

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390172

研究課題名（和文）パーキンソン病における酸化ストレス誘導神経細胞死の新規解明と予防法の確立

研究課題名（英文）Mechanism of neuronal death induced by oxidative stress in Parkinson's disease

研究代表者

及川 伸二（OIKAWA SHINJI）

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：10277006

研究成果の概要（和文）：

代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病の発症や進行に酸化ストレスが関与することはよく知られているが、未だ不明な点も多い。本研究は、虚血再灌流により酸化ストレスを暴露したサル黒質を用いてプロテオミクス解析を行い、神経細胞死に伴う個々のタンパク質の酸化損傷について網羅的な検討を行った。その結果、分子シャペロン、エネルギー代謝に関する酵素類、細胞骨格タンパク質などが酸化損傷していることが明らかになった。これらの酸化損傷タンパク質は、神経細胞死に関与しまたバイオマーカーになる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

Parkinson's disease (PD) is the second most common, chronic age-related neurodegenerative disease. The mechanisms of cell death of dopaminergic neurons in PD have not yet been fully elucidated, but increased oxidative stress is perhaps the most important initiators or mediators of neuronal damage. In this study, to identify target proteins of reactive oxygen species (ROS) oxidation, we investigated oxidative damage of proteins in substantia nigra (SN) isolated from Japanese monkeys after transient cerebral ischemia-reperfusion. The carbonyl levels of molecular chaperones (heat shock 70 kDa protein 1, T-complex protein 1 subunit alpha, etc), energy metabolism-related enzymes (mitochondrial aconitase, glutamate dehydrogenase 1, etc) and structural proteins (dihydropyrimidinase-related protein 2, etc) were increased. Therefore, oxidative damage to these proteins in SN may lead to loss of the neuroprotective function, which contributes to neuronal death. Furthermore, carbonylation of these proteins may be used as a biomarker for assessing the neuronal cell death induced by oxidative stress.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：予防医学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：パーキンソン病、黒質、神経細胞死、酸化ストレス、活性酸素種、酸化損傷タンパク質、プロテオミクス解析

1. 研究開始当初の背景

日本におけるパーキンソン病の有病率は人口10万当たり100~150名であり、神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで多い病気である。パーキンソン病は、中脳黒質緻密部のドーパミン作動性神経細胞の減少・消失による運動機能障害を主症状とし、振戦、固縮、無動、姿勢保持反射障害など錐体外路症状が数年以上にわたって進行する。また、最近、パーキンソン病本来の病態として臨床的に認知症などの知的機能障害や幻覚・妄想といった非運動症状も認められている。パーキンソン病は今後も高齢化に伴った患者数の急増が危惧され、これら運動機能障害や知的機能障害は患者のQOLを著しく低下させるため、発症に対する予防法の確立は社会的要求度が非常に高い緊急の課題である。

パーキンソン病の原因については未だ不明な点が多いが、その発症や進行に酸化ストレスが関与していることが明らかになっている。活性酸素によってタンパク質に損傷や修飾が生じ異常凝集を起こすことが、黒質の神経細胞死に重要な役割を果たしている。従来我々は、機能プロテオミクス解析を用い酸化ストレスによりマウス脳内で分子シャペロンなどが損傷を受けていることを明らかにしてきた。最近、レビー小体の主成分 α -シヌクレインなどのタンパク質の酸化やリン酸化、ユビキチン化が注目されているが、パーキンソン病において酸化ストレスによってどのようなタンパク質がどのように修飾されるのかは現在なお不明である。従って、本研究では、全脳虚血再灌流により高度の酸化ストレスを暴露したサル黒質において、酸化損傷を受けているタンパク質を網羅的に解析した。

2. 研究の目的

我々が注目しているタンパク質の酸化損傷には、主鎖の切断、分子内あるいは分子間架橋形成とアミノ酸残基の酸化修飾がある。その中で、アミノ酸残基の酸化修飾のひとつであるカルボニル化は、不可逆的反応であり、修復できず化学的に安定であるという特徴から非常に注目されており、タンパク質の酸化損傷の評価によく利用されている。神経変性疾患の患者脳に、カルボニル化タンパク質が蓄積していることが多数報告されている。本研究の目的は、酸化ストレスにより黒質で神経細胞死が始まる虚血後15日間に注目し、その過程で変動するタンパク質及び酸化損傷(カルボニル化)タンパク質を網羅的に解析することである。従来の研究は組織中に含まれるカルボニル化タンパク質の総量を定量した実験が多かった。我々は、2次元電気

泳動法にてタンパク質を等電点と分子量で分離し、その後抗DNP抗体を用いて個々のカルボニル化タンパク質を定量・同定することにより、網羅的解析を行う。また、酸化ストレスの暴露モデルとしては、すでに分担研究者(金沢大学再生脳外科・山嶋哲盛)が構築している一過性全脳完全虚血ザルを用いる。

タンパク質のカルボニル化は、アルギニンやプロリンの側鎖が活性酸素により直接的に酸化されて生成する γ -glutamic semialdehyde やリジンの側鎖が直接的に酸化されて生成する α -amino adipic semialdehyde がある。本研究では、これらの酸化損傷アミノ酸を液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析計(LC-MALDI-TOF/TOF)を用いることにより解析し、各酸化損傷タンパク質の酸化損傷部位の特定も試みた。

3. 研究の方法

我々が行っているカルボニル化タンパク質の検出方法は、ヒドラジン試薬によってカルボニル基を誘導体化する方法である。ヒドラジン試薬は一般的にアルデヒド基と共有結合してヒドラゾンを形成するが、我々は2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)を用いて誘導体化を行った。カルボニル化タンパク質中のアミノ酸側鎖のカルボニル基とDNPHが反応すると、タンパク質結合2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン(Protein-DNP)が生成することから、生成したヒドラゾンに対する特異的な抗DNP抗体を用いることにより、高感度にカルボニル化タンパク質を定量し網羅的解析を行った。

虚血再灌流後、5、7、15日目の黒質からタンパク質を抽出し、DNPHと反応させる前処理を行った後、固定化pH勾配ゲル(Immobiline DryStrip)を用いた等電点電気泳動にて等電点で分離した。次に、12.5%ポリアクリルアミドゲルを用いたSDS-PAGEにより、タンパク質を分子量で分離しゲル上に2次元展開後、PVDF膜に転写、抗DNP抗体を用いてウェスタンブロットを行った。検出は化学発光試薬を用い、X線フィルムに感光させた。それぞれのサンプルから得られたウェスタンブロットの結果を元に、画像解析ソフト(PDQuest, Bio Rad)を用い各タンパク質のカルボニル化量を定量解析した。

各カルボニル化タンパク質を同定するために、別にCBB(Coomassie brilliant blue)染色したゲルから目的のタンパク質スポットをスポットカッターを使って切り出した。切り出したゲル片に含まれるカルボニル化タンパク質をトリプシンなどのタンパク質分解酵素で消化し、ペプチド混合液を抽出した。これをさらに脱塩、濃縮してタンパク質同定用のサンプルとした。このサンプルとマ

トリックス (α -cyanohydroxycinnamic acid (CHCA)) を混合し、飛行時間型質量分析装置 (4800 Plus MALDI TOF/TOF™ Analyzer, Applied Biosystems) を用いてペプチドの質量を分析し、得られたペプチドの質量をデータベース (MASCOT (Matrix Science)) と照合してタンパク質を同定した (ペプチドマス・フィンガープリンティング (PMF) 法)。また、LC-MALDI-TOF/TOF を用いてペプチドに含まれるアミノ酸配列の解析も行い、データベース (ProteinPilot™, Applied Biosystems) と照合してカルボニル化部位を特定した。

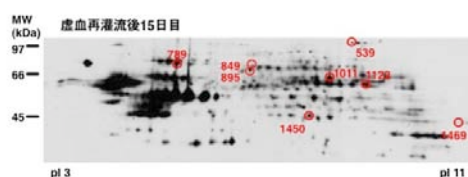
タンパク質の発現量は、黒質から抽出したタンパク質を蛍光色素でラベルし、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動解析システム (2D-DIGE) により、網羅的に統計解析を行った。

4. 研究成果

組織学的な解析結果により虚血再灌流後 15 日くらいで黒質の神経細胞が細胞死を起こすことが明らかになった。従って、虚血再灌流後、5、7、15 日目およびコントロールにおける黒質のタンパク質発現量と酸化損傷タンパク質の変動について網羅的解析を行った。コントロールには開胸のみで虚血再灌流を行わないサルを用いた。またタンパク質の酸化損傷の評価は、各スポットごとに酸化損傷度=カルボニル化相対量/タンパク質発現相対量として標準化した。

コントロールと比較して虚血再灌流後 15 日間でカルボニル化が 1.5 倍以上増加したスポットを 96 個認めた。これらのスポットの中からコントロールに比べ、虚血再灌流後 5、7、15 日目のいずれかで酸化損傷度が 2 倍以上かつ経時的に変化したスポット (図 1、赤丸) について MALDI-TOF/TOF を用いてタンパク質の同定を行った。

図1. 黒質における酸化損傷(カルボニル化)タンパク質の検出



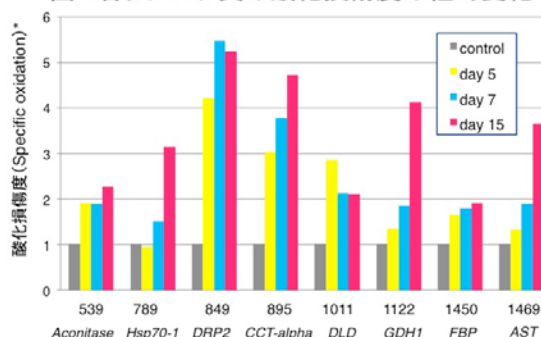
その結果、スポット No. 789 は分子シャペロンの heat shock protein (Hsp) 70-1 と同定されたことから、酸化ストレスにより Hsp 70-1 が酸化損傷されることが明らかになった。同様に、分子シャペロンの T-complex protein 1 subunit alpha (CCT-alpha) (スポット No. 895)、エネルギー代謝に関与する酵素類 mitochondrial aconitase (スポット No. 539) や glutamate dehydrogenase 1 (GDH1) (スポット No. 1122)、細胞骨格タンパク質

dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2) (スポット No. 849) などが酸化損傷されていることが明らかになった。同定できた酸化損傷タンパク質名とその特徴を表 1 にまとめた。また、酸化損傷度の経時変化を図 2 に示した。Hsp 70-1、CCT-alpha、mitochondrial aconitase、GDH1、fructose-bisphosphate (FBP) aldolase C、aspartate aminotransferase (AST) については、虚血再灌流後 15 日間で経時的に酸化損傷度が増加していた。一方、dihydrolipoyl dehydrogenase (DLD) は虚血再灌流後 5 日目において、DRP2 は虚血再灌流後 7 日目において酸化損傷度が最も増加した。

表1.酸化損傷(カルボニル化)タンパク質の同定

Spot number	Protein name	Theoretical MW (Da)/pI	
789	Heat shock 70 kDa protein 1 (Hsp70-1)	71522/5.77	分子シャペロン
895	T-complex protein 1 subunit alpha (CCT-alpha)	60869/6.03	
539	Aconitase	86535/8.05	エネルギー代謝に関与する酵素
1011	Dihydrolipoyl dehydrogenase (DLD)	54688/7.59	
1122	Glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1)	61701/7.66	
1450	Fructose-bisphosphate (FBP) aldolase C	39796/6.41	
1469	Aspartate aminotransferase (AST)	47778/9.14	
849	Dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2)	62711/5.95	細胞骨格タンパク質

図2.各タンパク質の酸化損傷度の経時変化



*酸化損傷度 (Specific oxidation) = カルボニル化相対量 (2D Oxyblot) / タンパク質発現相対量 (2D DIGE)

(1) Heat shock protein (Hsp) 70-1

Hsp70-1 は Hsp70 ファミリーの主要メンバーで、分子シャペロンとして損傷・変性したタンパク質をリソソームに運び、リサイクルしている。また、神経細胞死の保護に関与していることも報告されている。最近、Hsp70-1 がリソソーム膜の安定化に重要な役割を果たし、Hsp70-1 の減少がリソソームの破壊に関与することが示された。本研究において、虚血再灌流による酸化ストレス暴露後 7 日目から Hsp70-1 の酸化損傷 (カルボニル化) が経時的に上昇することを明らかにした (図 2)。酸化ストレス暴露後 15 日目では、酸化損傷

度がコントロールに比べ3倍を超え Hsp70-1 が顕著に酸化損傷されていることが示された (図2)。また、分担研究者の山嶋らとの研究により酸化損傷された Hsp70-1 はタンパク質分解酵素カルパインにより容易に切断される事が明らかになった。

さらに MALDI-TOF-TOF/MS を用いてアミノ酸配列を決定し、カルボニル化部位の解析を行った結果、361番目のリジンと469番目のアルギニンに酸化損傷が起こっている可能性が示唆された。同じタンパク質ファミリーの Hsc70 において、469番目のアルギニンの突然変異がタンパク質の機能低下を引き起こしたことが報告されたことから、Hsp70-1 においても、469番目のアルギニンの酸化損傷が、その機能低下を引き起こすと考えられる。従って、酸化された Hsp70-1 の機能が低下あるいは喪失することにより酸化ストレスによる黒質の神経細胞死が促進している可能性が示唆された。加えて酸化損傷された Hsp70-1 の蓄積は酸化ストレスによる神経細胞死のバイオマーカーになる可能性がある。

(2) T-complex protein 1 subunit alpha (CCT-alpha)

CCT は、細胞質に含まれるほ乳類の代表的な分子シャペロンで、少なくとも8つのサブユニットがリングを形成する複雑なフォールディング分子である。本研究結果から、そのうちのひとつである α サブユニット (CCT-alpha) が、虚血再灌流後5日目でコントロールに比べ酸化損傷度が3倍になり、その後も経時的に増加することが認められた (図2)。また、CCT-alpha の484番目のリジンにカルボニル化が起きている可能性が高いことが示唆された。CCT は、アクチンやチューブリン、その他の細胞質タンパク質のフォールディングを補助することが知られており、CCT の発現抑制は細胞の生存能力の減少や細胞周期の停止を引き起こし、アポトーシスを誘導する。また、新規タンパク質フォールディングにおける Hsp70 と CCT の連携は、アミロイド形成的タンパク質に対する細胞防御メカニズムとして関与していることが報告されている。従って、CCT-alpha の酸化損傷も、酸化ストレスによる神経細胞死の誘導に関与する可能性が明らかになった。

(3) Mitochondrial aconitase

アコニターゼはミトコンドリア内で ATP 合成に関与しており、TCA 回路中でクエン酸をイソクエン酸にする脱水素酵素である。アコニターゼの阻害は TCA 回路に障害をもたらし、エネルギー生産や神経細胞の生存能力に影響を及ぼす。また、アコニターゼは、パーキンソン病を始め、様々な神経変性疾患モデルにおいてその機能低下が認められ、アコニ

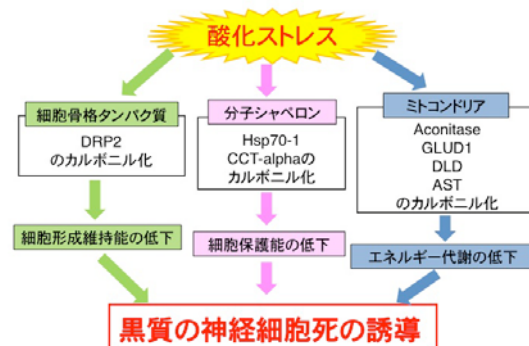
ターゼの不活性化に伴う鉄の放出は、MPTP 誘発パーキンソン病モデルにおいてドーパミンニューロンの細胞死に関与することが報告されている。アコニターゼとスーパーオキシド (O_2^-) の反応により、非常に活性の高い活性酸素種のヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) が生成されることが知られている。本研究では、虚血再灌流により黒質のアコニターゼの酸化損傷が経時的に増加し、15日目では2倍を超えていた (図2)。従って、アコニターゼの酸化損傷についても酸化ストレスによる神経細胞死の誘導に関与している可能性が示された。

(4) その他のタンパク質

その他、虚血再灌流後に酸化損傷を受けていたタンパク質として、グルタミン酸代謝に関与する酵素の aspartate aminotransferase (AST)、神経変性疾患モデルにおいて神経保護作用をもつ可能性が示唆されている glutamate dehydrogenase 1 (GDH1)、細胞の酸化還元プロセスに関与するピルビン酸脱水素酵素複合体の構成成分 dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial (DLD)、解糖酵素で脳に多く存在する fructose-bisphosphate (FBP) aldolase C および脳に強く発現しピリミジン代謝を行う核酸塩基代謝酵素であり中枢神経系の発達・発生に関与する細胞骨格タンパク質 dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2) などが認められた。DRP2 や GDH1 は虚血再灌流による酸化ストレスにより顕著に酸化損傷度が上昇する (図2) ことから、バイオマーカーになる可能性がある。

以上の結果から、これらのタンパク質が酸化損傷を受けることで、立体構造が変化したり活性が低下したりすることによりタンパク質本来の機能が低下あるいは失われ、黒質の神経細胞死に関与する可能性が考えられる (図3)。

図3. 酸化ストレスによる神経細胞死の推定機構



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 16 件)

1. Huang Z, Ichihara S, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Takahashi M, Subramanian K, Mohideen SS, Wang Y, Ichihara G. Proteomic analysis of hippocampal proteins of F344 rats exposed to 1-bromopropane. *Toxicol Appl Pharmacol*. 257, 93-101. (2011) (査読有)
2. Yata K, Oikawa S, Sasaki R, Shindo A, Yang R, Murata M, Kanamaru K, Tomimoto H. Astrocytic neuroprotection through induction of cytoprotective molecules; a proteomic analysis of mutant P301S tau-transgenic mouse. *Brain Res*. 1410, 12-23. (2011) (査読有)
3. Furukawa A, Kawamoto Y, Chiba Y, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Yoshikawa K, Hosokawa M, Oikawa S, Kato M, Shimada A. Proteomic identification of hippocampal proteins vulnerable to oxidative stress in excitotoxin-induced acute neuronal injury. *Neurobiol Dis*. 43, 706-714. (2011) (査読有)
4. Ma N, Thanan R, Kobayashi H, Hammam O, Wishahi M, El Leithy T, Hiraku Y, Amro el-K, Oikawa S, Ohnishi S, Murata M, Kawanishi S. Nitrate DNA damage and Oct3/4 expression in urinary bladder cancer with *Schistosoma haematobium* infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 414, 344-349. (2011) (査読有)
5. 及川伸二、酸化損傷タンパク質の網羅的解析、日本がん予防学会、News Letter, 68, p5, 2011 (査読無)
6. Kanamori, T., Matsukawa, N., Kobayashi, H., Uematsu, N., Sagisaka, T., Toyoda, T., Kato, D., Oikawa, S. and Ojika, K. Suppressed phosphorylation of collapsin response mediator protein-2 in the hippocampus of HCNP precursor transgenic mice. *Brain Res*, 1355, 180-188. (2010) (査読有)
7. Furukawa, A., Oikawa, S., Hasegawa-Ishii, S., Chiba, Y., Kawamura, N., Takei, S., Yoshikawa, K., Hosokawa, M., Kawanishi, S. and Shimada, A. Proteomic analysis of aging brain in SAMP10 mouse: a model of age-related cerebral degeneration. *Mech Ageing Dev*, 131, 379-388. (2010) (査読有)
8. Watanabe C, Egami T, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M. DNA damage and estrogenic activity induced by the environmental pollutant 2-nitrotoluene and its metabolite. *Environ Health Prev Med*. 15, 319-326. (2010) (査読有)
9. Furukawa, A., Oikawa, S., Harada, K., Sugiyama, H., Hiraku, Y., Murata, M., Shimada, A. and Kawanishi, S. Oxidatively generated DNA damage induced by 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole, a metabolite of carcinogenic amitrole. *Mutat Res-Fund Mol M*. 694, 7-12. (2010) (査読有)
10. 古川絢子、及川伸二、酸化ストレスに着目したプロテオミクス解析-モデル動物を用いた酸化損傷タンパク質の網羅的解析-、内分泌・糖尿病・代謝内科、30, 319-326, 2010 (査読無)
11. Oikawa S, Yamada T, Minohata T, Kobayashi H, Furukawa A, Tada-Oikawa S, Hiraku Y, Murata M, Kikuchi M, Yamashima T. Proteomic identification of carbonylated proteins in the monkey hippocampus after ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 46(11):1472-1477 (2009) (査読有)
12. Kobayashi H, Oikawa S, Umemura S, Hirose I, Kawanishi S. Mechanism of metal-mediated DNA damage and apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Free Radic Res*. 42(7):651-660 (2008) (査読有)
13. Thanan R, Murata M, Pinlaor S, Sithithaworn P, Khuntikeo N, Tangkanakul W, Hiraku Y, Oikawa S, Yongvanit P, Kawanishi S. Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in patients with parasite infection and effect of antiparasitic drug in relation to cholangiocarcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 17(3):518-524 (2008) (査読有)
14. Oikawa S, Kobayashi H, Tada-Oikawa S, Isono Y, Kawanishi S. Damage to cellular and isolated DNA induced by a metabolite of aspirin. *Mutat Res-Fund Mol M*. 661(1-2):93-100 (2009) (査読有)
15. Kobayashi H, Fukuhara K, Tada-Oikawa S, Yada Y, Hiraku Y, Murata M, Oikawa S. The mechanisms of oxidative DNA damage and apoptosis induced by norsalsolinol, an endogenous tetrahydroisoquinoline derivative associated with Parkinson's disease. *J Neurochem*. 108(2):397-407 (2009) (査読有)
16. Tada-Oikawa S, Oikawa S, Hirayama J, Hirakawa K, Kawanishi S. DNA Damage and Apoptosis Induced by Photosensitization of 5,10,15,20-Tetrakis (N-methyl-4-pyridyl)-21H,23H-porphyrin via Singlet Oxygen Generation. *Photochem Photobiol*. 85(6):1391-1399 (2009) (査読有)

[学会発表] (計 40 件)

1. 及川伸二、他、完全一過性脳虚血後のサル黒質におけるカルボニル化タンパク質の同定、日本プロテオーム学会 2011 年大会、新潟、2011 年 7 月 28-29 日
2. 及川伸二、他、プロテオミクス解析による ALS 患者脳脊髄液中の酸化損傷タンパク質の同定、第 81 回日本衛生学会総会、東京、2011 年 3 月 25-28 日
3. Raynoo Thanan、他、Oxidative modification of alpha 1-antitrypsin in intrahepatic

- cholangiocarcinoma, 39th JEMS 2010 conference、日本環境変異原学会第39回大会、つくば市、2010年11月16~17日
4. Yingxi Mo、他、Epigenetic aberration of RRAD gene in Nasopharyngeal Carcinoma、第69回日本癌学会総会、大阪市、2010年9月22~24日
 5. 及川 伸二、他、サル黒質の酸化損傷タンパク質の同定、日本ヒトプロテオーム機構第8回大会、2010,7,26-27 千葉
 6. 常 杰、他、マイクロアレイ及びプロテオミクス解析によるメタボリック症候群の標的分子マーカーの探索、日本ヒトプロテオーム機構第8回大会、2010,7,26-27 千葉
 7. 安藤知紗、他、プロテオミクス技術を用いた1-ブロモプロパンによる中枢神経障害に関連するタンパク質の探索、日本ヒトプロテオーム機構第8回大会、2010,7,26-27 千葉
 8. 及川伸二、他、アミトロールによる発がん機構の解明とその予防、第17回日本がん予防学会、2010,7,15-16、札幌
 9. 及川伸二、他、老化促進モデルマウスSAMP8 海馬における酸化損傷タンパク質の同定、第63回日本酸化ストレス学会、2010,6,24-25 横浜
 10. 及川伸二、他、プロテオミクス解析によるサル黒質の酸化損傷タンパク質の同定、第80回日本衛生学会総会、仙台市、2010年5月9~11日
 11. 及川佐枝子、他、抗酸化物質の安全性・有効性評価に関する研究：みかんジュースとビタミンCの比較、第80回日本衛生学会学術総会、仙台市、2010年5月9~11日
 12. Kumi Obata、他、Identification of carbonylated proteins in monkey substantia nigra after ischemia-reperfusion by proteomic analysis、第32回日本分子生物学会年会、横浜市、2009年12月9~12日
 13. 及川伸二、他、がん化学予防剤アスピリンの代謝物によるDNA損傷機構、日本環境変異原学会第38回大会、静岡市、2009年11月26~27日
 14. 小端久美、他、プロテオミクス解析による虚血再灌流後のサル黒質におけるカルボニル化タンパク質の同定、第18回海馬と高次脳機能学会、金沢市、2009年11月22~23日
 15. Tetsumori Yamashima、他、Proteomic identification of carbonylated proteins in the monkey hippocampus after ischemia-reperfusion、第32回日本神経科学大会、名古屋市、2009年9月16~18日
 16. 及川伸二、他、虚血再灌流サル海馬における酸化損傷タンパク質のプロテオミクス解析、日本基礎老化学会第32回大会、

横浜市、2009年6月18~20日

17. 及川伸二、他、ドーパミン由来神経毒ノルサルソリノールによる活性酸素生成を介したアポトーシス誘導機構、第62回日本酸化ストレス学会、福岡市、2009年6月11~12日
18. 小林果、他、虚血再灌流サル黒質における酸化損傷タンパク質のプロテオミクス解析、第79回日本衛生学会総会、2009年3月29日-4月1日、東京
19. 及川伸二、他、プロテオミクス解析による虚血再灌流後のサル海馬におけるカルボニル化タンパク質の同定、第17回「海馬と高次脳機能」学会、2008年11月22-23日、金沢市
20. 及川伸二、他、Identification of oxidized proteins in monkey hippocampus after ischemia-reperfusion、JHUPPO（日本ヒトプロテオーム機構）第6回大会、2008年7月29-30日、吹田市
21. 小林果、他、Identification of carbonylated proteins in monkey hippocampus after ischemia-reperfusion by proteomic analysis、第31回日本神経科学大会、2008年7月9-11日、東京

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

及川 伸二 (OIKAWA SHINJI)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10277006

(2) 研究分担者

山嶋 哲盛 (YAMASHIMA TETSUMORI)

金沢大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60135077

村田 真理子 (MURATA MARIKO)

三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10171141

加藤 琢磨 (KATO TAKUMA)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60224515

千葉 陽一 (CHIBA YOICHI)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部・主任研究員

研究者番号：30372113

平工 雄介 (HIRAKU YUSUKE)

三重大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30324510