

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 5 月 11 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21570152

研究課題名（和文）

神経系小胞体ストレスのニコチンと NGF による防御機構の応用的比較研究

研究課題名（英文）

Comparison of protective mechanisms of nicotine and NGF against neuronal ER stress

研究代表者

池内 俊彦 (IKEUCHI TOSHIHIKO)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：20093362

研究成果の概要（和文）：神経変性疾患の新規治療法の開発を目指し、神経系小胞体ストレスのニコチンと NGF による防御機構を分子レベルで比較することを目的とした。ニコチンは小胞体ストレスの最初期段階で小胞体ストレスの発生を抑制したが、NGF は小胞体シャペロン GRP78 の発現を加速上昇させて小胞体ストレスを軽減・防御した。さらに、cAMP レベルを上昇させるフォルスコリンがニコチンと同様の機構で小胞体ストレスを防御した。従って、これらの作用を共存させれば、相加・相乗効果が出ることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We compared protective mechanisms of nicotine and NGF (nerve growth factor) against ER stress in PC12 cells as a model neuron. Nicotine suppressed ER stress at the earliest stage, but NGF protected it through enhanced expression of ER chaperon GRP78. In addition, forskolin which increases cAMP level protected it at the earliest stage as nicotine. Therefore, the treatment of cells with all three compounds (or factors) is considered to have an additive or cooperative protective effect against neuronal ER stress.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学、機能生物化学

キーワード：細胞情報伝達機構、神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の日本では、人口の高齢化が急速に進み、高齢化社会への医学的な対応が急務となっている。特に、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患のような不可逆的で治療法が確立されていない難病に対する対応は急務である。これら神経変性疾患において、脳内の一部の神経細胞が、小胞

体ストレスと呼ばれる細胞内ストレスにさらされることにより、アポトーシス（プログラム細胞死）によって死滅することが知られている。我々は、モデル神経細胞である PC12 細胞を用いて、小胞体ストレス誘導型アポトーシスの実行機構と、神経成長因子（NGF）による同アポトーシス抑制機構の研究を行って来たが、研究開始当初、ニコチンが小胞

体ストレスそのものの発生を抑制することにより、小胞体ストレス誘導型アポトーシスを防御することを見出した (Sasaya, H. et al. (2008) Nicotine suppresses tunicamycin-induced, but not thapsigargin-induced, expression of GRP78 during ER stress-mediated apoptosis in PC12 cells. *Journal of Biochemistry*, 144, 251-257)。

(2) 小胞体は、細胞内の蛋白質や脂質の合成の場であり、蛋白質の品質管理の場である。小胞体ストレスとは、小胞体の内腔に折り畳み不良蛋白質 (unfolded protein) が蓄積し、ストレスが負荷されることであり、そのストレスが負荷される原因として、遺伝的要因と環境的要因の両者が考えられている。いずれにしても、過度の小胞体ストレスによりアポトーシスが引き起こされ、細胞内分子機構を介して神経細胞は死滅するが、酸化ストレスや DNA 損傷などによる通常型アポトーシス実行機構とは異なる、小胞体ストレスに特異的なアポトーシス実行機構の存在が明らかになっている。すなわち、通常型アポトーシスにおいては、負荷などを介したミトコンドリアの機能低下の後、ミトコンドリアから cytochrome c が放出され、dATP や Apaf-1 と共に apoptosome を形成することによって活性化された caspase-9 が、さらに下流の caspase-3 を活性化させた後、caspase-3-activated DNase (CAD) によって DNA の断片化が引き起こされることが知られている。一方、小胞体ストレス誘導型アポトーシスでは、小胞体に局在している caspase-12 (ヒトでは、caspase-4) が、小胞体ストレスで特異的に活性化され、その後、ミトコンドリアからの cytochrome c の放出を介さずに caspase-9 が活性化され、それ以降は、通常型アポトーシスと同様の実行機構が伝わることで、細胞が死滅することが明らかになっている。最近、神経変性疾患において、脳内の一部の神経細胞が、小胞体ストレスにさらされることにより、アポトーシスによって死滅することが知られて来ている。したがって、神経系小胞体ストレス誘導型アポトーシスの実行機構とその抑制機構の解析は、神経変性疾患予防治療法開発のための基礎研究として、非常に重要なものであると考えられる。我々は、モデル神経細胞である PC12 細胞を用いて、小胞体ストレス誘導型アポトーシスの実行機構と、NGF による同アポトーシス抑制機構の研究を行って来た。NGF は、小胞体内分子シャペロンである GRP78 を上昇発現誘導し、増加した GRP78 が unfolded protein を refolding することにより、小胞体ストレスを抑制することが明らかとなった。一方、研究開始当初、ニコチン

が小胞体ストレスそのものの発生を大元で抑制することにより、小胞体ストレス誘導型アポトーシスを防御することを発見した。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、神経系小胞体ストレスのニコチンと NGF による防御機構を分子レベルで詳細に比較する。一般に良く知られている「喫煙者はアルツハイマー病にかかりにくい」という疫学的知見を検証すると共に、そこで明らかにされるであろうニコチンの作用機構および NGF の作用機構に基づき、神経変性疾患予防治療法の開発の手がかりを得ることを目的とする。

(2) 本研究では、神経系小胞体ストレスのフォールスコリンによる防御機構を分子レベルで明らかにし、そこで明らかにされるであろうフォールスコリンの作用機構とニコチン、NGF の作用機構を詳細に比較し、神経変性疾患予防治療法の開発の手がかりを得ることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、まず、種々の誘導剤で引き起こされる小胞体ストレスがニコチンで抑制されるか否かを調べ、また GRP78 の発現上昇がニコチンで抑制されるか否かを調べる。それにより、ニコチンが効く誘導剤と効かない誘導剤のグループ分けをし、ニコチンの作用点を探る。そして、unfolded protein の蓄積との相関を、直接または unfolded protein 依存型 caspase-12 の活性化や ubiquitin-proteasome 系の活性等を指標に調べる。それらの過程で明らかになるニコチン標的蛋白質候補を検索し、siRNA による knock-down 法により、標的蛋白質を同定する。一方、ニコチンで誘導され、GRP78 の発現上昇を抑制するシグナル伝達経路も明らかにする。ニコチン性 acetylcholine 受容体 (nAChR) のサブタイプを種々の antagonist を用いて調べ、さらに L 型電位依存性カルシウムチャンネル (L-VSCC) の関与をその antagonist を用いて調べる。また、下流の経路として、CaM kinase や PI3-Kinase/Akt 経路の関与を特異的阻害剤を用いて調べる。一方、本研究で明らかになったニコチン標的蛋白質に対する結合蛋白質を免疫沈降法、アミノ酸配列解析や cDNA cloning で同定し、その蛋白質のドメイン構造から、dominant-negative 変異蛋白質や構造類似物質等ニコチン標的蛋白質に対する阻害剤をデザインする。また、ニコチン性 acetylcholine 受容体 (nAChR) やその下流のシグナル伝達蛋白質の agonist や活性化剤を検索する。そして、ニコチンやニコチン以外の薬剤の小胞体ストレス抑制作用を明

らかにする。一方、NGF は、小胞体内分子シャペロンである GRP78 を上昇発現誘導し、増加した GRP78 が unfolded protein を refolding することにより、小胞体ストレスを抑制することが明らかとなっているので、ニコチンと NGF の作用機構を詳細に比較すると共に、両者共存の相加・相乗効果の有無を調べ、神経変性疾患予防治療薬の開発の手がかりを得る。

(1) ツニカマイシン tunicamycin(Tm)などの小胞体内での糖鎖修飾阻害剤、タプシガルギン thapsigargin (Tg)などの小胞体内カルシウムホメオスタシス攪乱剤、brefeldin A などの小胞体からのタンパク質輸送阻害剤、2-deoxy-glucose などのグルコース飢餓誘導剤、 β -mercaptoethanol (β -ME)などの還元剤つまりジスルフィド結合形成阻害剤、などの種々の小胞体ストレス誘導剤を PC12 細胞に添加し、小胞体ストレスが引き起こされるかを確認する。まず、MTT 法により細胞数減少を確認し、Western blotting によって分子シャペロン GRP78 や GRP94 などの発現誘導を経時的に調べる。そして、小胞体ストレス特異的 caspase-12 の活性化を調べる。GRP78 や GRP94 などの発現誘導が確認されれば、それら遺伝子発現の上流のストレスセンサー蛋白質である ATF6 の S1P と S2P による断片化や、Ire1 の活性化による XBP1 mRNA の splicing などを調べる。以上で確認された誘導剤に付いて、ニコチンの抑制効果を調べる。もし、tunicamycin などの様にニコチンが抑制効果を持つものに付いては、ニコチンの添加時期を変えて効果を調べる。また、上記種々の小胞体ストレス素過程に対するニコチンの効果を網羅的に調べる。もし、上記誘導剤で PC12 細胞に小胞体ストレスが惹起されない場合やニコチンの抑制効果が見られない場合、thapsigargin の代わりに A23187 を使うなど、誘導剤を変えて実験を行う。以上により、ニコチンが効く誘導剤と効かない誘導剤のグループ分けをし、ニコチンの作用点、標的蛋白質を探る。

(2) unfolded protein の蓄積を、小胞体に存在する蛋白質囊胞性線維症の原因蛋白質である CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)の点変異体 CFTR Δ 508 の蓄積で調べる (Xu, Y. et al. (2006) Functional genomic responses to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and CFTR(delta508) in the lung. J. Biol. Chem. 281, 11279-11291)。また、unfolded protein の蓄積との相関を、unfolded protein 依存型 caspase-12 の活性化、unfolded protein の小胞体からの排出に関わる p97/VCP (Kobayashi, T. et al.

(2002) Functional ATPase activity of p97/valosin-containing protein (VCP) is required for the quality control of endoplasmic reticulum in neuronally differentiated mammalian PC12 cells. J. Biol. Chem. 277, 47358-47365) の活性、ubiquitin-proteasome 系の活性等を指標に調べる。上記 1 の過程で明らかになったニコチン標的蛋白質候補を検索し、siRNA による knock-down 法によりニコチン作用が欠如するかを調べ、標的蛋白質を同定する。その蛋白質の抗体を作成し、免疫染色にて、細胞内局在を調べる。さらに、標的蛋白質と結合する蛋白質を免疫沈降法で検索し、部分アミノ酸配列を決定する。それら配列に対応する部分 cDNA をプローブとして、マウスまたはラット脳等の cDNA ライブラリーより全長 cDNA を得て、全長の塩基配列とコードするアミノ酸配列を決定する。新規小胞体局在蛋白質であれば、データベース検索から、相同性の高い蛋白質群を調べ、ドメイン構造を明らかにする。また、小胞体局在シグナル、結合ドメインにも注目する。また、新規小胞体局在蛋白質であれば、各組織発現解析を行い、遺伝子解析から knock-out マウスを作製し、その表現型を解析する。

(3) ニコチンで誘導され、GRP78 の発現上昇を抑制するシグナル伝達経路を、種々の antagonist や阻害剤を用いて解析する。ニコチン性 acetylcholine 受容体 (nAChR) のサブタイプを種々の antagonist を用いて調べ、さらに L 型電位依存性カルシウムチャネル (L-VSCC) の関与をその antagonist を用いて調べる。また、細胞内カルシウム濃度の測定を行う。さらに、下流の経路として、CaM kinase や PI3-Kinase/Akt 経路の関与を特異的阻害剤を用いて調べる。こうして明らかになったニコチン由来のシグナル伝達機構の下流のシグナル伝達蛋白質候補と、上記 2 のニコチン標的蛋白質との結合を免疫沈降法等で調べる。それらが酵素と基質の関係なら、試験管内で活性を確認する。

(4) ニコチン標的蛋白質に対する結合蛋白質を免疫沈降法、アミノ酸配列解析や cDNA cloning で同定するが、その蛋白質のドメイン構造から、dominant-negative 変異蛋白質や構造類縁物質等ニコチン標的蛋白質に対する阻害剤をデザインする。また、ニコチン性 acetylcholine 受容体 (nAChR) やその下流のシグナル伝達蛋白質の agonist や活性化剤を検索する。それらの活性官能基を、構造類縁体作成等により同定する。そして、生体内での安定性、生体への効果、副作用の有無を調べて、不都合であれば、より良い構造類縁体を作成する。以上から、ニコチン以外

の神経変性疾患予防治療薬の開発の手がかりを得る。一方、NGFは、小胞体内分子シャペロンである GRP78 を上昇発現誘導し、増加した GRP78 が unfolded protein を refolding することにより、小胞体ストレスを抑制することが明らかとなっているので、ニコチンやニコチン以外の薬剤と NGF の作用機構を詳細に比較すると共に、両者共存の相加・相乗効果の有無を調べ、神経変性疾患予防治療薬の開発の手がかりを得る。

4. 研究成果

(1) ニコチンは小胞体ストレスの最初期段階で、つまり小胞体ストレスセンサー蛋白質の活性化以前の段階で、小胞体ストレスそのものの発生を抑制することにより、小胞体ストレス誘導型アポトーシスを防御することを見出した。細胞内シグナルの解析により、ツニカマイシン (Tm) 誘導型アポトーシスのニコチンによる抑制時、ニコチンは、小胞体シャペロン GRP78 の発現上昇を濃度依存的に抑制した。しかし、タブシガルギン (Tg) 誘導型アポトーシスにおいて、GRP78 発現上昇のニコチンによる抑制は見られなかった。このことから、ニコチンによる Tm 誘導型アポトーシス抑制には、GRP78 より上流の分子機構が関与していることが示唆された。つまり、Tm 誘導型アポトーシスを抑制するニコチンは、早い段階で小胞体ストレス誘導型アポトーシスを抑制していることを示した。さらに、小胞体特異的なアポトーシスであるかを解析するために、小胞体特異的な caspase-12 の活性化の有無を調べた。その結果、GRP78 の結果同様、Tm による caspase-12 の活性化をニコチンは抑制した。さらに、effector caspase である caspase-3 においても、ニコチンが Tm による活性化を抑制した。一方、GRP78 の発現上昇の上流には、センサー蛋白質である IRE1 (α , β)、ATF6 (α , β)、PERK の3種の小胞体膜貫通型蛋白質の活性化が存在する。まず第1に、IRE1-XBP1 経路に関して、ニコチンは、Tm で誘導される XBP1 のスプライシングを抑制したが、Tg で誘導されるスプライシングは抑制しなかった。第2に、ATF6 経路の ATF6 切断においても、Tm によって誘導される切断だけをニコチンは抑制した。さらに、PERK-eIF2 α -CHOP 経路に関して同様に、ニコチンによって、Tm で誘導される CHOP の発現上昇のみ抑制がみられた。以上から、ニコチンは、誘導剤特異的に、小胞体ストレスを最上流で抑制することが示された。一方、NGF は、小胞体ストレスに対する応答機構は抑制できず、むしろ小胞体シャペロン GRP78 の発現を加速上昇させ、生じた GRP78 が折り畳み不良蛋白質を refolding することによって、小胞体ストレスを軽減させることがわかった。以上のことから、ニコチンと NGF は、

神経細胞における小胞体ストレスを抑制・防御する機構が異なることが判明した。

(2) さらに、ニコチンによるシグナル伝達経路の解明のため、ニコチンの受容体である、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) やムスカリン性アセチルコリン受容体や L-VSCC (L 型電位依存性カルシウムチャンネル) の関与を解析した。 α -bungarotoxin (α 7 型 nAChR antagonist)、d-tubocuravine (非特異的 nAChR antagonist)、nifedipine、diltiazem (L-VSCC antagonist)、calbachol (ニコチン性アセチルコリン受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体の agonist)、muscarine (ムスカリン性アセチルコリン受容体の agonist) などを用いて解析を行った。その結果、ニコチンによる、Tm 誘導型小胞体ストレスの抑制作用は、 α 7nAChR と L-VSCC 経路が関与していることが示された。

(3) NGF による小胞体ストレス軽減・防御作用において、小胞体シャペロン GRP78 の発現を加速上昇させる機構を詳細に解析した。GRP78 遺伝子のプロモーターの欠失変異体解析から、ERSE1-3 配列が小胞体ストレス応答のみならず、NGF 応答に関わっていることが判明した。ERSE 内の NF- κ B 結合配列と ATF6/XBP1 結合配列の両方とスーパー配列が NGF 応答に重要であることも分かった。

(4) NGF、ニコチン以外に、細胞内 cAMP レベルを上昇させるフォルスコリンが小胞体ストレスを防御することを明らかにした。その機構は、NGF の様に GRP78 の発現を加速上昇させるのではなく、ニコチンの様に GRP78 の発現を抑制するものであった。以上のことから、フォルスコリンによる神経細胞における小胞体ストレス抑制・防御機構が、NGF による機構とは全く異なり、ニコチンと同様に小胞体ストレスの最初期段階で小胞体ストレスの発生を抑制することが判明した。従って、2 者または3 者の作用を共存させれば、相加・相乗効果が出ることが示唆された。

(5) 以上から、NGF とニコチン、フォルスコリンが、異なる作用機構で、神経系の小胞体ストレスを防御することを明らかにした。2 者または3 者共存の相加・相乗効果が示唆され、神経変性疾患予防治療薬の開発の手がかりを得ることが出来た。

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 Sasaya, H., Yasuzumi, K., Maruoka, H.,

Fujita, A., Kato, Y., Waki, T., Shimoke, K. and Ikeuchi, T. (2012) Apoptosis-inducing activity of endocrine-disrupting chemicals in cultured PC12 cells. *Advances in Biological Chemistry*, 査読有, 2, 92-105.

② Maruoka, H., Hosokawa, R., Hirata, Y., Kawa, H., Okamoto, K., Waki, T., Uesato, S., Ikeuchi, T. and Shimoke, K. (2012) New orally bioavailable 2-aminobenzamide-type histone deacetylase inhibitor promotes neurite outgrowth via histone H3 modification in PC12 cells: a possible therapeutic candidate for neuronal diseases. *Journal of Bioengineering and Biomedical Sciences*, 査読有, S5, 1-5.

③ Maruoka, H., Sasaya, H., Sugihara, K., Shimoke, K. and Ikeuchi, T. (2011) Low-molecular-weight compounds having neurotrophic activity in cultured PC12 cells and neurons. *Journal of Biochemistry*, 査読有, 150, 473-475.

④ Shimoke, K., Matsuki, Y., Fukunaga, K., Matsumura, Y., Fujita, E., Sugihara, K., Nobuhara, M., Maruoka, H., Ikeuchi, T. and Kudo, M. (2011) Appearance of nuclear-sorted caspase-12 fragments in cerebral cortical and hippocampal neurons in rats damaged by autologous blood clot embolic brain infarctions. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 査読有, 31, 795-802.

⑤ Shimoke, K., Sasaya, H. and Ikeuchi, T. (2011) Nerve growth factor for cell survival during endoplasmic reticulum stress in PC12 cells. *Methods in Enzymology*, 査読有, The Unfolded Protein Response and Cellular Stress, Part B, 490, 53-70.

⑥ Maruoka, H., Sasaya, H., Shimamura, Y., Nakatani, Y., Shimoke, K. and Ikeuchi, T. (2010) Dibutyryl-cAMP up-regulates nur77 expression via histone modification during neurite outgrowth in PC12 cells. *Journal of Biochemistry*, 査読有, 148, 93-101.

⑦ Gogami, Y., Kobayashi, A., Ikeuchi, T. and Oikawa, T. (2010) Site-directed mutagenesis of rice serine racemase: evidence that Glu219 and Asp225 mediate the effects of Mg⁺⁺ on the activity. *Chemistry and Biodiversity*, 査読有, 7, 1579-1590.

⑧ Kishi, S., Shimoke, K., Nakatani, Y., Shimada, T., Okumura, N., Nagai, K., Shin-ya, K. and Ikeuchi, T. (2010) Nerve

growth factor attenuates 2-deoxy-D-glucose-triggered endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via enhanced expression of GRP78. *Neuroscience Research*, 査読有, 66, 14-21.

⑨ Shimoke, K., Fukunaga, K., Matsumura, Y., Kudo, M. and Ikeuchi, T. (2009) Protection from ER stress-mediated apoptosis by the neurotrophins. *Current Topics in Biochemical Research*, 査読無, 11, 19-28.

⑩ Matsumura Y., Hosokawa C., Sasaki-Mori M., Akahira A., Fukunaga K., Ikeuchi T., Oshiman K. and Tsuchido T. (2009) Isolation and characterization of novel bisphenol-A--degrading bacteria from soils. *Biocontrol Science*, 査読有, 14, 161-169.

[学会発表] (計16件)

① 杉原健介、 Subtype specific mechanisms of neurite outgrowth and cell survival by HDAC families in PC12 cells. 日本分子生物学会年会、2011年12月16日、パシフィコ横浜 (横浜)

② 下家浩二、 Nerve growth factor decreases ER stress-mediated apoptosis through refolding unfolded protein structure by glucose-regulated protein 78 in PC12 cells. Society for Neuroscience、2011年11月14日、 Walter E. Washington Convention Center (Washington DC, USA)

③ 安栖和也、Apoptosis-inducing activity of endocrine-disrupting chemicals in cultured PC12 cells. 日本生化学会年会、2011年9月23日、京都国際会館 (京都)

④ 藤田垂弓、Forskolin suppresses ER stress-mediated apoptosis via enhanced expression of GRP78 by non-PI3-kinase pathway in PC12 cells. 日本生化学会年会、2011年9月23日、京都国際会館 (京都)

⑤ 河 広倫、Involvement of nur77 gene product in neurite outgrowth induced by dibutyryl cAMP and trichostatin A in PC12 cells. 日本生化学会年会、2011年9月23日、京都国際会館 (京都)

⑥ 細川 龍、Mechanism by which HDAC inhibitors suppress ER stress-induced apoptosis. Japanese Society for Epigenetics、2011年5月19日、KKR ホテル 熊本 (熊本)

⑦ 笹谷晴恵、Comparison between apoptosis-inducing effect and estrogen-like effect of endocrine-disrupting chemicals in cultured PC12 cells. 日本環境ホルモン学

会研究発表会、2010年12月16日、東京大学（東京）

⑧ 笹谷晴恵、Comparison between apoptosis-inducing effect and estrogen-like effect of endocrine-disrupting chemicals in cultured PC12 cells. Congress of Biochemistry and Molecular Biology 2010、2010年12月9日、神戸国際会議場（神戸）

⑨ 下家浩二、Nerve growth factor decreases ER stress-induced apoptosis through down-regulation of PUMA and Bim in PC12 cells. Society for Neuroscience、2010年11月13日、Convention Center (San Diego, USA)

⑩ 入船宏美、Regulatory effect of NGF on apoptosis and autophagy induced by tunicamycin with chloroquine in PC12 cells. 日本神経化学会年会、2010年9月2日、神戸国際会議場（神戸）

⑪ 入船宏美、Action of NGF signal on autophagy-related proteins. Spring Symposium of Japanese Society for Molecular Biology、2010年6月7日、ホテル松島大観荘（宮城県）

⑫ 島田貴史、BAX oligomerization promotes ER stress-mediated apoptosis and nerve growth factor prevents it in PC12 cells. 日本分子生物学会年会、2009年12月10日、パシフィコ横浜（横浜）

⑬ 下家浩二、Nerve growth factor enhances GRP78 expression only under the condition of ER stress in PC12 cells. Society for Neuroscience、2009年11月13日、Convention Center (Chicago)

⑭ 中谷陽介、Analysis of GRP78 promoter region involved in NGF-induced up-regulation during suppression of ER stress-mediated apoptosis in PC12 cells. 日本生化学会年会、2009年10月23日、神戸国際会議場（神戸）

⑮ 下家浩二、Nerve growth factor prevents ER stress-induced apoptosis via down-regulation of PUMA expression in PC12 cells. 17th ECDO Euroconference on Apoptosis、2009年9月23日、Pasteur Institute (Paris)

⑯ 下家浩二、Nerve growth factor promotes GRP78 expression only under the condition of ER stress. 日本神経化学会年会、2009年6月24日、ホテル天坊（群馬伊香保）

〔産業財産権〕

○出願状況（計2件）

① 名称：神経変性疾患治療薬のスクリーニング

方法

発明者：下家浩二、上里 新一、池内俊彦

権利者：関西大学

種類：特許

番号：特願 2010-245306

出願年月日：2010年11月1日

国内外の別：国内

② 名称：甲虫を用いた社会性に関与する生理活性物質を創出する方法

発明者：下家浩二、池内俊彦

権利者：関西大学

種類：特許

番号：特願 2009-136463

出願年月日：2009年6月5日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://neurobio.life-bio.kansai-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池内 俊彦 (IKEUCHI TOSHIHIKO)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：20093362

(2) 研究分担者

下家 浩二 (SHIMOKE KOJI)

関西大学・化学生命工学部・准教授

研究者番号：10351496

(3) 連携研究者

()

研究者番号：