

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18590955

研究課題名（和文） 小胞体ストレス誘導遺伝子、スタニオカルチン 2 の細胞死抑制作用と神経疾患での役割

研究課題名（英文） Characterization of ER stress induced gene, stanniocalcin 2 in apoptosis and neurological diseases.

研究代表者

伊東 大介（ITO H DAISUKE）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：80286450

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：小胞体ストレス，スタニオカルチン 2，アポトーシス，ノックアウトマウス

1. 研究計画の概要

小胞体ストレス誘導遺伝子、STC2 の神経細胞保護作用の分子メカニズムを解明し、In vivo での STC2 作用を個体レベルで検討することを目的とする。下記にその目的を記す

Aim1: STC2 の神経細胞保護作用の分子機構の解明、**Aim2:** STC2 ノックアウトマウスの作成と STC2 機能の In vivo 解析、**Aim3:** 老化と STC2 の関連

2. 研究の進捗状況

Aim1: 小胞体の retention signal (KDEL)を導入し非分泌型 STC2 を作成しアポトーシス抑制作用を比較したところ、非分泌型ではその作用がなく、STC2 の細胞保護作用は、細胞外から作用していると考えられた。さらに、遺伝性運動ニューロン疾患、seipinopathy の変異型 seipin 発現細胞において、STC2 の発現が亢進していた。したがって、STC2 は運動ニューロン疾患、seipinopathy の病態にも関与している可能性が示唆された。

Aim2,3 : STC2 ノックアウトマウスを確立し、表現型では大きな差異がないことを確認した。さらに現在、老化促進マウス Klotho マウ

スとの交配により老化への影響を検討している。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

STC2 ノックアウトマウスの作成は大きな問題なく進行している。

4. 今後の研究の推進方策

STC2 ノックアウトマウスと老化促進マウス Klotho マウスとの交配により老化特に、運動機能、骨代謝、寿命に関して詳細に検討する。

5. 代表的な研究成果

（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 6 件）

Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. Brain. 2008 Sep 12. 132(1) 8-15. 査読あり

Ito D, Fujisawa T, Iida H, Suzuki N. Characterization of seipin/BSCL2, a protein associated with spastic paraplegia 17. Neurobiol Dis. 2008 Aug;31(2):266-277. 査読あり

伊東大介. 神経変性と小胞体ストレス -新

規小胞体ストレス関連疾患、Seipinopathy の神経変性分子機構- 慶應医学 2008; 85(1): 25-30. 査読なし

伊東大介、鈴木則宏. 新規コンフォメーション病、Seipin/BSCL2 関連運動ニューロン疾患と小胞体ストレス 臨床神経 2007; 47(6):329-335. 査読なし

Hattori H, Nagata E, Oya Y, Takahashi T, Aoki M, Ito D, Suzuki N. A novel compound heterozygous dysferlin mutation in Miyoshi myopathy sibilings responding to dantrolene. Eur J Neurol. 2007 Nov;14(11):1288-1291. 査読あり

Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of seipin/BSCL2-related motor neuron diseases. Ann Neurol. 2007 Mar;61(3):237-250. 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

小堺有史, 伊東大介, 山下修二, 高橋一司, 岡田保典, 鈴木則宏. Klotho マウスにおける線条体黒質ドパミン系の解析. 第 27 回日本認知症学会, 2008.10,10-12 前橋

西本祥仁, 伊東大介, 鈴木則宏. ヒト脳組織における TDP-43 の選択的スプライシングバリエーションの同定と生化学的解析. 第 27 回日本認知症学会, 2008.10,10-12 前橋

伊東大介、藤澤大志、鈴木則宏. SPG17、dHMN-V 原因遺伝子 Seipin の細胞内封入体と機能ドメインの解析 第 49 回日本神経学会総会, 2008.05,15-17 横浜

Zeiger W, Ito D, Keat M, Pei S, Villereal M, and Thinakaran G. Stanniocalcin 2 Modulates Calcium Homeostasis and Cellular Viability. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, 2008.03 26-04,01Keystone, Co, U.S.A.

伊東大介, 鈴木則宏. SPG17、dHMN-V

原因遺伝子 Seipin の発現部位と細胞内局在の検討. 第 48 回日本神経学会総会, 2007.05,16-18 名古屋

〔図書〕(計 1 件)

— 伊東大介 『失語 失行 失語、痴呆、Alzheimer 病. 内科研修マニュアル 改訂第 2 版』 慶應義塾大学医学部内科学教室編 南江堂 2006; 434-435, 438-439, 470-471.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕