

## 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6月17日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22570151

研究課題名（和文） NDRG1 と NDRG4 の分子機能および生理機能の解析

研究課題名（英文） Molecular and physiological functions of NDRG1 and NDRG4

研究代表者

小亀 浩市 (KOKAME KOICHI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：40270730

研究成果の概要（和文）：ストレス応答や分化など多くの細胞機能に關与するといわれる細胞内タンパク質 NDRG1-NDRG4 に関する研究である。NDRG1 欠損マウスは末梢神経機能の低下を、NDRG4 欠損マウスは脳機能の低下を示す。本研究により、NDRG4 は大脳皮質の BDNF 量を維持することで神経細胞保護作用を発揮することが示唆された。また、NDRG4 結合タンパク質として細胞膜イオンポンプ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase を同定し、これに NDRG1-NDRG3 も結合することを確認した。NDRG タンパク質がイオンポンプ機能を介して細胞機能を調節する可能性が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We previously generated NDRG4-deficient mice that exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia. This study revealed that NDRG4 contributed to the maintenance of intracerebral BDNF levels within the normal range, which is necessary for the normal functions of neuronal cells. We identified NDRG4-binding proteins, which also interacted with NDRG1-NDRG3. NDRG family proteins may regulate cell activities through the functions of the binding proteins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：タンパク質、脳機能、心機能、神経細胞、NDRG1、NDRG4、BDNF

## 1. 研究開始当初の背景

我々は以前、細胞のストレス刺激によって発現量が増加する遺伝子として NDRG1 を同定し、NDRG1 欠損マウスの坐骨神経に脱ミエリン化を伴った神経変性がみられることを見出した [JBC 271, 29659 (1996); MCB 24, 3949 (2004)]. NDRG1 は Charcot-Marie-Tooth 病 4D 型の責任遺伝子であることも報告された [AJHG 67, 47 (2000)]. また我々は、一次構

造が類似する NDRG2、NDRG3、NDRG4 を同定した [BBRC 266, 208 (1999); Genomics 73, 86 (2001)]. NDRG 遺伝子ファミリーは生体の多くの組織で発現しているが、なかでも NDRG4 は脳と心臓に特異的に発現するという特徴をもつ。NDRG4 は、PC12 細胞の神経細胞への分化・増殖を誘導すること [JCB 98, 185 (2006)]、ラット視床下部の神経細胞に細胞内カルシウムイオン流入を誘導すること [JNR 85, 1789

(2007)]、ゼブラフィッシュの後脳発生に必要であること [Dev Biol 317, 486 (2008)] などが報告されているが、いずれも NDRG4 の分子機能解明には至っていない。そこで、我々は、NDRG4 の脳組織における役割を明らかにするため、NDRG4 欠損マウスを用いた解析を開始した。

まず NDRG4 欠損マウスを作製し、NDRG4 タンパク質が期待通り欠損していることを確認した。欠損ヘテロマウス同士を交配させた結果、産仔の遺伝子型はメンデル比とよく一致しており、ヘテロマウス、欠損ホモマウスとも正常に発育した。次に、モリス水迷路試験で脳機能異常の有無を調べた。マウスが踏み台に到達するまでの時間 (逃避潜時) と遊泳距離、最大遊泳速度を算出したところ、野生型マウスに比べて NDRG4 欠損ホモマウスでは逃避潜時と遊泳距離が有意に延長していた。一方、両マウス間で最大遊泳速度に差は見られなかったことから、NDRG4 の欠損は遊泳能力自体に影響を及ぼさないと考えられた。つまり、NDRG4 は学習と記憶力の維持に関与すると結論づけられた。次に、脳細胞の脆弱性を調べるため、三血管閉塞法による一過性の局所脳虚血モデル実験を行った。虚血再灌流手術の 24 時間後に運動麻痺の重症度を評価し、その後、脳の梗塞体積を算出した。その結果、野生型に比べ、NDRG4 欠損マウスでは脳梗塞体積が有意に増加し、より強い運動麻痺が観察された。したがって、NDRG4 は脳虚血に対する細胞保護作用をもつことが明らかとなった。

一方、NDRG1 と NDRG4 はいずれもプルキンエ細胞に局在すること [JHC 56, 175 (2008)]、細胞障害因子によって発現が増強すること [EJB 270, 2521 (2003)]、NDRG1 欠損マウスの脳では脱ミエリン化を伴った神経変性がみられないことなどから、NDRG1 と NDRG4 には機能的重複性の存在が予想された。しかしながら、両者の分子機能の詳細は不明のままであったため、それを解決することを目指して本研究計画を立案した。

## 2. 研究の目的

神経細胞の生存能力を調節する因子について解析する場合、周囲に存在するグリア細胞や血管内皮細胞などを一つの環境として捉える必要がある。我々は、マウスにおいて細胞内タンパク質 NDRG1 が末梢神経のミエリン鞘の維持に必須であること、NDRG4 が記憶の保持と一過性脳虚血後に生じる神経細胞死の抑制に重要であることを明らかにした。本研究では、脳環境の恒常性維持に関わる NDRG4 の生理機能を、NDRG1 との役割分担を考慮しながら解析する。

NDRG4 がどのような機構で脳虚血障害による神経細胞死を抑制しているのか、なぜ機能

維持に重要であるのかを明らかにしたい。そのために、NDRG4 を発現している細胞を特定し、NDRG4 結合タンパク質を同定して、組織・細胞レベルで生理機能を調べる。また、同じ遺伝子ファミリーに属しながらも欠損マウスの表現型が異なることは、NDRG1 と NDRG4 が特有の機能を担っていることを意味する。そこで、中枢神経において NDRG1 は何をしているのか、NDRG4 との機能分担を推定しながら、明らかにしたい。

本研究では、遺伝子改変マウスを用いて、生化学的、細胞生物学的、生理学的解析を行い、NDRG4 の脳細胞保護や機能維持に関わる機構に加え、NDRG1 と NDRG4 の共通点や相違点等を調べ、NDRG ファミリーの機能解明を目指すこととした。

## 3. 研究の方法

NDRG4 の脳組織内分布を正確に調べるために、野生型マウスの脳組織で免疫組織化学染色および *in situ* ハイブリダイゼーションを行い、光学顕微鏡で観察した。さらに、アストロサイトなど各種細胞に特異的な分子マーカーと NDRG4 で多重染色し、共局在を分析した。実験データの信頼性を得るために、NDRG4 欠損マウスを染色のネガティブ対照として利用した。

NDRG4 と物理的に相互作用するタンパク質を同定することは、NDRG4 の分子機能を解明する上で重要な手がかりとなる。そこで、分子生物学的スクリーニングとして、酵母ツーハイブリッド法を用いて候補タンパク質を探索した。得られた候補タンパク質を対象に、免疫沈降法などで NDRG4 との複合体形成や細胞内共局在を確認した。また、生化学的スクリーニングとして、野生型マウスあるいは NDRG4 欠損マウスの脳を出発材料にして、NDRG4 結合タンパク質を探索した。つまり、脳組織成分の生化学的調製、NDRG4 に対する親和性を利用したタンパク質捕捉、分離分析、タンデム型質量分析等を行った。そして、得られた NDRG4 結合タンパク質の構造的・機能的特徴や、シグナル伝達経路における位置付け等を調べた。また、NDRG 遺伝子ファミリーの分子機能を比較検討するために、NDRG4 結合タンパク質が他の NDRG メンバーとも直接相互作用するのか否かを調べた。

これらに加えて、脳に次いで NDRG4 の発現が多く見られる心臓にも着目し、NDRG4 の局在や心機能への寄与を解析した。心機能の解析では、野生型マウスおよび NDRG4 欠損マウスに送信機を埋め込み、テレメトリーによって各種パラメータを計測した。

## 4. 研究成果

2010 年度には、NDRG4 の脳組織内分布を正確に調べるために、マウスの脳を用いた免疫

組織化学染色と in situ ハイブリダイゼーションを組み合わせて、光学顕微鏡で解析した。その結果、NDRG4 は、嗅球・嗅結節・大脳皮質・線条体・海馬・歯状回・視床・視床下部・中脳・小脳・脳橋・延髄など、脳の大部分の領域に存在していた。NDRG4 陽性細胞は NeuN 陽性細胞とよく一致したことから、NDRG4 はグリア細胞ではなく神経細胞に局在することが分かった。さらに、野生型および NDRG4 欠損マウスの脳組織に含まれる神経栄養因子群を ELISA 法で比較定量したところ、欠損マウスでは BDNF の量が選択的に減少していた。BDNF は脳の高次機能や虚血耐性能に寄与することが知られているため、NDRG4 欠損マウスの脳機能低下は、BDNF 量の低下を介している可能性が考えられた。

2011 年度には、2010 年度のデータを再検証した上で原著論文としてまとめ、JBC 誌に発表した [JBC 286, 26158 (2011)]。一方、NDRG4 の分子機能を解明する手がかりを得るため、NDRG4 結合タンパク質の同定に着手した。ヒト脳 cDNA ライブラリーを用いた酵母ツーハイブリッド・スクリーニング法を行った結果、複数種の陽性クローンが得られた。これをタンパク質レベルで検証するために生化学的、免疫化学的解析を行った結果、いずれも NDRG4 と結合する分子でないことが示された。

NDRG1 および NDRG4 の相互作用タンパク質の同定はきわめて重要であるため、2012 年度にも継続して行った。ツーハイブリッド法に比べ、より直接的に相互作用を捉えることができる生化学的手法を用いて結合タンパク質を探索した。その結果、細胞膜イオンポンプとして働く  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase を同定することに成功した。NDRG4 は神経細胞のイオンポンプ機能を調節することで脳機能に関与すると予想された。免疫化学的実験により、NDRG1、NDRG2、NDRG3 も  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase と結合することが明らかになった。

一方、NDRG4 は心臓でも比較的強く発現しており、NDRG4 遺伝子が含まれる遺伝子座は心電図 QT 間隔に関連することが報告されていた [Nat Genet 41, 399 (2009); NG 41, 407 (2009)]。そこで、NDRG4 欠損マウスと野生型マウスの心電図を比較解析したところ、QT 間隔に有意差は見られなかったものの、NDRG4 欠損で P 波の延長を示すデータが得られた。NDRG4 欠損の影響を遺伝子発現レベルで調べるため、NDRG4 欠損マウスと野生型マウスの心臓から抽出した RNA を用いて DNA マイクロアレイ解析を行ったが、特筆すべき遺伝子発現変化は見られなかった。心臓においては NDRG4 欠損の影響はごく一部の領域あるいは細胞に限局していると考えられた。

本研究により、NDRG4 欠損に伴う脳機能の低下には脳内 BDNF 量の低下が関与する可能性や、NDRG4 が神経細胞のイオンポンプ機能

を調節する可能性が浮上した。今後、この成果を基盤にして、NDRG 遺伝子ファミリーを総合的に理解する研究を進めたい。

## 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 27 件)

① Upregulation of eNOS, SIRT1, and autophagy-related genes by repeated treatment with resveratrol in human umbilical vein endothelial cells. Yoshie Takizawa, Yukiko Kosuge, Hiroyo Awaji, Emi Tamura, Ayako Takai, Takaaki Yanai, Reiko Yamamoto, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Rieko Nakata, and Hiroyasu Inoue. Brit. J. Nutr. In press. 査読有  
PMID: 23750556

② Crystal structure and enzymatic activity of an ADAMTS13 mutant with the East Asian-specific P475S polymorphism. Masashi Akiyama, Daisuke Nakayama, Soichi Takeda, Koichi Kokame, Junichi Takagi, and Toshiyuki Miyata. J. Thromb. Haemost. In press. 査読有  
DOI: 10.1111/jth.12279

③ ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. Toshiyuki Miyata, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto, and Yoshihiro Fujimura. Haemostaseologie 33, 131-137 (2013) 査読有  
DOI: 10.5482/HAMO-12-11-0017

④ ADAMTS13 safeguards the myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yuki Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, and Mitsuhiro Sugimoto. Thromb. Haemost. 108, 1236-1238 (2012) 査読有  
DOI: 10.1160/TH12-09-0674

⑤ Binding of von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 to Lys-plasmin(ogen). Yongchol Shin, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Kenji Soejima, and Toshiyuki Miyata. J. Biochem. 152, 251-258 (2012) 査読有  
DOI: 10.1093/jb/mvs066

⑥ STT3B-dependent posttranslational N-glycosylation as a surveillance system

for secretory protein. Takashi Sato, Yasuhiro Sako, Misato Sho, Mamiko Momohara, Mary Ann Suico, Tsuyoshi Shuto, Hideki Nishitoh, Tsukasa Okiyoneda, Koichi Kokame, Masayuki Kaneko, Manabu Taura, Masanori Miyata, Keisuke Chosa, Tomoaki Koga, Saori Morino-Koga, Ikuo Wada, and Hirofumi Kai. *Mol. Cell* 47, 99-110 (2012) 査読有  
DOI: 10.1016/j.molcel.2012.04.015

⑦ Derlin-1 deficiency is embryonic lethal, Derlin-3 deficiency appears normal, and Herp deficiency is intolerant to glucose load and ischemia in mice. Yuka Eura, Hiroji Yanamoto, Yuji Arai, Tomohiko Okuda, Toshiyuki Miyata, and Koichi Kokame. *PLoS One* 7, e34298 (2012) 査読有  
DOI: 10.1371/journal.pone.0034298

⑧ ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. Masayuki Fujioka, Takafumi Nakano, Kazuhide Hayakawa, Keiichi Irie, Yoshiharu Akitake, Yuya Sakamoto, Kenichi Mishima, Carl Muroi, Yasuhiro Yonekawa, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara, and Bo K. Siesjö. *Neurol. Sci.* 33, 1107-1115 (2012) 査読有  
DOI: 10.1007/s10072-011-0913-9

⑨ 小胞体ストレスと循環器疾患. 小亀浩市・宮田敏行. *生体の科学* 63, 390-391 (2012) 査読無  
<http://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=34660>

⑩ ADAMTS13 研究の最先端. 宮田敏行・小亀浩市・秋山正志・坂野史明・中山大輔・武田壮一. *臨床血液* 53, 672-679 (2012) 査読無  
DOI: 10.11406/rinketsu.53.672

⑪ Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. Reiko Neki, Tomio Fujita, Koichi Kokame, Isao Nakanishi, Masako Waguri, Yuzo Imayoshi, Noriyuki Suehara, Tomoaki Ikeda, and Toshiyuki Miyata. *Int. J. Hematol.* 94, 150-155 (2011) 査読有  
DOI: 10.1007/s12185-011-0902-z

⑫ The effect of NdrG2 expression on astroglial activation. Toshiaki Takeichi, Mika Takarada-Iemata, Koji Hashida, Hirofumi Sudo, Tomohiko Okuda, Koichi

Kokame, Taku Hatano, Masashi Takanashi, Sayaka Funabe, Nobutaka Hattori, Osamu Kitamura, Yasuko Kitao, and Osamu Hori. *Neurochem. Int.* 59, 21-27 (2011) 査読有  
DOI: 10.1016/j.neuint.2011.03.019

⑬ Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata. *J. Thromb. Haemost.* 9, 1654-1656 (2011) 査読有  
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x

⑭ NDRG4 protein-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia. Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, and Toshiyuki Miyata. *J. Biol. Chem.* 286, 26158-26165 (2011) 査読有  
DOI: 10.1074/jbc.M111.256446

⑮ Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, and Toshiyuki Miyata. *J. Thromb. Haemost.* 9 (Suppl. 1), 283-301 (2011) 査読有  
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04341.x

⑯ ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. Toshihiro Marutani, Tomoji Maeda, Chiaki Tanabe, Kun Zou, Wataru Araki, Koichi Kokame, Makoto Michikawa, and Hiroto Komano. *Biochim. Biophys. Acta - General Subjects* 1810, 790-798 (2011) 査読有  
DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.04.017

⑰ von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. Koichi Kokame, Toshiyuki Sakata, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata. *J. Thromb. Haemost.* 9, 1426-1428 (2011) 査読有  
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04333.x

⑱ Gene and protein analysis of brain derived neurotrophic factor expression in relation to neurological recovery induced by an enriched environment in a rat stroke model. Kenji Hirata, Yuji Kuge, Chiaki Yokota, Akina Harada, Koichi Kokame,

Hiroyasu Inoue, Hidekazu Kawashima, Hiroko Hanzawa, Yuji Shono, Hideo Saji, Kazuo Minematsu, and Nagara Tamaki. *Neurosci. Lett.* 495, 210-215 (2011) 査読有  
DOI: 10.1016/j.neulet.2011.03.068

⑱ Light-dependent and circadian clock-regulated activation of SREBP, XBP1 and HSF pathways in the pineal gland. Megumi Hatori, Tsuyoshi Hirota, Michiko Iitsuka, Nobuhiro Kurabayashi, Shogo Haraguchi, Koichi Kokame, Ryuichiro Sato, Akira Nakai, Toshiyuki Miyata, Kazuyoshi Tsutsui, and Yoshitaka Fukada. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 4864-4869 (2011) 査読有  
DOI: 10.1073/pnas.1015959108

⑳ Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. Yuji Shono, Chiaki Yokota, Yuji Kuge, Shinsuke Kido, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Mariko Hotta, Kenji Hirata, Hideo Saji, Nagara Tamaki, and Kazuo Minematsu. *Brain Res.* 1376, 60-65 (2011) 査読有  
DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.058

㉑ 日本人の ADAMTS13. 小亀浩市. *日本血栓止血学会誌* 22, 368-373 (2011) 査読無  
DOI: 10.2491/jjsth.22.368

㉒ Deletion of Herp facilitates degradation of cytosolic proteins. Hikari Miura, Koji Hashida, Hirofumi Sudo, Yoshitaka Awa, Mika Takarada-Iemata, Koichi Kokame, Tetsuya Takahashi, Masayasu Matsumoto, Yasuko Kitao, and Osamu Hori. *Genes Cells* 15, 843-853 (2010) 査読有  
DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01422.x

㉓ VWF 切断酵素 ADAMTS13 のエキソサイト認識機構. 秋山正志・武田壮一・小亀浩市・高木淳一・宮田敏行. *生化学* 82, 950-956 (2010) 査読無  
<http://www.jbsoc.or.jp/event/magazine/pdf/82-10-05.pdf>

[学会発表] (計 37 件)

① ADAMTS13 の基準値と遺伝子多型. 小亀浩市. 第 7 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム, 東京, 2013 年 1 月 12 日.

② 脳と心臓に特異的に発現する細胞内タンパク質 NDRG4 は  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase  $\alpha 3$  サブユニットに結合する. 井本(山本)ひとみ・宮田敏行・小亀浩市. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡,

2012 年 12 月 14-16 日.

③ 日本人の遺伝的血栓性リスクを有するモデルマウスの作製と解析. 坂野史明・喜多俊行・柳本広二・小亀浩市・宮田敏行. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 2012 年 12 月 14-16 日.

④ Protective Role of ADAMTS13 for Myocardium in Mouse Model of Experimental Myocardial Infarction. Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yukiji Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, and Mitsuhiko Sugimoto. 2012 ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, December 8-11, 2012.

⑤ Gene mutation analysis for Upshaw-Schulman syndrome. Koichi Kokame. The 58th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting, Liverpool, UK, June 27-30, 2012.

⑥ ハイドロダイナミクス法による in vivo 遺伝子導入を用いた ERAD 基質の解析. 樋口(江浦)由佳・宮田敏行・小亀浩市. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011 年 12 月 16 日.

⑦ Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, and Toshiyuki Miyata. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月 16 日.

⑧ SATB1 induces early lymphocyte differentiation from primitive hematopoietic progenitors. Yusuke Satoh, Takafumi Yokota, Hirokazu Tanaka, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Itaru Matsumura, Kenji Oritani, and Yuzuru Kanakura. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月 15 日.

⑨ ADAMTS13 研究の最先端. 宮田敏行・小亀浩市・秋山正志・武田壮一・坂野史明. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月 15 日.

⑩ P475S 型 ADAMTS13 タンパク質の部分立体構造決定. 秋山正志・中山大輔・武田壮一・小亀浩市・高木淳一・宮田敏行. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月 24 日.

⑪ NDRG4 は大脳皮質中の BDNF 量を正常に保ち、記憶学習能力の維持作用と虚血性脳卒中に対する脳保護作用を示す。井本(山本)ひとみ・小亀浩市・奥田智彦・中城有香子・柳本広二・宮田敏行。第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月 23 日。

⑫ NDRG4 欠損マウスは、大脳皮質 BDNF 量の低下とともに、記憶学習能力の低下と局所脳虚血による梗塞巣の増大を示す。井本(山本)ひとみ・小亀浩市・奥田智彦・中城有香子・柳本広二・宮田敏行。第 9 回血液・血管オルビス, 東京, 2011 年 8 月 20 日。

⑬ Generation of knock-in mice carrying a K196E point mutation in protein S. Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Koichi Kokame, Koji Iihara, and Toshiyuki Miyata. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011.

⑭ NDRG4-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia with the decreased level of BDNF in the cortex. Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, and Toshiyuki Miyata. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 28, 2011.

⑮ Estimation of the number of individuals with a congenital ADAMTS13 deficiency in Japan. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011.

⑯ Findings from ADAMTS13 activity assay. Koichi Kokame. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011.

⑰ Derlin-1 and Derlin-2 but not Derlin-3 deficient mice were embryonic lethal. Yuka Eura, Yuji Arai, Toshiyuki Miyata, and Koichi Kokame. 50th ASCB Annual Meeting, Philadelphia, USA, December 14, 2010.

⑱ 小胞体関連分解 (ERAD) 因子の発現量は臓器依存的に調節されており Derlin-3 欠損の影響を受ける。樋口(江浦)由佳・宮田敏行・小亀浩市。第 83 回日本生化学会大会, 第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2010 年 12 月 10 日。

⑲ 脳虚血後の環境刺激による神経機能回復において proBDNF の関与は小さい。平田健司・久下裕司・横田千晶・生野雄二・小亀浩市・原田晃名・半澤宏子・河嶋秀和・佐治英郎・峰松一夫・玉木長良。第 22 回日本脳循環代謝学会総会, 豊中, 2010 年 11 月 26 日。

⑳ Structure and function of TTP-related metalloprotease ADAMTS13. Koichi Kokame. The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APSTH 2010), Bali, Indonesia, Oct 15, 2010.

㉑ Roles of ERAD molecule Herp in the Parkinson's disease (PD) models. Hirofumi Sudo, Mika Takarada-Iemata, Koji Hashida, Koichi Kokame, Yasuko Kitao, Osamu Hori. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経科学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 2010 年 9 月 2-4 日。

㉒ 小胞体関連分解 (ERAD) で機能する膜タンパク質 Herp の欠損は耐糖能と虚血耐性の低下につながる。樋口(江浦)由佳・宮田敏行・小亀浩市。第 8 回血液・血管オルビス, 東京, 2010 年 8 月 21 日。

㉓ Fluorogenic and chromogenic assays of ADAMTS13 activity. Koichi Kokame. The 56th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting, Cairo, Egypt, May 24, 2010.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/etiology/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小亀 浩市 (KOKAME KOICHI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号: 40270730

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

井本(山本) ひとみ (IMOTO (YAMAMOTO) HITOMI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・非常勤研究員

研究者番号: 50532230