

## 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 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390049

研究課題名（和文） ケミカルシャペロンを活用した難治性神経疾患の新規治療戦略の構築

研究課題名（英文） Development of therapeutic strategy for intractable neuropsychiatric disease using chemical chaperones

研究代表者

酒井 規雄（SAKAI NORIO）

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：70263407

研究成果の概要（和文）：

① コンゴレッドは脊髄小脳変性症 14 型（SCA14）の原因となる変異  $\gamma$ PKC の凝集体形成を抑制し、変異  $\gamma$ PKC の細胞毒性を減少させることを明らかにした。② 30% のタンパク質の分解に関与するシャペロン介在性オートファジー（CMA）の活性を評価する新たな蛍光プローブを開発し、SCA14 においては CMA が抑制されることを明らかにした。③ ケミカルシャペロンの 4-phenylbutylate（4-PBA）がセロトニントランスポーター（SERT）のセロトニン取り込み活性を上昇させることを明らかにした。その機序として、4-PBA がシャペロン効果を発揮し SERT の膜輸送を促進することが考えられた。

研究成果の概要（英文）：

① Congo red inhibited the aggregate formation of mutant  $\gamma$ PKC, which caused spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14), thereby, the cytotoxicity of SCA14 mutant  $\gamma$ PKC was reduced. ② It is believed that 30 % of proteins are degraded by the chaperone-mediated autophagy (CMA). We developed the fluorescent-based probe, HaloTag-fused GAPDH, which can evaluate the cellular activity of CMA in single cell level. Using this probe, we demonstrated that CMA is inhibited in cells expressing SCA14 mutant  $\gamma$ PKC. ③ We revealed that 4-phenylbutylate (4-PBA), a chemical chaperone, increased the serotonin uptake activity of serotonin transporter (SERT) probably by accelerating SERT membrane trafficking.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2011 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2012 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

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：ケミカルシャペロン シャペロン介在性オートファジー、セロトニントランスポーター、 $\gamma$ PKC

1. 研究開始当初の背景  
神経変性疾患に関する研究と背景

様々な神経変性疾患の共通の分子機序として、ミスフォールドタンパク質の蓄積と

オリゴマー形成、それに続く凝集体形成があげられる。神経変性疾患は、ミスフォールディング病の代表と言える。申請者らは、遺伝性脊髄小脳失調症（SCA）14型（SCA14）の原因タンパク質である変異 $\gamma$ PKCに注目し、変異 $\gamma$ PKCは神経細胞、特にSCA14で細胞死を起こす小脳プルキンエ細胞において凝集体を形成し、細胞死を促進することがわかった。また、SCA14変異 $\gamma$ PKCの凝集体形成を抑制するトレハロースが細胞死を抑制することも明らかにした、このことから、変異 $\gamma$ PKCを用いて、神経変性疾患に有効な薬物を検索可能なことを着想した。

#### 虚血性脳疾患に関する研究と背景

虚血時にはタンパク質のミスフォールディングが誘発され、熱ショックタンパクをはじめとする分子シャペロンの発現が誘導される。ケミカルシャペロンが虚血により引き起こされる神経障害の改善に効果があると予想した。

#### 感情障害に関する研究と背景

気分障害（うつ病）の鍵を握る分子、セロトニントランスポーター(SERT)は、抗うつ薬の作用点である。SERTは、細胞膜を12回貫通する複雑な構造を持ち、ミスフォールドされやすいタンパクと考えられる。ケミカルシャペロンがSERTの膜輸送を活性化し、細胞膜に発現するSERT増加させれば、セロトニン神経伝達が活性化し、抗うつ作用が期待できると考えた。

## 2. 研究の目的

- ・本研究課題の対象となる難治性神経疾患は①神経変性疾患②虚血性脳疾患③気分障害の3疾患である。
- ・これらの疾患の共通の発症機構には、タンパク質の折りたたみ異常（ミスフォールディング）が関わっている。
- ・正常細胞では分子シャペロンがミスフォールディングを修復しているが、一方、細胞内に取り込まれ、タンパク質の折りたたみを助け、ミスフォールディングを修復する低分子化合物は、ケミカルシャペロンと総称される。ケミカルシャペロンの4-PBは、嚢胞性線維症、2型糖尿病治療薬としての臨床応用が検討されている。
- ・本研究課題では、①このケミカルシャペロンの大規模検索につながるスクリーニング法を開発することと②ケミカルシャペロンを活用した難治性神経疾患の新規治療戦略を構築すること が研究目

的となる。研究成果は高齢化社会、自殺の増加といった、現在の日本が抱える医療福祉問題の解決に寄与することにある。

## 3. 研究の方法

### 1. コンゴレッドのSCA14変異 $\gamma$ PKCの細胞毒性に対する影響

変異 $\gamma$ PKC発現アデノウイルスベクターを作製し、各種細胞に発現させ、変異 $\gamma$ PKCの凝集体形成、変異 $\gamma$ PKCの細胞内での流動性をFLAP解析で検討した。さらにプルキンエ細胞の樹状突起形成に対するコンゴレッドの影響を検討した。

### 2. 蛍光標識プローブを用いた1細胞レベルでのCMA活性の評価方法の開発。

CMAの基質であるGlyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)にHaloTagを融合したタンパク質(GAPDH-HT)を発現するアデノウイルスベクターを作製し、各種細胞に発現させた。CMAの活性の評価は、GAPDH-HTを蛍光標識HTリガンドで可視化させ、リソソームに集積するGAPDH-HTのドット数、集積細胞数を計測することで評価した。

### 3. SERTのセロトニン取り込み活性に対するケミカルシャペロン4-PBAの効果

SERTを発現させたCOS-7細胞の単位タンパク当たりのセロトニン取り込み量をSERT取り込み活性として計測し、4-PBAの影響を検討した。また、SERTの膜輸送はSERTのwestern blotting解析により行った。

## 4. 研究成果

### 1. コンゴレッドのSCA14変異 $\gamma$ PKCの細胞毒性に対する影響

- ①コンゴレッドは、リコンビナントの変異 $\gamma$ PKCに対して直接オリゴマー形成を抑制した。
- ②SH-SY 5Y細胞に発現させた変異 $\gamma$ PKCに対してコンゴレッドは有意に変異 $\gamma$ PKCの凝集体形成を抑制した
- ③コンゴレッドは、初代培養プルキンエ細胞に発現させた変異 $\gamma$ PKCの凝集体形成を抑制した。
- ④さらに、コンゴレッドは、初代培養プルキンエ細胞に発現させた変異 $\gamma$ PKCの流動性を増加させた、このことは、コンゴレッドが変異 $\gamma$ PKCのオリゴマー形成を抑制していると考えられた。
- ⑤ さらにコンゴレッドは変異 $\gamma$ PKCによる初代培養プルキンエ細胞の樹状突起発達障害を改善させた。(図1)

図 1

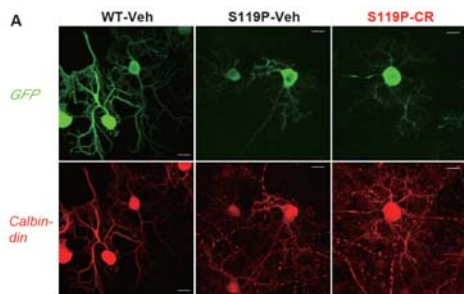


図 1 説明 小脳プルキンエ細胞に S119P 変異  $\gamma$  PKC を発現させたところ、樹状突起の発達不全が見られた (中段)。これは、コンゴレッド 1 週間処置により改善が見られた (右段)。

⑤最後にコンゴレッドは、変異  $\gamma$  PKC による初代培養プルキンエ細胞のアポトーシスを抑制した。

これらの結果から、コンゴレッド、あるいはその派生体は SCA14 の治療薬として、ひいては神経変性疾患の治療薬として有用であると考えられた。

## 2. 蛍光標識プローブを用いた 1 細胞レベルでの CMA 活性の評価方法の開発。

① HaloTag を融合した CMA 基質 GAPDH-HT を HeLa 細胞に発現させ、これら GAPDH-HT を蛍光物質で標識した HT リガンドで蛍光ラベルし、その動態を経時観察した。発現 21 時間後に GAPDH-HT はドット状に集積しそれらはリソソームのマーカであるリソトラッカーや CMA に必須のタンパクである LAMP2A と共局在した(図 2)。

図 2

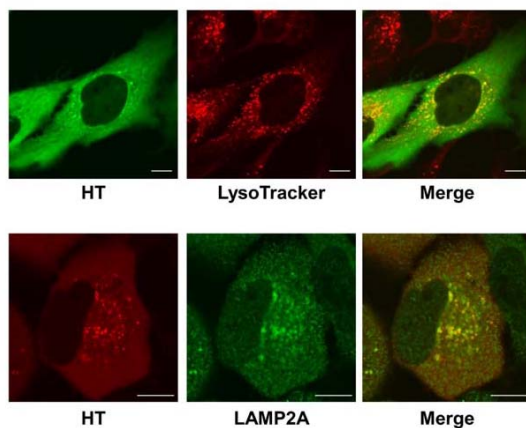


図 2 説明

GAPDH-HT を HeLa 細胞に発現させて 21 時間後の蛍光顕微鏡画像、オレゴングリー

ンで緑色ラベルされた GAPDH-HT はドット状に集積し、それらはリソソームのマーカであるリソトラッカーと共局在した (上段)。TMR で赤色にラベルされた GAPDH-HT はリソソームに局在し CMA に必須のタンパクである LAMP2A と共局在した (下段)。

② 小脳プルキンエ細胞に GAPDH-HT を発現させた際も①と同様の結果が得られた。

③ LAMP2A を siRNA でノックダウンさせると GAPDH-HT の集積は減少した。

④ CMA を増大させる処置 (血清除去、過酸化水素処置、MPA 処置) をしたところ、GAPDH-HT の集積は増加した

⑤ CMA を抑制する薬物 (SB202190 サイクロヘキサマイド) を処置したところ、GAPDH-HT の集積は減少した。

⑥ 初代培養プルキンエ細胞に変異  $\gamma$  PKC を発現させたところ、GAPDH-HT の集積は減少し、特に過酸化水素処置による GAPDH-HT の集積増加がみられなかった。このことから変異  $\gamma$  PKC の発現は CMA を減少させたと考えられる。

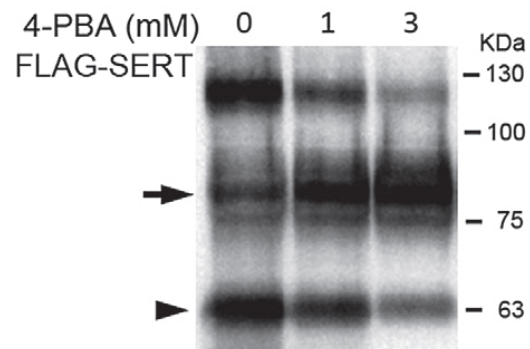
これらの結果から、GAPDH-HT の集積を評価することにより、1 細胞レベルの CMA 活性を評価する方法が確立されたと考えた。さらに SCA14 の原因となる変異  $\gamma$  PKC はプルキンエ細胞において CMA 活性を低下させることがわかった。

## 3. SERT のセロトニン取り込み活性に対するケミカルシャペロン 4-PBA の効果

① SERT を発現させた COS-7 細胞にトリチウムセロトニンを取り込ませて SERT の取り込み活性を計測した。4-PBA を 24 時間処置したところ、4-PBA は濃度依存的に SERT 取り込み活性を上昇させた。

② SERT のタンパク発現を western blotting で解析したところ、4-PBA は SERT の不完全糖鎖修飾体を減少させ、完全糖鎖修飾体を増加させた (図 3)

図 3



### 図3 説明

FLAG-SERT 発現 COS-7 細胞を western blotting に供した。4-PBA の処置により細胞膜に発現する完全糖鎖修飾型 SERT (矢印)が増加し、小胞体に存在する不完全糖鎖修飾型 SERT(矢頭)が減少した。

③ 4-PBA は、SERT や SERT C 末端欠損変異体を発現することにより誘発される ER ストレスを軽減し、シャペロン効果を発揮することがわかった。

④ 4-PBA は、SERT C 末端欠損変異体の取り込みも増加させた。

⑤ 4-PBA は、SERT の膜発現を増加させた。

これらの結果から、ケミカルシャペロン 4-PBA はそのシャペロン効果を発揮することにより、SERT の膜輸送を促進させ、その膜発現を増加させることにより、SERT のセロトニン取り込み活性を上昇させたことがわかった。

#### 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 15 件)

1. Seki, T., Gong, J., Williams, A. J., Sakai, N., Todi, S. V. and Paulson, H. L. JsdD1, a membrane-targeted deubiquitinating enzyme, is activated by ubiquitination and regulates membrane dynamics, cell motility and endocytosis. *J. Biol. Chem.* (2013) 印刷中 査読有.
2. Fujiwara, M., Yamamoto, H., Miyagi, T., Seki, T., Tanaka, S., Hide, I. and Sakai, N. Effects of the chemical chaperone 4-phenylbutylate on the function of the serotonin transporter (SERT) expressed in COS-7 cells. *J. Pharmacol. Sci.* (2013) 印刷中 査読有
3. Yamamoto, H., Tanaka S., Tanaka, A., Hide, I., Seki, T. and Sakai, N. Long-term exposure of RN46A cells expressing serotonin transporter (SERT) to a cAMP analog up-regulates SERT activity and is accompanied by neural differentiation of the cells. *J. Pharmacol. Sci.* 121 (2013) 25 -38 査読有
4. Dohi, E., Tanaka, S., Seki, T., Miyagi, T., Hide, I., Takahashi, T., Matsumoto, M. and Sakai, N. Hypoxic stress activates chaperone-mediated autophagy and modulates neuronal cell survival. *Neurochem. Int.* 60 (2012) 431-442 査読有
5. Seki, T., Yoshino, K., Tanaka, S., Dohi, E., Onji, T., Yamamoto, K., Hide, I., Paulson, H.L., Saito, N. and Sakai, N. Establishment of a novel fluorescence-based method to evaluate chaperone-mediated autophagy in a single neuron PLoS ONE 7 (2012) e31232 査読有
6. Sakai, N., Saito, N. and Seki, T. Molecular pathophysiology of neurodegenerative disease caused by  $\gamma$ PKC mutations. *World J. Biol. Psychiatry* 12(S1) (2011) 95-98 査読有
7. Shuvaev, A.N., Horiuchi, H., Seki, T., Hanna, G., Irie, T., Iizuka, A., Sakai, N. and Hirai, H. Mutant PKC $\gamma$  in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells *in vivo*. *J. Neuroscience* 31 (2011) 14324-14334 査読有
8. Seki, T., Adachi, Abe-Seki, N., Shimahara, T., Takahashi, H., Yamamoto, K., Saito, N. and Sakai, N. Elucidation of the molecular mechanism and exploration of novel therapeutics for spinocerebellar ataxia caused by mutant protein kinase C $\gamma$ . *J. Pharmacol. Sci.* 116 (2011) 239-247 査読有
9. Shirai, Y. Morioka, S., Sakuma, M., Yoshino, K., Otsuji, C., Sakai, N., Kashiwagi, K., Chida, K., Shirakawa, R., Horiuchi, H., Nishigori, C., Ueyama, T. and Saito, N. Direct binding of RalA to PKC $\eta$  and its crucial role in morphological change during keratinocytes differentiation. *Mol. Biol. Cell* 22 (2011) 1340-1352 査読有
10. Harada, K., Hide, I., Seki, T., Tanaka, S., Nakata, Y. and Sakai, N. Extracellular ATP differentially modulates Toll-like receptor 4-mediated cell survival and death of microglia. *J. Neurochem.* 116 (2011) 1138-1147 査読有
11. Yanase, Y., Hide, I., Mihara, S., Shirai, Y., Saito, N., Nakata, Y., Hide, M. and Sakai, N. A critical role for conventional protein kinase C in morphological changes of rodent mast cells. *Immunol. Cell Biol.* 89 (2011) 149-159 査読有
12. Seki, T., Takahashi, H., Yamamoto, K., Ogawa, K., Onji, T., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I., Saito, N. and Sakai, N. Congo red, an amyloid-inhibiting compound, alleviates various cellular dysfunction triggered by mutant protein kinase C $\gamma$  that causes spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) by inhibiting oligomerization and aggregation. *J. Pharmacol. Sci.* 114 (2010) 206-216 査読有
13. Seki, T., Abe-Seki, N., Kikawada, T., Takahashi, H., Yamamoto, K., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I., Saito, N. and Sakai, N. The effect of trehalose on the properties of mutant  $\gamma$ PKC, which causes spinocerebellar

- ataxia type 14 (SCA14), in neuronal cell lines and cultured Purkinje cells. *J Biol. Chem.* 285 (2010) 33252-33264 査読有
14. Yamamoto, K., Seki, T., Adachi, N., Takahashi, T. Tanaka, S., Hide, I., Saito, N. and Sakai, N. Mutant protein kinase C gamma that causes spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) is selectively degraded by autophagy. *Genes to Cells* 15 (2010) 425-437 査読有
  15. Toyohira, Y., Ueno, S., Tsutsui, M., Itho, H., Sakai, N., Saito, N., Takahashi, K. and Yanagihara, N. Stimulatory effects of the soy phytoestrogen genistein on noradrenalin transporter and serotonin transporter activity. *Mol. Nutr. and Food Res.* 54 (2010) 516-24. 査読有

[学会発表] (計 38 件)

1. 田中茂 宮城達博 酒井規雄 GPR3 を介した突起伸長に Gbetagannma を介する経路が部分的に関与する。第 86 回日本薬理学会年会 (2013 年 3 月 22 日 福岡)
2. 神垣真由美 秀和泉 関貴弘 酒井規雄 Toll 様受容体 4 活性化により生存するミクログリアは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を自己誘導する。第 86 回日本薬理学会年会 (2013 年 3 月 23 日 福岡)
3. 秀和泉 神垣真由美 関貴弘 酒井規雄 ミクログリアの死細胞貪食における P2Y<sub>2</sub> 受容体の役割 第 122 回薬理学会近畿部会 (2012 年 11 月 16 日 大阪)
4. Yamamoto, H. Tanaka, S. Sakai, N. Long-term exposure of cAMP analogue up-regulates the function of serotonin transporter (SERT) in RN46A cells. *Neuroscience 2012* (Annual meeting of society for neuroscience) (2012 年 10 月 14 日 New Orleans)
5. Tanaka, S. Miyagi, T. Sakai, N. Phosphatidylinositol 3-Kinase and mitogen-activated protein-kinase signaling pathway play a role in the GPR3-mediated neurite outgrowth. *Neuroscience 2012* (Annual meeting of society for neuroscience) (2012 年 10 月 15 日 New Orleans)
6. Tanaka, S., Miyagi, M. Sakai, N. GPR3 protects neurons from apoptosis under the hypoxic condition. 第 55 回日本神経学会 (2012 年 9 月 30 日 神戸)
7. Hide, I. Yanase, Y. Sakai, N. Enhanced survival and phagocytic activity by Toll-like receptor 4 activation in rat microglia. 第 55 回日本神経学会 (2012 年 10 月 1 日 神戸)
8. 田中茂 宮城達博 酒井規雄 GPR3 依存的な神経突起伸長に PI3 キナーゼ、MAP キナーゼの活性化が寄与する。第 35 回日本神経科学大会 (2012 年 9 月 18 日 名古屋)
9. 酒井規雄 宮原岳史 田中茂 神経細胞株 SH-SY 5Y 細胞におけるニコチン誘発性 PKC トランスロケーションの観察 第 16 回活性アミンに関するワークショップ (2012 年 8 月 24 日 札幌)
10. 土肥栄佑 田中茂 酒井規雄 低酸素ストレスにより活性化されるシャペロン介在性オートファジーの細胞保護効果 第 121 回薬理学会近畿部会 (2012 年 6 月 29 日 徳島)
11. 土肥栄佑 田中茂 酒井規雄 シャペロン介在性オートファジーは低酸素ストレスによる神経細胞死に対し保護的に働く。第 85 回日本薬理学会年会 (2012 年 3 月 14 日 京都)
12. 山本光 田中茂 酒井規雄 cAMP アナログの長期処置による RN46A 細胞におけるセロトニントランスポーター機能上昇の分子機序の解析 第 85 回日本薬理学会年会 (2012 年 3 月 15 日 京都)
13. 田中茂 宮城達博 酒井規雄 低酸素環境下における Gs 共役型受容体 GPR3 の神経細胞保護作用 第 85 回日本薬理学会年会 (2012 年 3 月 14 日 京都)
14. 宮城達博 田中茂 酒井規雄 齧歯類脳における恒常的 Gs 活性化受容体 GPR3 の発現と神経細胞内局在 第 85 回日本薬理学会年会 (2012 年 3 月 15 日 京都)
15. 田中茂 酒井規雄 秀和泉 関貴弘 Involvement of GPR3 against apoptotic neuronal cell death during cerebellar development. *Neuroscience meeting* (2011 年 1 月 12 日—16 日 アメリカ合衆国 ワシントン DC)
16. 土肥栄佑 田中茂 関貴弘 秀和泉 酒井規雄 Contribution of chaperone-mediated autophagy to the survival of cells under hypoxic condition. *Neuroscience meeting* (2011 年 1 月 12 日—16 日 アメリカ合衆国 ワシントン DC)
17. 酒井規雄 藤原雅幸 山本光 田中茂 秀和泉 ケミカルシャペロンのセロトニントランスポーター機能に対する影響 第 54 回神経化学学会大会 (2011 年 9 月 27 日 山代温泉 石川)
18. 山本光 田中茂 関貴弘 秀和泉 酒井規雄 cAMP アナログの長期投与は RNA46A 細胞においてセロトニントランスポーターの機能を亢進させる。第 54 回神経化学学会大会 (2011 年 9 月 27 日 山代温泉 石川)
19. 田中茂 宮城達博 土肥栄佑 秀和泉 関貴弘 酒井規雄 Involvement of GPR3 against apoptotic cell death during cerebellar development. 第 34 回日本神経科学会 (2011 年 9 月 14-17 日 横浜)
20. 土肥栄佑 田中茂 秀和泉 関貴弘 酒井規雄 低酸素環境下におけるシャペロン介在性オートファジーの役割 第 34 回日本神経科学会 (2011 年 9 月 14-17 日 横浜)
21. 酒井規雄 藤原雅幸 田中茂 関貴弘 秀和泉 セロトニントランスポーター機能に対するケミカルシャペロン 4-phenylbutylate(4-PBA) の効果 第 119 回

- 薬理学会近畿部会 (2011年 7月8日 ウィンク愛知 名古屋)
22. 土肥栄佑 田中茂 関貴弘 秀和泉 酒井規雄 低酸素ストレス環境下における LAMP-2A 陽性リソソームの関与と役割 第52回日本神経学会 (2011年 5月20日名古屋)
23. 酒井規雄 関貴弘 田中茂 秀和泉 齋藤尚亮 遺伝性脊髄小脳失調症14型(SCA14)の発症原因となる変異 $\gamma$ PKCの分解にオートファジーが関与する 第52回日本神経学会 (2011年5月19日名古屋)
24. 関 貴弘 変異 $\gamma$ PKCによる脊髄小脳失調症発症の分子メカニズム解明と治療薬探索第84回日本薬理学会年会 (2011.3.23 横浜市)
25. 関 貴弘、田中茂 隠地智也 秀和泉 酒井規雄 新規活性評価法を用いたシャペロン介在性オートファジー活性に対する脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因となる変異 $\gamma$ PKCの影響第84回日本薬理学会年会 (2011.3.24 横浜市)
26. 藤原俊輔、秀和泉 田中茂 関貴弘 酒井規雄 Toll-like receptor 4 活性化ミクログリアからの TNF 遊離における P2X<sub>7</sub> 受容体の関与：酸性 pH による制御 第84回日本薬理学会年会 (2011.3.22 横浜市)
27. 隠地智也、関貴弘 秀和泉 田中茂 酒井規雄 脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因となる変異 $\gamma$ PKCの細胞毒性に対するシャペロン介在性オートファジーの影響 第84回日本薬理学会年会 (2011.3.23 横浜市)
28. 藤原雅幸、山本光 田中茂 関貴弘 秀和泉 酒井規雄 ケミカルシャペロン 4-Phenyl Butylate (4-PBA)のセロトニントランスポーター機能に対する効果 第84回日本薬理学会年会 (2011.3.23 横浜市)
29. 山本 光、藤原雅幸 田中茂 関貴弘 秀和泉 酒井規雄 RN46A 細胞において cAMP アナログの長期暴露はセロトニントランスポーターの取り込み活性を上昇させる第84回日本薬理学会年会 (2011.3.23 横浜市)
30. 関 貴弘、隠地智也、秀和泉 田中茂 酒井規雄 脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因となる変異 $\gamma$ PKCは heat shock cognate protein 70 (Hsc70)と結合し、そのリソソームへのトランスロケーションを抑制する。BMB2010 2010.12.7 神戸市
31. 隠地智也、関 貴弘 秀和泉 田中茂 酒井規雄 脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因となる変異 $\gamma$ PKCの細胞毒性に対するシャペロン介在性オートファジーの影響 BMB2010 2010.12.7 神戸市
32. 酒井規雄 関 貴弘 秀和泉 田中茂 神経細胞株におけるニコチン誘発性 PKC トランスロケーションの観察 第118回日本薬理学会近畿部会 2010.11.18 大阪市
33. 関 貴弘 隠地智也 秀和泉 田中茂 酒井規雄 Mutant  $\gamma$ PKC causing spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) preferably interacts with heat shock cognate

- protein 70 (Hsc70) and affects its translocation to lysosome Neuroscience 2010 2010.11.14 San Diego, USA
34. 田中茂 宮城達博 土肥栄佑 秀和泉 関貴弘 酒井規雄 Neural expression of G Protein-coupled receptors GPR3 modulates survival of cerebellar granular neurons under hypoxic conditions Neuroscience 2010 2010.11.14 San Diego, USA
35. 関 貴弘 隠地智也、秀和泉 田中茂 酒井規雄 脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因となる変異 $\gamma$ PKCは heat shock cognate protein 70 (Hsc70)と結合し、そのリソソームへのトランスロケーションに影響を及ぼす Neuro2010 2010.9.2 神戸市
36. 田中茂 宮城達博 土肥栄佑 秀和泉 関貴弘 酒井規雄 神経細胞に発現する G 蛋白共役型受容体 GPR3 の低酸素下における神経細胞生存への関与 Neuro2010 2010.9.2 神戸市
37. 原田佳奈、秀和泉 関貴弘 田中茂 酒井規雄 Toll-like receptor 4 活性化ミクログリアの細胞死と生存の細胞外 ATP による調節 Neuro2010 2010.9.3 神戸市
38. 山本和央、関貴弘 秀和泉 田中茂 酒井規雄 遺伝性脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因となる変異 $\gamma$ PKCはフォルボールエステルによる中心体への局在変化と細胞膜での基質リン酸化能が低下していた 第117回日本薬理学会近畿部会 2010.7.8 徳島市

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

酒井 規雄 (SAKAI NORIO)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授  
研究者番号：70263407

### (2) 研究分担者

秀 和泉 (HIDE IZUMI)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教  
研究者番号：20253073

田中 茂 (TANAKA SHIGERU)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教  
研究者番号：20512651

関 貴弘 (SEKI TAKAHIRO)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教  
研究者番号：50335650

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：