
- ㉟ 山森正嗣, 金子雅幸, 小野口雅之, 野村靖幸, 大熊康修, ユビキチンリガーゼ RNF19B 発現抑制による、アミロイドβ産生抑制, 第85回日本薬理学会年会, 京都

(2012年3月14日)

- ③⑦東野俊作, 川田浩一, 藤永直巳, 金子雅幸, 大熊康修, 神経分化に対するツニカマイシン誘導性小胞体ストレスの影響, 第85回日本薬理学会年会, 京都 (2012年3月15日)
- ③⑧金子雅幸, 大熊康修, 野村靖幸, 小胞体のタンパク質分解系 ERAD とアルツハイマー病, 第85回日本薬理学会年会 (創薬のターゲットとしての小胞体ストレス: オーガナイザー), 京都 (2012年3月16日)
- ③⑨佐藤俊介, 川田浩一, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, 成体マウスの神経幹細胞における HRD1 の発現, 日本薬学会第132年会, 札幌 (2012年3月29日)
- ④⑩金子雅幸, 小胞体ストレス応答機構の分子薬理学的研究: 神経変性疾患の予防・治療をめざして, 日本薬学会第132年会 (日本薬学会奨励賞受賞講演), 札幌 (2012年3月30日)
- ④⑪齋藤僚, 金子雅幸, 野村靖幸, 大熊康修, アルツハイマー病関連因子によるユビキチンリガーゼ HRD1 不溶化機構, 日本薬学会第132年会, 札幌 (2012年3月30日)
- ④⑫三森盛亮, 荒野直紀, 藤平幸祐, 山森正嗣, 溝井健太, 川田浩一, 金子雅幸, 大熊康修, 村上泰興, 浜名洋, 神経変性疾患治療薬を目指した低分子化合物の合成と評価 (2), 日本薬学会第132年会, 札幌 (2012年3月30日)

[その他]

新聞報道:

- ①科学新聞 (4面) 「アルツハイマー病発症脳タンパク質 HRD1 が関与 患者の死後脳で減少」, 2010年4月16日掲載
- ②薬事日報 (3面) 「HRD1 が A $\beta$  分解に関与 アルツハイマー病治療に期待」, 2010年5月21日掲載
- ③読売新聞夕刊 (9面) 「アルツハイマー患者発症防ぐ酵素半分」, 2010年7月1日掲載
- ④神奈川新聞朝刊 (23面) 「認知症予防に光明 酵素ヒト HRD1 発見」, 2010年7月1日掲載

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野村 靖幸 (Nomura Yasuyuki)  
横浜薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 00034041

### (2) 研究分担者

大熊 康修 (Okuma Yasunobu)  
千葉科学大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20127939  
高橋 良輔 (Takahashi Ryosuke)

京都大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 90216771  
金子 雅幸 (Kaneko Masayuki)  
千葉科学大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 10322827

### (3) 連携研究者

篠塚 達雄 (Shinozuka Tatsuo)  
横浜薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 70095610  
出雲 信夫 (Izumo Nobuo)  
横浜薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号: 70368976  
殿岡 啓子 (Tonooka Keiko)  
横浜薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号: 20521884  
浜名 洋 (Hamana Hiroshi)  
千葉科学大学・薬学部・教授  
研究者番号: 10322827