

機関番号：32645

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390072

研究課題名（和文）神経細胞死をターゲットとした神経変性疾患治療法の開発

研究課題名（英文）Neuronal death-inhibiting therapy for neurodegenerative disease

研究代表者

松岡 正明（MATSUOKA MASAOKI）

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：70222297

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病（AD）および筋萎縮性側索硬化症（ALS）を対象疾患とし、1) 神経細胞死機序解明の基礎研究と、2) 内在性神経細胞死抑制因子の基礎研究／前臨床試験研究を行った。

1. TGFβ2説におけるPS1/PS2の役割の検討。 PS(presenilin)1/PS2はTGFβ2/APP/JNK細胞死シグナル伝達系に必須である。PSと結合するMOCAはTGFβ2/APP/JNKシグナル伝達系およびmutant PS1やPS2によって引き起こされる細胞死経路を結びつけ、両者の合流地点に位置するキー分子であることを明らかにした。また、TAG-1がTGFβ2とAPPの結合を競合阻害する機能を持つことを示した。

2. ヒューマニン（HN）様分子EHの機能解析。 HNと類似の活性を示す分子EHがHN受容体を介してAD神経細胞死を抑制し、その活性はHNよりも遥かに強力であることを示した。またAD動物モデルの認知症状を改善することを発見した。EHは皮膚の細胞に高発現している。EHは血中にはnMのオーダーで存在し、血液脳関門を介して有効濃度に達するように脳内移行していることが明らかとなった。

3. HN作用を有する小分子のスクリーニング。 活性の強いHN様小分子はin vitro構成系で、HNと同様にCNTFR/WSX-1/gp130の3量体を誘導することを示した。**4. HNの前臨床試験。** Colivelinの経鼻投与でcolivelin-biotinが脳内移行することをELISAを用いて示した。**5. ALS発症機序解明研究。** 家族性ALS原因遺伝子VAPB(ALS8)のP56S変異により、ER stress反応であるUPRのXBP1活性化が誘導されなくなることがALS発症の原因であることの詳細なメカニズムを明らかにした。また、最近、ほとんどのALS発症に関係していると考えられるTDP-43の研究に取り組み、軽度のTDP-43高発現によりBimの上昇とBcl-xLの機能低下を介して運動神経細胞死が誘導されることを示した。そしてER stress存在下では、TDP-43の分解がおこること、そしてこの分解によってTDP-43の運動神経細胞死が抑制されることを示した。さらに、我々が発見したAKT3結合因子BTBD10のC. elegansホモログをノックアウトするとpatch神経細胞死が誘導されることおよび運動機能に障害を生じることを発見した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have examined the neuronal death mechanism underlying Alzheimer's disease (AD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We also performed basic and translational research to search for endogenous neuroprotective factor Humanin.

1. The presenilin(PS)1/PS2 involvement of TGFβ2-induced neuronal death via APP. We found that PS1/PS2 are essential for TGFβ2-induced neuronal death via APP. MOCA is the key molecule that unifies APP-mediated death signal to PS-mediated death signal.

2. Identification of EH as an endogenous agonist of Humanin. We found that EH is a far more potent endogenous agonist of Humanin. EH, injected intracerebrally or intraperitoneally, showed anti-AD-related dementia activity in vivo. A series of experiments also showed that EH, highly expressed in skin tissues, is transported across blood-brain barrier to the central nervous system. These results suggest that EH play a main role in inhibiting AD-related neuronal death and dysfunction in vivo as a physiological defense factor.

3. Fishing of small chemicals mimicking Humanin. We found that a couple of small chemicals induced the oligomerization of the Humanin receptor subunits. This result confirmed that they have Humanin activity.

4. Preclinical test of Colivelin, a potent Humanin derivative. We found that intranasally administered Colivelin was efficiently transported to the central nervous system without modification or cleavage.

5. The ALS pathogenesis. We clarified the detailed mechanism underlying P56SVAPB-induced ALS from the standpoint of unfolded protein response. We also found that low-grade overexpression of TDP-43 induces motor neuron death mediated by the upregulation of Bim and the downregulation of Bcl-xL. TDP-43-induced death is attenuated by its cleavage by activated caspases. We finally found that BTBD-10-deficient *C. elegans* showed death of touch neurons and motor abnormality.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学、薬理学一般

キーワード：神経変性疾患、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症

1. 研究開始当初の背景

『**神経変性疾患**』は現在未解明の機序により疾患特異的な**神経細胞死**が進行性に起こる疾患群であり、その発症メカニズムはいまだ十分解明されていない。その結果パーキンソン病を除く多くの疾患では有効な治療手段が現在ほとんどない。高齢化社会を迎えた先進国では、このような治療法の乏しい神経変性疾患の及ぼす影響が社会問題化しつつあり、これらを克服することが医学の最も大きな課題となりつつあった。

我々は現在まで特に65歳以上の人口の約2.5%が罹患するといわれる代表的認知症性神経変性疾患**アルツハイマー病(AD)**を対象として、『**神経細胞死のメカニズムを明らかにし、それを直接抑制する治療法を開発する**』治療戦略の重要性を世界で主導し、研究を行ってきた。

2. 研究の目的

(1)『AD神経細胞死機序の解明-TGFβ2説の検証』

ADの中心症状である進行性の認知症状出現には、海馬や大脳皮質における広汎な神経細胞死が中心的役割を果たしている。現在までアミロイドベータ(以下Aβと略す)仮説、すなわち特徴的病理所見である老人斑の主成分であるAβがADにおけるすべての現象の根幹にあるという考え方が広く信じられてきた。Aβが多量のADの症候に関与することは確実であるが、残念ながらAβが神経細胞死の原因であることを支持する唯一の直接証拠は非生理的高濃度のAβがin vitroで神経細胞死を引き起こすという実験事実のみである。逆に最近Aβ仮説を間接的に否定する実験事実が複数のリーダー研究者から提示された(Bredesen 2006; Ashe 2007)こともあり、AβがAD神経細胞死の唯一の原因ではなく、Aβ以外のメカニズムが存在する可能性が強く示唆

されている。

1990年代以降我々はAβ仮説とは独立して、独自に開発した神経細胞死アッセイ系を駆使して、世界で最初に家族性ADの原因遺伝子(APPなど)を神経細胞に発現させることによりAβ上昇を介さずに神経細胞死を引き起こすことに成功した(Yamatsuji 1996 Science; Hashimoto 2000)。その後、APPはTGFβ2をデスリガンドとするデス受容体あることを見いだした(Hashimoto 2005 MCB)。さらにその後、TGFβ2がAD脳組織で上昇するメカニズムの一端を解明し(Hashimoto 2006)、ADにおける神経細胞死の少なくとも一部は不明の機序(Aβその他などの原因により)で上昇したTGFβ2が神経細胞膜表面に存在するAPPに結合して引き起こされるという理論(TGFβ2仮説)を提唱し(Matsuoka 2006; Chiba 2007)、其の妥当性を検証する研究を行ってきた。本研究ではさらにこの仮説の妥当性をin vitro及びin vivoにおいて検証する研究を継続して行った。

(2)『AD神経細胞死を抑制する治療法の開発』

我々はADが発症までに長期の潜伏期間が存在する事実に着目し、ADの発症には神経細胞死を促す攻撃因子が増強するだけでは不十分であり、神経細胞死を抑制する内在性防御機構が不全状態になることが重要であるという仮説(防御因子説)に到達した。この仮説をもとに、AD患者の残存大脳皮質後頭葉よりAD神経細胞死を抑制する24残基のペプチド因子、ヒューマニン(HN)をコードするcDNAをクローニングした(Hashimoto PNAS, 2001)。さらに2005年以降、HNの細胞膜受容体がIL-6受容体群に属し、WSX-1/CNTFR/gp130の3量体からなることを発見した(Hashimoto 2009 MBC)。この事実は生体内に確実にHNあるいはHN類似因子が存在し、生体内でWSX-1/CNTFR/gp130の3量体からなる特異受容体を介してAD関連神経細胞死

を抑制していること、すなわち、HN防御因子仮説の妥当性を強く支持している。

また一方で、神経細胞死を直接ターゲットとする唯一のAD治療薬シーンズであるHNを実際臨床応用するために、既存のAD動物モデルを用いて、HNペプチドの前臨床試験を行ってきた。2005年、超低濃度でAD関連神経細胞死を抑制する最強力なHN誘導体ペプチドColivelinは脳血液関門を通過し、既存の脳萎縮を伴わないAD関連動物モデルの認知症状を改善し、神経細胞死を抑制する(Chiba 2005 JNS)ことを示した。さらに、ごく最近経鼻投与でColivelinはTransgenic Mouseモデル(Tg2576など)を含む脳萎縮を伴わないADモデルすべてに有効であることを示した(Chiba 2009 MP)。

また、臨床応用への簡便さを考えるとHN作用を応用したAD治療を普及させるためにはHN様経口治療開発が必須の要請事項である。そこで、HN用経口薬開発を目指し、NECと提携してNECが独自に開発したin silico screeningである能動学習方法(データマイニング)を用いてHN様活性を有する小分子スクリーニングを行ってきた。その結果活性は弱いものの、V642IAPPによる神経細胞死を抑制し、HN受容体サブユニットの3量体会合を誘導し、STAT3を活性化するHN様作用を有するリード化合物を得るにいった。

そこで、本研究の第2の柱は、HN防御因子の仮説の妥当性をさらに検証する基礎研究ならびに同因子を応用した治療法を開発する前臨床研究を行った。前者においては内因性HNとHN受容体の基本性質を一層明らかにし、後者では、複数の脳神経細胞死をともなうAD動物モデルを用いてHN誘導体の前臨床試験のさらなる遂行およびHN様作用をもつ経口薬小分子探索を行った。

(3)『ALSの発症機序解明と治療法開発』

1990年代以降家族性ALSの原因遺伝子Zn/Cu依存性スーパーオキシドデスムーテース(SOD1)変異体を中心にALSの病態の詳細な解析が進められてきたがALSの分子発症機構の詳細はいまだ明らかではない。2001-2004年、別の家族性ALS遺伝子としてalsin/ALS2、Senataxin/ALS4、VAPB/ALS8が同定された。2004-5年、我々は「ALS2のコードするAlsinが変異SOD1によって誘導される運動神経細胞死を抑制する生存シグナルを伝える分子であること、その生存シグナルはAlsin-Rac1-PI3K-Akt3のカスケードを介する」ことを世界にさきがけて発見した(Kanekura 2004 & 2005 JBC)。また、2006年、ALS8原因遺伝子VAPBが小胞体ストレスUPR経路のひとつIRE1-XBP1系路に関係することならびにALSを起すP56S-VAPBはIRE1活性化能を書くミュータントであることを見いだした(Kanekura 2006 JBC)。これらの我々による先駆的な研究などから現在ではそれぞれのALS原因遺伝子が全く異なる機序によりALS発症を引き起こしている可能性が高いことが示され、ALSは複数の病因病態によりALSという単一の病型を示すという考え方が定着しつつある。また、ごく最近我々は、ALSでは神経細胞の周りに存在するグリア細胞内のD-Serineの産生が亢進し、そ

のためにNMDA受容体を介する神経細胞死が誘導されやすい状態であることを発見した(Sasabe 2007 EMBO J)。

平行して、我々はADに対する効果が期待されていた9残基神経栄養性ペプチドADNF(activity-dependent neurotrophic factor)がin vitroで変異SOD1による運動神経細胞死を著明に抑制し、かつ、動物ALSモデルに対して運動神経麻痺に著効することを世界で初めて発見した(Chiba 2004)。ADNFはALSに対して、in vitroおよびin vivo両者での有効性が明確に証明された初めてのペプチド性神経栄養因子である。さらにADに関連する神経細胞死を特異的に抑制するHNにもALS関連細胞死を抑制する活性があり、ADNFに融合させたペプチドColivelinがADモデルのみならずALSモデルマウスの生存期間を著明に延ばす効果があることを見出した(Chiba 2006)。

本研究の3番目の柱は、将来のALS原因を解明と根治につながる治療法開発を目指して、1) 家族性ALS原因遺伝子(SOD1, ALS2, ALS4, ALS8) 関連性ALSの詳細な病態解明、2) 臨床応用に連結するALSマウスモデルを用いたコリベリン投与方法の最適化、3) ADNF情報伝達経路の解明、5) ALS発症におけるD-Serine毒性の関与をin vivoで解明、することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)『AD神経細胞死機序の解明-TGF β 2説の検証』

すでに、in vitro実験系においては十分なこの説を支持する知見を得ている(Yamatsuji 1996 Science; Hashimoto 2000 JBC; Hashimoto 2005 MCB; Matsuoka 2006 CNS drug review その他)。さらにin vivoでの同理論の証明を目指す。また平行してTGF β 2/APPを介する神経細胞死経路におけるさらに詳細な分子機構をPS1/PS2との関連で明らかにする。具体的には

1) 遺伝子改変動物モデルなどを用いてTGF β 2がAD関連神経細胞死に関係するというin vivo直接証拠を得る研究

2) TGF β 2/APPを介する神経細胞死経路におけるPS1/PS2の果たす機能解明を行う

(2)『AD神経細胞死を抑制する治療法の開発』

ADあるいはALS神経細胞死の生理的な抑制因子としてHNを同定し(Hashimoto 2001 PNAS; Nishimoto 2004; Chiba 2007 MN for review その他)、その受容体を同定した(Hashimoto in press その他)。HNとHN受容体のシグナル伝達の詳細を明らかにし、その疾患特異性をしめすとともに、同シグナルとAD発症との関連を検討し、さらに現在まで順調に進めてきたHNのAD治療薬としての臨床応用(Chiba 2005; Matsuoka 2006 review その他)を現実化する研究を行う。具体的には、

1) HNあるいはHN受容体の基本性格の解明とAD発症との関連解明

2) HN受容体以降のシグナル伝達経路の解明

3) HN受容体欠損マウスとFAD 遺伝子高発現マウス交配による脳萎縮を伴うADモデルマウスの作成

4) 受容体を刺激する神経細胞死抑制小分子のスクリーニングおよび同定

5) 臨床応用をめざしたHNの前臨床試験を行う。

(3)『ALSの発症機序解明と治療法開発』

先駆的な我々の一連の家族性ALS 発症メカニズム解明研究 (Kanekura 2004, 2005, 2006 JBC) をさらに進め、また我々が提唱しているALS 運動神経細胞死におけるD-Serine仮説 (Sasabe 2007 EMBO J) の妥当性を検証する。これらの研究で得られた知見をもとに新たなコンセプトに基づいたALS 治療法を考案する。また、ALSに対するADNF/HN関連の治療法の理論的な根拠を充実させる。

- 1) ALS発症におけるER stressとVAPBの役割検討
- 2) ALS発症におけるD-Serineのin vivoにおける役割検討
- 3) ALS 関連運動神経細胞死を抑制するAkt3の機能を修飾する分子の同定ならびに機能解析
- 4) ADNF受容体の同定を行う。

4. 研究成果

(1)『AD神経細胞死機序の解明-TGFβ2説の検証』

AD罹患者の脳病理サンプルを望いて、TGFβ2が脳や海馬の神経細胞内で高発現していることを見いだした (Table)(Noguchi et al. IJN 2010)。

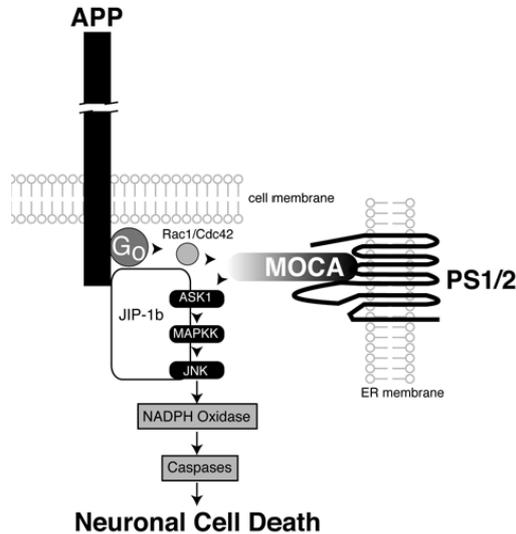
Table. Lists of samples and TGFβ2 immunofluorescence intensities

	Age /Sex	Tissue	TGF β2 level	Tissue	TGF β2 level
Normal	71/ F	Hippocampus	1.13	Parietal lobe	1.13
	79/ F	Hippocampus	1.34	Occipital lobe	1.33
	83/ M	Hippocampus	1.29	Parietal lobe	1.16
	88/ M	Hippocampus	1.30	Parietal lobe	1.25
ALS	64/ F	Hippocampus	1.15	Occipital lobe	1.27
	69/ F	Hippocampus	1.14	Occipital lobe	1.15
	60/ M	Hippocampus	1.28	Occipital lobe	1.20
	79/ M	Hippocampus	1.32	Occipital lobe	1.15
AD	55/ F	Hippocampus	1.60	Occipital lobe	2.04
	79/ F	Hippocampus	2.22	Occipital lobe	3.70
	65/ M	Hippocampus	N.E	Occipital lobe	3.54
	73/ M	Hippocampus	1.61	Parietal lobe	2.39

また、TGFβ2/APPを介する神経細胞死経路におけるPS1/PS2の果たす機能解明を行った。まず、TAG-1という神経表面に存在する分子がこの細胞死経路を抑制することを見いだした (Tachi et al. BBRC, 2010)。また、一連の検討の

結果、1) APPを介する経路およびPS1/PS2を介する経路両者がADの神経細胞死に必須であること、2) MOCAという分子が両者が合流するところに存在するキー分子であることを見いだした (投稿中) (図1)。

<図1> MOCAを介するAD神経細胞死経路



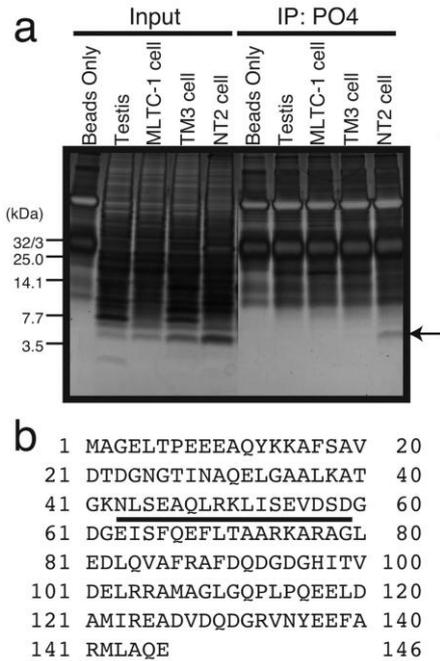
(2)『AD 神経細胞死を抑制する治療法の開発』

1) HN 受容体のWSX-1componentに亜型を見いだした (Hashimoto BBRC 2009)。さらに検討を進め、HNとは異なる内在性のHN用分子EHを発見した。EHはHNと同じくHN受容体に結語して活性をしめすが、そのEC50はHNより10⁶ 低いことすなわちはるかに強力なHN agonistであることが判明した。EHはin vivoにおいてもHN誘導体と同じく効果を示した。EHは主に皮膚で産生され、脳内移行して活性を示す可能性が強い (図2、3) 投稿中)。

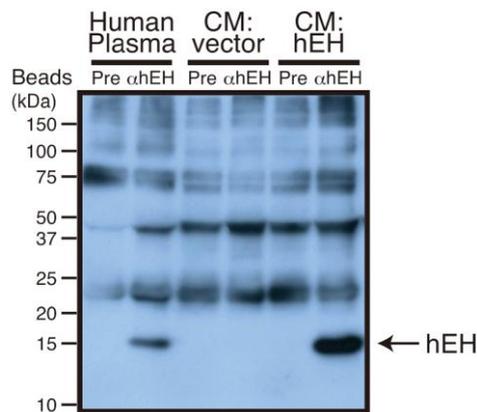
2) 受容体を刺激する神経細胞死抑制小分子のスクリーニングおよび同定。既に発見している分子の構造改変を行い、2-4倍活性の強い誘導体を見いだした。これらの小分子はin vitro 再構成系で、HN受容体subunitの会合を誘導することから、HN agonistと考えられる。

3) 前臨床試験として、Colivelin-biotinの脳内移行試験を行い、経鼻投与では、未変化で有効量が脳内移行していることが明らかにした。この研究により少なくとも経鼻投与は臨床的に使用可能であることが証明された。

<図2> HN抗体によるEHの免疫沈降と同定されたその構造



<図3> 血漿中のEH

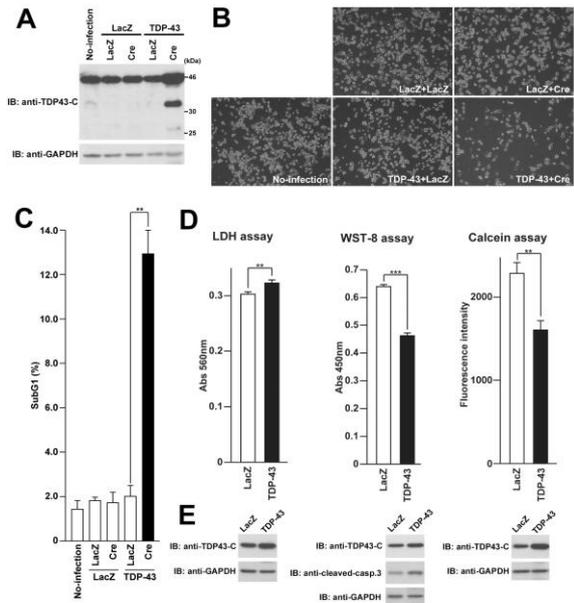


(3)『ALSの発症機序解明と治療法開発』

1) ALS 発症におけるER stressとVAPBの役割検討を行った。P56S-VAPBはそれ自身 aggregateを形成して、UPRにおける正常な機能を消失する。またに2量体化を通じて、wt-VAPBの機能も抑制する。この結果、正常なUPRが抑制され、以上な蛋白の蓄積する蛍光となり、神経細胞死に至ると示した(Suzuki JNC 2009)。

2) また、最近ほとんどのALSの発症に関係することが示唆されている分子TDP-43の機能解析を行った。アデノウィルスベクターによる低レベルの強制発現系を開発し、解析したところ、Bimの発現誘導とBcl-xLの発現低下により運動神経細胞死を誘導することを見いだした (Suzuki JBC 2011)。また、caspaseによるTDP-43のcleavageにより、TDP-43の運動神経毒性が抑制されることを示した。後者の発見は現在の学会での常識に一石を投じる発見と考えられる。

<図4> TDP-43発現による神経細胞死



3) ALS 関連運動神経細胞死を抑制するAkt3の機能を修飾する分子BTBD-10のノックアウトC elegansを作製し、touch neuronの細胞死と運動機能異常が誘導されることを見いだした。またALS罹患者の脊髄病理標本を用いて、BTBD-10染色を行い、同分子がALS運動神経で発現低下していることを見いだした(投稿中)。

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) **Matsuoka M***はcorresponding author & principal investigator

[雑誌論文] (計20件) (全て査読有)

- 1) Lara Rossini, Hashimoto Y, Suzuki H, Kurita M, Marco Gianfriddo, Carla Scali, Renza Roncarati, Davide Franceschini, Giuseppe Pollio, Lorenza Trabalzini, Georg C. Terstappen, **Matsuoka M*** and Caricasole A. VSTM2L IS A NOVEL SECRETED ANTAGONIST OF THE NEUROPROTECTIVE PEPTIDE HUMANIN **FASEB J.** 2011 in press
- 2) Suzuki H, Lee K, **Matsuoka M***. TDP-43-induced death is associated with altered regulation of BIM and BCL-XL and attenuated by caspase-mediated TDP-43 cleavage. **J Biol Chem.** 2011 Feb 21. [Epub ahead of print]
- 3) **Matsuoka M***, Humanin Signal for Alzheimer's Disease **J Alzheimers Dis.** 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]
- 4) **Matsuoka M***, Hashimoto Y. Humanin and the receptors for humanin. **Mol Neurobiol.** 41:22-28
- 5) Moretti E, Giannerini V, Rossini L, **Matsuoka M***, Trabalzini L, Collodel G. Immunolocalization of humanin in human sperm and testis. **Fertil Steril.** Jun 8. [Epub ahead of print]

- 6) Tachi N, Hashimoto Y, Nawa M, **Matsuoka M***. TAG-1 is an inhibitor of TGFbeta2-induced neuronal death via amyloid beta precursor protein. **Biochem Biophys Res Commun.** 394:119-125.
- 7) Noguchi A, Nawa M, Aiso S, Okamoto K, **Matsuoka M***. Transforming growth factor beta2 level is elevated in neurons of Alzheimer's disease brain. **Int J. Neurosci.** 120:168-175
- 8) **Matsuoka M***. Colivelin—drug therapy for patients with Alzheimer's disease. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 135: 263.
- 9) Hara I, **Matsuoka M***. Practical pharmacology training method for undergraduate medical students using a pharmacokinetic simulation model. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 136:155-159.
- 10) Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, Nishimoto I, **Matsuoka M***. Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor alfa/WSX-1/gp130. **Mol. Biol. Cell** 20:2864-2873.
- 11) Hashimoto Y, Kurita M, **Matsuoka M***. Identification of soluble WSX-1 not as a dominant-negative but as an alternative functional subunit of a receptor for an anti-Alzheimer's disease rescue factor Humanin. **Biochem Biophys Res Commun.** 389:95-99
- 12) Suzuki H, Kanekura K, Levine T, Kohno K, Olkkonen V, Aiso S, **Matsuoka M***. ALS-linked P56S-VAPB mutant predisposes motor neurons to ER stress-induced death by inducing detergent-insoluble aggregation of wild-type VAPB **J Neurochem.** 108:973-998
- 13) Chiba T, Yamada M, Sasabe J, Terashita K, Shimoda M, **Matsuoka M***, Aiso S. Amyloid-beta causes memory impairment by disturbing the JAK2/STAT3 axis in hippocampal neurons. **Mol Psychiatry.** 14:206-222
- 14) **Matsuoka M***. HUMANIN; A Defender against Alzheimer's disease. *Recent Patents in CNS Drug Discov.* 4:37-42
- 15) Kanekura K, Suzuki H, Aiso S, **Matsuoka M***. ER Stress and Unfolded Protein Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Mol Neurobiol.** 39:81-89.
- 16) Torii K, Nishizawa K, Kawasaki A, Yamashita Y, **Matsuoka M***. Anti-Apoptotic Action of Wnt5a in Dermal Fibroblasts Is Mediated by the PKA Signaling Pathway **Cell Signal.** 20:1256-1266
- 17) Nawa M, Kanekura K, Hashimoto Y, Aiso S, **Matsuoka M***. A novel Akt/PKB-interacting protein promotes cell adhesion and inhibits familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1-induced neuronal death via inhibition of PP2A-mediated dephosphorylation of Akt/PKB. **Cell Signal.** 20:493-505
- 18) Yamada M, Chiba T, Sasabe J, Terashita K, Aiso S, **Matsuoka M***. Nasal Colivelin Treatment Ameliorates Memory Impairment Related to Alzheimer's Disease. **Neuropsychopharmacology**

33:2020-2032

[学会発表] (計13件)

- 1) Suzuki H, Lee K, **Matsuoka M**. TDP-43-induced death is associated with altered regulation of BIM and BCL-XL and attenuated by caspase-mediated TDP-43 cleavage. **The annual meeting of Society For Neuroscience** 2010, 13-17 Nov San Diego
- 2) Lara Rossini, Hashimoto Y, Kurita M, Marco Gianfriddo, Carla Scali, Renza Roncarati, Davide Franceschini, Giuseppe Pollio, Lorenza Trabalzini, **Matsuoka M**, Georg Christian Terstappen, and Andrea Caricasole VSTM2L is a novel secreted antagonist of the neuroprotective peptide humanin **The annual meeting of Society For Neuroscience** 2009, 13-17 Nov Chicago

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称:カルモジュリン様皮膚たんぱく質を有効成分として含む医薬組成物

発明者:松岡正明

権利者:慶應義塾大学、東京医科大学

種類:特許

番号:特願2010-282509

出願年月日:2010年12月20日

国内外の別:国内外

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ

<http://www.tokyo-med.ac.jp/pharmacol/top.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松岡正明 (MASAAKI MATSUOKA)

東京医科大学主任教授

研究者番号:70222297

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者なし