

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28日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390477

研究課題名（和文）口腔癌における小胞体ストレスシグナルの役割解明と新規治療標的の探索

研究課題名（英文）Role of ER stress response in the oral cancer

研究代表者

西頭英起 (Hideki Nishitoh)

東京大学・大学院薬学系研究科・特任研究員

研究者番号：00332627

研究成果の概要（和文）：がん細胞においては、小胞体ストレス誘導性アポトーシスが抑制され、逆に小胞体ストレス応答を介した生存・増殖シグナルが増強されていることが予想される。本研究では、口腔がんにおける小胞体ストレス応答ならびに小胞体ストレス誘導性アポトーシスの役割を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：It is hypothesized that endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis may be inhibited in cancer cells and endoplasmic reticulum stress response may be enhanced to induce the cancer cell survival. In this project, we identifies the role of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and endoplasmic reticulum stress response in the oral cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2011年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
総計	13,200,000	3,960,000	17,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯科・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：実験腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

小胞体ストレスは、小胞体内腔に構造異常不良タンパク質を蓄積させるストレスで、小胞体ストレス応答（UPR:Unfolded protein response）を誘導する。近年、我々の研究を中心として（Nishitoh Genes Dev. 2008; Nishitoh J. Neurochem. 2006; Kadowaki Cell Death Differ. 2005; Nishitoh Genes Dev. 2002）、小胞体ストレスが糖尿病、虚血性疾患、神経変性疾患などのコンフォメーション病の分子メカニズムに関与することが報告され、創薬標的として特に注目され、UPR 制御メカニズムや小胞体ストレス誘導

性アポトーシス制御メカニズムに関する研究が広がっている。癌治療に関しては、多発性骨髄腫治療薬として認可されているプロテアソーム阻害剤の一種ボルテゾミブ(商品名 VELCADE; 詳細な作用機序は不明)が、in vitro 実験から小胞体ストレスを介したアポトーシスを誘導することが示されている。従って、小胞体ストレスを標的とした癌治療の可能性は極めて高いといえる。小胞体ストレスと口腔癌については、口腔領域で特徴的な固形癌で見られるグルコース飢餓や低酸素状態は小胞体ストレス誘導につながり、臨床的にも癌組織における小胞体ストレスマ

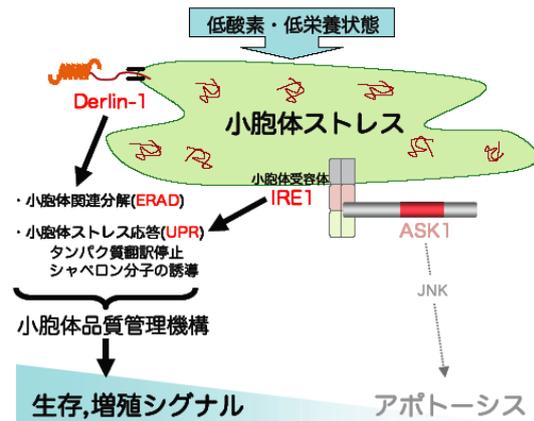
カーの誘導が観察されている。さらに、顎口腔癌の特徴である顎骨浸潤の際にみられる局所の現象として、TNF・MMPなどの様々な炎症性サイトカインや分泌タンパク質の産生亢進が見られ、これらの産生に際して、細胞は小胞体のタンパク質産生能力を高めるために、積極的にUPR経路を活性化させる必要がある。このように、癌細胞は自ら生存・増殖するため、また周辺組織へと侵襲していくために、積極的に小胞体ストレス応答を活用していることが予想される。しかし、これまで口腔癌研究において、小胞体ストレスの観点からのアプローチはほとんどなされておらず、今後、口腔癌克服に向けた新たな創薬標的を見いだすために、当該領域は極めて重要な研究対象である。

蓄積した小胞体不良タンパク質は、小胞体膜受容体を介してUPRを活性化し、小胞体シャペロンの発現誘導によりリフォールディングされるか、小胞体関連分解(ERAD:ER-associated degradation)により小胞体内腔から除去される(図1左側)。しかし、細胞にある種のストレスがかかるとこれらの小胞体品質管理機構が破綻し、不良タンパク質が蓄積し過度な小胞体ストレスとなる。この強い小胞体ストレスに対抗できなくなった細胞は自らを排除するため、小胞体ストレス誘導性アポトーシスシグナルが活性化される(図1右側)。

本研究が対象とする癌細胞においては、小胞体ストレス誘導性アポトーシスが抑制され、逆にUPRを介した生存・増殖シグナルが増強されていることが予想される(図1)。我々は、これまでの研究により、この小胞体ストレス誘導性アポトーシスシグナルの実行因子としてASK1を同定し(Nishitoh Genes Dev. 2002)、詳細な機能解析を行ってきた。すなわち、ASK1はJNK/p38経路を特異的に活性化するストレス応答性MAPキナーゼの一つであり、その抑制因子としてTrx(Saitoh EMBO J. 1998)、PP5(Morita EMBO J. 2001)、活性化因子としてDaxx(Chang Science 1998)、TRAF2(Nishitoh Mol. Cell 1998)などを同定してきた。さらに、ASK1ノックアウトマウスを作製し、小胞体ストレス誘導性アポトーシスにASK1が必要であることを明らかにした(Nishitoh Nat. Cell Biol. in revision; Nishitoh Genes Dev. 2002; Tobiume EMBO Rep. 2001)。一方、UPRの一つERADのメカニズムとその破綻による細胞死分子機構についても明らかにしている(特許申請中; Nishitoh J. Neurochem. 2006; Nishitoh Nat. Cell Biol. in revision)。このような小胞体ストレスによる細胞の生と死に関する研究成果を踏まえ、本研究では口腔癌における小胞体ストレスシグナルの関与を明らかに

し、これまでにない新規創薬標的に迫る。

<図1: 癌細胞における小胞体ストレスシグナルの仮説>



2. 研究の目的

口腔癌を含む癌研究領域において、小胞体ストレスシグナルの重要性については未だ詳細な研究がなされていない。そこでまず、本研究前期において、我々が既に作製に成功している小胞体ストレスマーカー(小胞体受容体IRE1や小胞体シャペロンBiP)に対する特異的抗体を用いて、口腔癌培養細胞におけるUPRの関与、転移能・悪性度と小胞体ストレスシグナルの関係を検討する。中期では、小胞体品質管理機構や小胞体ストレス誘導性アポトーシスにおける癌細胞と正常細胞の差異を明らかにすることにより、小胞体ストレスの観点から見た癌細胞の特徴を見いだす。さらに後期では、小胞体受容体IRE1、小胞体品質管理に関わる分子Derlin-1およびアポトーシス実行因子ASK1の癌病態進行・転移における関与を、ノックアウトマウス・阻害剤を用いて検討する。これらのin vitro・in vivo解析により、小胞体ストレスを介した細胞の生と死のシグナルにおける口腔癌治療の標的を明らかにし、癌疾患克服のための応用研究に向けた研究基盤を確立することを試みた。

3. 研究の方法

<平成20年度>

1: 口腔癌における小胞体ストレス関与に関する検討

近年、小胞体ストレスは様々なコンフォメーション病との関与が明らかになっている。一方、癌疾患との関係については、癌特異的な小胞体ストレスシグナルは存在するのか?、存在するとすれば何故正常細胞が癌化によりそのような特性を獲得したのか?、果たして小胞体ストレスシグナルを標的とした癌治療は可能なのか?など、まだまだ解明すべき点は多く残されている。特に口腔癌領域において、小胞体ストレスとの関係を示す報告はほとんど無い。そこで、まず初年度においては、「口腔癌と小胞体ストレスは関

係があるのか？」という点に絞って、小胞体ストレス応答(UPR)依存的な増殖シグナルと小胞体ストレス誘導性アポトーシスの両極面からのアプローチとして、以下の検討を行う。

・癌細胞における小胞体ストレスマーカーの検討：我々はこれまでの研究により、小胞体ストレスシグナルをモニターする手段として、小胞体受容体 IRE1・PERK の活性化抗体、その下流で発現誘導される小胞体シャペロン BiP や転写因子 CHOP の抗体、小胞体ストレス特異的に起こる mRNA スプライシングを検出するプローブ、ERAD の機能低下による小胞体不良タンパク質の蓄積を検出する蛍光プローブ、アポトーシス実行因子 ASK1-JNK 経路の活性化抗体の開発に成功している。一方評価対象側としては、20 種類以上の口腔扁平上皮癌、唾液腺癌、骨髄腫などの培養細胞を有している。上記の抗体・検出プローブを用いて、これらの細胞群および正常細胞が、低酸素・低栄養状態に対してどのような小胞体ストレスシグナルを誘導するかを詳細に検討する。

・マウス癌組織における小胞体ストレスマーカーの検討：上記培養細胞を用いて得られる結果を *in vivo* で評価するため、各種癌細胞群をヌードマウス皮下に移植して形成される癌組織と正常組織を比較して、各種抗体を用いて病理組織学的検討を行う。

<平成 21 年度>

2：癌細胞における小胞体ストレス特異的増殖シグナルの同定

膵β細胞や抗原産生細胞と同様、癌細胞は多くの分泌タンパク質を産生するため、独自の小胞体品質管理機構によって小胞体機能を高く維持するとともに、低酸素・低栄養状態での増殖を可能にするため UPR を介した増殖シグナルが発信されていると考えられる。従って、このような癌細胞を排除するためには小胞体品質管理機構を破綻させ増殖シグナルを抑制することが一つの治療戦略となる。そこで、癌細胞特異的な UPR をとらえることを 21 年度課題とした。

・UPR による発現誘導に関する検討：全ての細胞は、小胞体ストレスに反応して UPR を活性化し、小胞体品質管理に関わる様々な分子を転写誘導する。しかし、それらは全ての細胞間で同じではなく、例えば膵β細胞などの分泌系細胞ではリフォールディングに関わる分子を、また神経細胞などでは ERAD 関連分子を積極的に誘導するなど、その応答も異なる。そこで、癌細胞特異的に小胞体ストレス依存的に発現誘導される分子を同定するため、正常細胞と癌細胞において、IRE1 や PERK などの小胞体受容体をノックダウンさせ、DNA アレイにより小胞体ストレス依存的発現誘導分子を探索した。

・UPR によるタンパク質修飾に関する検討：UPR は遺伝子発現だけでなく、小胞体受容体 IRE1 や PERK などによるリン酸化、小胞体膜ユビキチン化酵素によるユビキチン化、プロテアーゼによる切断など、様々な細胞内イベントによっても制御されている。そこで、二次元電気泳動法を用いて、小胞体ストレス依存的かつ癌細胞特異的なタンパク質修飾を検討した。

<平成 22 年度>

3：癌細胞における小胞体ストレス特異的アポトーシスシグナルの同定

神経細胞や心筋細胞など多くの細胞では、虚血・低栄養刺激によって、速やかに小胞体ストレス誘導性細胞死が誘導される。一方で、一部の細胞は何らかのメカニズムによって小胞体ストレス依存的細胞死のシグナルから回避し生存し続けることが可能である。近年、癌細胞の分子メカニズムとして、アポトーシスの抑制機構が報告されていることから、癌細胞特異的な小胞体ストレス誘導性アポトーシス回避機構が存在すると予想される。一方、我々はこれまでの研究により、小胞体ストレス誘導性アポトーシスに、受容体 IRE1 の活性化とその下流での ASK1 活性化が必要であることを、ノックアウトマウスを用いて示している。そこで、癌細胞における小胞体ストレス IRE1-ASK1 経路の関与を検討した。

・アポトーシス実行因子活性化による癌治療の可能性の検討：これまでの ASK1 活性制御機構に関する研究成果をもとに、小胞体ストレス誘導性 ASK1 活性化による、癌細胞のアポトーシス誘導および浸潤抑制を目指す。具体的には、抑制因子(Trx・PP5)の結合阻害による ASK1 活性化、ウイルスを用いて ASK1 活性化因子の遺伝子導入による癌細胞でのアポトーシス誘導などを目指す。

・IRE1 による細胞死シグナル伝達様式に関する検討：過度な小胞体ストレスは、IRE1-ASK1 複合体形成を誘導し細胞死シグナルを発信する。しかし、小胞体ストレス受容体 IRE1 が細胞を生存させるための UPR シグナルと、アポトーシスシグナルを同時に発信しているのか、あるいは小胞体ストレスの質的、量的な差異によって違ったシグナルが伝達されるのかについては不明である(図 3)。そこで、IRE1 の詳細な一次構造学的解析により、生と死のシグナルふり分けの機構を解明するとともに、癌細胞と正常細胞の比較により IRE1 活性化の質的差異について検討した。

・抗癌剤ボルテゾミブ作用機序に関する検討：最近、幾つかの抗癌剤が小胞体ストレスを誘導することが報告された。しかし、このような作用が抗癌剤としての本来の作用機序なのか、サイドエフェクトなのかは不明で

ある。多発性骨髄腫の治療薬ボルテゾミブ (商品名 VELCADE) が小胞体ストレス誘導性アポトーシスを誘導することが明らかになり、抗癌剤標的としての小胞体ストレスシグナルが注目されているものの、この薬剤の作用機序、分子標的は不明である。そこで、小胞体ストレスシグナルを癌治療標的として確立するためのプロトタイプとしてボルテゾミブ作用機序を生化学的に解明する。また、口腔癌に対する適応を視野に入れ、扁平上皮癌・腺癌移植マウスへの投与により、その効果を評価した。

<平成 23 年度>

4:小胞体ストレスシグナルに関する in vivo 解析

・発癌・口腔癌転移と小胞体ストレス誘導性増殖シグナルに関する検討:上記のとおり、IRE1 は UPR を活性化するとともに ASK1 活性化を介してアポトーシスを誘導することから(図 3)、その IRE1 ノックアウトマウスは生と死のいずれに関与しているのかが不明瞭となる。そこで、IRE1 の UPR 活性だけを抑制するために、そのリボヌクレアーゼ活性領域に変異を加えた IRE1mut のノックインマウスを用いて、発癌および口腔癌転移・浸潤実験により UPR の関与を検討した。

・発癌・口腔癌転移と小胞体品質管理機構に関する検討:小胞体ストレス依存的増殖シグナルには、ERAD を介した小胞体品質管理機構が不可欠である。そこで、現在作製している Derlin-1(ERAD 必須分子;図 1)ノックアウトマウスと、Derlin-1 活性阻害剤を用いて、in vivo での評価を行い、新たな創薬に向けた研究基盤の確立を目指した。

・発癌・口腔癌転移と小胞体ストレス誘導性アポトーシスシグナルに関する検討:ASK1 を介したアポトーシスシグナルの抑制は癌細胞増殖のメカニズムの一つと予想されるが、癌細胞転移・浸潤の観点からは、宿主側ではむしろアポトーシスがポジティブに作用していることも予想される。そこで、我々が既に作製・解析している ASK1 ノックアウトマウスに、扁平上皮癌、腺癌を移植する実験により、口腔癌転移・浸潤への影響を評価した。

4. 研究成果

これまで、がん細胞と小胞体ストレスの関係については幾つかの報告がなされているが、口腔がんにおけるその役割については、全く研究されていなかった。今回の研究により、口腔がん細胞において、実際に小胞体ストレスが惹起されていることを明らかにした。その一方で、小胞体ストレスを誘導するタンパク質分解阻害剤「ボルテゾミブ」は、がん細胞に非常に強い小胞体ストレスを誘導し、アポトーシスを惹起することを明らか

にした。

その他の結果を併せて、口腔がんは比較的マイルドな小胞体ストレスを誘導することで、細胞の生存に働いていること、さらに、薬剤による強度な小胞体ストレスが抗がん剤として有用であることが示唆された。

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 11 件)

1 Shimizu Y., Naguro I., Nishitoh H., Ichijo H.: ER stress-induced cell death and inflammatory signaling: a therapeutic insight into intractable diseases. *Endoplasmic Reticulum Stress and Human Disease* (in press)

2 Fujisawa T., Homma K., Yamaguchi N., Kadowaki H., Tsuburaya N., Naguro I., Matsuzawa A., Takeda K., Takahashi Y., Goto J., Tsuji S., Nishitoh H., Ichijo H.: A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Ann. Neurol.* (in press)

3 Sato T., Sako Y., Sho M., Momohara M., Suico M.A., Shuto T., Nishitoh H., Okiyoneda T., Kokame K., Kaneko M., Taura M., Miyata M., Chosa K., Koga T., Morino-Koga S., Wada I., Kai H.: STT3B-dependent posttranslational N-glycosylation as a surveillance system for secretory protein. *Mol. Cell* (in press)

4 Nishitoh H.: CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response. *J. Biochem.* 151, 217-219 (2012)

5 Takeda K., Naguro I., Nishitoh H., Matsuzawa A., Ichijo H.: Apoptosis signaling kinases: from stress response to health outcomes. *Antioxid Redox Signal* 15, 719-761 (2011)

6 Maruyama T., Kadowaki H., Okamoto N., Nagai A., Naguro I., Matsuzawa A., Shibuya H., Tanaka K., Murata S., Takeda K., Nishitoh H., Ichijo H.: CHIP-dependent termination of MEKK2 regulates temporal ERK activation required for proper hyperosmotic response. *EMBO J.* 29, 2501-2514 (2010)

7 Nishitoh H., Kadowaki H., Takeda K., Ichijo H.: ER quality control, ER stress-induced apoptosis and neurodegenerative diseases. *Protein Misfolding Disorders: A Trip into the ER*, 94-102 (2009)

- 8 Nagai A., Kadowaki H., Maruyama T., Takeda K., Nishitoh H., Ichijo H.: USP14 inhibits ER-associated degradation via interaction with IRE1alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379, 995-1000 (2009)
- 9 Iriyama T., Takeda K., Nakamura H., Morimoto Y., Kuroiwa T., Mizukami J., Umeda T., Noguchi T., Naguro I., Nishitoh H., Saegusa K., Tobiume K., Homma T., Shimada Y., Tsuda H., Aiko S., Imoto I., Inazawa J., Chida K., Kamei Y., Kozuma S., Taketani Y., Matsuzawa A., Ichijo H.: ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J.* 28, 843-853 (2009)
- 10 Homma K., Katagiri K., Nishitoh H., Ichijo H.: Targeting ASK1 in ER stress-related Neurodegenerative Diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* 13, 653-664 (2009)
- 11 Nishitoh H., Kadowaki H., Nagai A., Maruyama T., Yokota T., Fukutomi H., Noguchi T., Matsuzawa A., Takeda K., Ichijo H.: ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. *Genes Dev.* 22, 1451-1464 (2008)

[学会発表] (計33件)

- 1 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスの役割. 日本薬学会第131年会 (2012.3.28-31.札幌)
- 2 藤澤貴央, 西頭英起, 一條秀憲. ALSにおける変異型 SOD1 に共通する毒性発揮機構. 科研費新学術「シナプス病態」夏のワークショップ (2011.8.21-23 神戸)
- 3 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスの役割. 第20回日本 Cell Death 学会学術集会 (2011.7.29-30 東京)
- 4 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスの役割. 日本薬学会第131年会, (2011.3.31 静岡)
- 5 西頭英起. SOD1 構造変化を介した小胞体ストレス応答の生理的・病理的意義. 奈良先端大学院大学 (2011.1.13 奈良)
- 6 Nishitoh H., Ichijo H.: Physiological and pathophysiological roles of ER stress triggered by the interaction of SOD1 with Derlin-1. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会 (2010.12.7-10 神戸)
- 7 西頭英起. ALS における変異型 SOD1 による小胞体ストレス誘導の分子メカニズム. 第5回小胞体ストレス研究会 (2010.10.29 東京)
- 8 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスを介した運動神経細胞死の分子機構. 第19回日本 Cell Death 学会学術集会 (2010.7.31 名古屋)
- 9 西頭英起, 一條秀憲. 小胞体ストレスを介した疾患の分子機構. 第2回シグナルネットワーク研究会 (2010.5.14 大阪)
- 10 西頭英起. 小胞体品質管理機構とその破綻による疾患 -Derlin ファミリーを介した新規小胞体品質管理機構-. 宮崎大学医学部セミナー (2010.4.1 宮崎)
- 11 西頭英起. Derlinファミリーを介した新規小胞体品質管理機構. 科研費特定領域「タンパク質の社会」班会議 (2009.11.12-14 伊賀)
- 12 西頭英起. 小胞体品質管理機構とその破綻による疾患 -Derlin ファミリーを介した新規小胞体品質管理機構-. 京都大学ウイルス研究所医科学セミナー (2009.10.14 京都)
- 13 Nishitoh H.: The molecular mechanism of motor neuron death in ALS. *BioJapan 2009 "World Business Forum"* (2009.10.8-9 横浜)
- 14 西頭英起. Derlinファミリーを介した小胞体品質管理機構. 第4回小胞体ストレス研究会 (2009.9.25 奈良)
- 15 西頭英起, 一條秀憲. MEKK2 活性抑制機構の解明. 第51回歯科基礎医学会学術大会・総会 (2009.9.9-11 新潟)
- 16 西頭英起, 藤澤貴央, 本間謙吾, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレス誘導性神経細胞死の分子機構. 第18回日本アポトーシス研究会学術集会 (2009.8.1-2 長崎)
- 17 西頭英起. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレス誘導性神経細胞死の分子メカニズム. 徳島大学疾患ゲノム研究センター「ゲノム制御学セミナー」 (2009.3.6 徳島)
- 18 西頭英起, 藤澤貴央, 一條秀憲. ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. 東京大学 医薬連携 GCOE 疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点 第1回リトリート・国際シンポジウム (2009.2.28-3.1 千葉)
- 19 西頭英起. Derlin family-mediated novel ER quality control system. 熊本大学 グローバル COE リエゾンラボ研究会 (2009.1.28 熊本)
- 20 藤澤貴央, 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における変異型 SOD1 と Derlin-1 の結合に関する検討. 第31回日本分子生物学会年会第81回日本生化学会大会合同大会 (2008.12.9-12 神戸)
- 21 Nishitoh H., Kadowaki H., Ichijo H.: Derlin family-mediated novel ER quality control system. 第31回日本分子生物学会年

会第 81 回日本生化学会大会合同大会 (2008.12.9-12 神戸)

22 西頭英起. 小胞体品質管理におけるタンパク質分解の新規分子メカニズムの解明. 特定領域班会議「タンパク質の社会」(2008.11.22-27 沖縄)

23 西頭英起. 小胞体品質管理機構の破綻とコンフォメーション病. 第 3 回小胞体ストレス研究会 (2008.10.4 岐阜)

24 西頭英起 一條秀憲. MEK2 活性抑制機構の解明. 第 50 回歯科基礎医学学会学術大会・総会, (2008.9.23-25 有明)

25 西頭英起 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレス誘導性神経細胞死の分子機構. 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2008 (2008.9.23 東京)

26 Nishitoh H.: Physiological and pathophysiological roles of ER stress triggered by the interaction of SOD1 with Derlin-1. MIT (2011.6.17 Boston USA)

27 Nishitoh H., Yamaguchi N., Fujisawa T., Homma K., Ichijo H.: Physiological and pathophysiological roles of ER stress triggered by the interaction of SOD1 with Derlin-1. FASEB Summer Research Conference, From Unfolded Proteins in the Endoplasmic Reticulum to Disease (2011.6.12-17 Vermont USA)

28 Nishitoh H., Ichijo H.: Pathophysiological roles of the interaction between SOD1 and Derlin-1 in ALS. The 3rd International Symposium on Protein Community (2010.10.13-16 Nara)

29 Nishitoh H.: The role of ER stress triggered by the SOD1-Derlin-1 interaction in neurodegenerative diseases. The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine (Cell Stress Society International) (2009.10.6-9 Sapporo)

30 Nishitoh H., Fujisawa T., Homma K., Kadowaki H., Ichijo H.: ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. FASEB Summer Research Conference, From Unfolded Proteins in the Endoplasmic Reticulum to Disease (2009.6.7-12 Vermont USA)

31 Nishitoh H.: Molecular mechanism of mutant SOD1-induced motor neuron death in familial ALS. International Conference "Protein Folding and Neurodegenerative Disease" (2009.4.6-7 Kyoto)

〔図書〕(計 10 件)

1 山口奈美子, 西頭英起. キーワードで理解するシグナル伝達イラストマップ改訂版 タンパク質の品質管理. 実験医学 (in

press)

2 圓谷奈保美, 本間謙吾, 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における亜鉛と小胞体ストレスの役割. Biomedical Research on Trace Elements 23 (2012)

3 西頭英起. ALS における変異型 SOD1 による小胞体ストレス誘導の分子メカニズム. Pharma Media 29, 83-91 (2011)

4 渡辺毅, 一條秀憲, 西頭英起. 神経変性疾患と小胞体ストレス. Bio Clinica 26, 612-615 (2011)

5 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスを介した運動神経細胞死. 蛋白質 核酸 酵素 54, 237-244 (2009)

6 門脇寿枝, 西頭英起. 「キーワード: 蛋白質の一生」アポトーシス. 蛋白質 核酸 酵素 53, 904-905 (2008)

7 西頭英起, 一條秀憲. 「分子シャペロン」小胞体ストレスとアポトーシス. 分子細胞治療 7, 329-336 (2008)

8 西頭英起, 一條秀憲. 筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレスを介した運動神経細胞死の分子メカニズム. 実験医学 26, 2229-2232 (2008)

9 武田弘資, 西頭英起, 一條秀憲. 「シグナル伝達 2008-'09」MAP キナーゼ経路を介したストレス応答と疾患. 実験医学 26, 2334-2340 (2008)

10 丸山剛, 西頭英起, 一條秀憲. 「細胞のタンパク質品質管理機構と心血管疾患」小胞体ストレス誘導性アポトーシスの分子メカニズム. 血管医学 9, 331-336 (2008)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断のための抗体

発明者: 西頭英起、一條秀憲

権利者: 東京大学

番号: PCT/JP2011/61069

出願年月日: 2011 年 5 月 13 日

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西頭英起 (Hideki Nishitoh)

東京大学・大学院薬学系研究科・特任研究員

研究者番号: 00332627