

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300129

研究課題名(和文) 筋萎縮性側索硬化症の統合的分子発症機構の解明

研究課題名(英文) Towards a comprehensive understanding of molecular pathogenesis for amyotrophic lateral sclerosis

研究代表者

秦野 伸二 (HADANO, Shinji)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：60281375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,500,000円、(間接経費) 4,650,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロンの選択的変性を特徴とする神経変性疾患である。本研究では、ALSの発症要因の中から、グリアの活性化、酸化ストレス、タンパク質分解異常、及び細胞内物質移送異常に焦点を絞り、遺伝子改変マウスを駆使することにより、生体レベルでの複数の疾患発症要因の相互関係を明らかにすることを目的とした。作出した種々の遺伝子改変型ALSマウスモデルを解析した結果、脊髄神経細胞でのオートファジー・エンドソーム・リソソーム系の変調、中でもALS2とp62/SQSTM1機能連関が、疾患の発症及び進行を左右する重要な要因であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a heterogeneous group of fatal neurodegenerative diseases characterized by a selective loss of motor neurons in the brain and spinal cord. Although multiple toxicity pathways including oxidative stress, neural inflammation, protein misfolding and accumulation, and dysfunctional intracellular trafficking, are implicated in the pathogenesis of ALS, molecular basis of the interplay between such multiple factors are largely unknown. To address this issue, we investigated a role of GFAP, Nrf2, ALS2, and p62/SQSTM1, and their interrelationship in the onset and progression of ALS using mutant SOD1-expressing ALS mouse models. The results indicate that loss of either ALS2 or p62/SQSTM1 exacerbates motor dysfunction in ALS mice. Importantly, a simultaneous inactivation of ALS2 and p62/SQSTM1 in ALS mice further accelerates the disease phenotypes. Thus, dysfunction in the autophagy-endosomal system might play a crucial role in motor neuron degeneration.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：脳神経疾患 脳・神経 遺伝子 蛋白質 動物

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は、上位及び下位運動ニューロンの選択的変性を特徴とする進行性運動ニューロン疾患 (MND) である。欧米における罹患率は人口 10 万人につき 1~2 人とされており、我が国においても同等の高い発症頻度を示す疾患である。ALS の本質的病因は不明であり、未だ有効な治療法・治療薬は開発されていない。ALS 患者の大多数は孤発性であるが、5~10% の患者は家族性と考えられている。近年の分子遺伝学の進展により、家族性 ALS の原因遺伝子が次々と発見されている。一方、ALS マウスモデル等を用いた分子病態解析により、これまでに酸化ストレス、興奮性毒性、アポトーシス、ミトコンドリア機能異常、小胞体ストレス、RNA 分子動態の異常、グリア細胞活性化、脳血管系異常、凝集タンパク質の集積、細胞内物質移送異常等様々な発症並びに疾患進行要因が提唱されてきた。しかし、個別機構のみで ALS の発症を説明しようとする 10 年以上にわたる世界中での試みは全く成功していない。そのため、ALS は多数の機能的異常が複雑に絡み合って発症するものと想像されているが、実際にはそのような多因子間の相互連関及び各種要因の発症への寄与率等の実態については全く不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、多因子の変調と疾患発症について未だ体系的な解析が全くなされていない現状を打破するため、ALS 発症要因の中から、グリアの活性化、酸化ストレス、タンパク質分解異常、及び細胞内物質移送異常に焦点を絞り、遺伝子改変マウスを駆使することにより、生体レベルでの複数の疾患発症要因の相互連関を明らかにすることを目標とし、次の 6 点についての検討を行った。

(1) 変異 SOD1 遺伝発現 ALS マウスモデルの発症に及ぼす遺伝的背景の影響を明らかにする。

(2) 神経系内での主要グリア細胞の一つである星状グリア細胞 (アストロサイト) の活性化が ALS 発症に及ぼす影響を明らかにする。

(3) 生体におけるオートファジー・エンドソーム・リソソーム系と運動ニューロン疾患発症との関連を明らかにする。

(4) 生体における酸化ストレス系と運動ニューロン疾患発症との関連を明らかにする。

(5) *Als2*-KO マウス、*Sqstm1*-KO マウスをそれぞれ交配し、ダブル KO マウスを作出し、その表現型を解析することにより各因子の生体における相互連関を明らかにする。さらに、ダブル KO マウスと変異型 SOD1 発現 ALS マウスモデルとの交配により、ALS2 および p62/SQSTM1 の生体内機能の変調が ALS/MND 発症に及ぼす影響を明らかにする。

(6) 孤発性の ALS 患者における *SQSTM1* 遺伝子変異の解析を実施し、*SQSTM1* 遺伝子およ

びオートファジー・リソソーム系タンパク質分解系の変調が ALS 発症にどのように関わるのかに関して明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 遺伝的背景の違いが ALS マウスモデルの疾患表現型に及ぼす影響

本研究項目では、遺伝的背景の違いが変異 SOD1-TG マウスの疾患表現型に及ぼす影響について解析するため、2 種類の遺伝的背景 (B6 コンジェニック、FVB コンジェニック) を有する 2 種類の SOD1-TG マウス (*SOD1^{H46R}*、*SOD1^{G93A}*) を作出し、体重、寿命、及び運動機能解析を行った。

(2) GFAP の発現が ALS の発症及び病態進行に及ぼす影響

本研究項目では、神経系主要グリア細胞の一つであるアストロサイトの活性化が ALS 発症に及ぼす影響を明らかにするため、SOD1-TG マウスと *Gfap*-KO マウスを交配させることにより、GFAP 欠損型 ALS マウスモデルを作出し、それらの行動学的解析を行うとともに、生化学的・組織学的手法による解析を行った。

(3) オートファジー・エンドソーム・リソソーム系と運動ニューロン疾患発症の関連についての解析

本研究項目では、生体におけるオートファジー・リソソーム系と ALS/MND 発症との関連を明らかにするため、*SOD1^{H46R}*-TG マウスと *Sqstm1*-KO マウスを交配させることにより p62/SQSTM1 欠損型 ALS マウスモデルを作出した。p62/SQSTM1 欠損型 ALS マウスモデルの運動機能等の表現型を行動学的に解析するとともに、脊髄を中心とした中枢神経系の組織学的手法による解析を行った。

(4) 酸化ストレス系と運動ニューロン疾患発症との関連についての解析

本研究項目では、*SOD1^{H46R}*-TG マウスと *Nrf2*-KO マウスを交配させることにより、*Nrf2* 欠損型 ALS マウスモデルを作出し、その分子病態解析により、生体における酸化ストレス系と運動ニューロン疾患発症との関連を解析した。

(5) 複数の疾患発症因子を欠損するマウスモデルの作出

本研究項目では、*Als2*-KO マウス及び *Sqstm1*-KO マウスを交配することにより、ダブル KO マウスを作出した。さらに、ダブル KO マウスと *SOD1^{H46R}*-TG を交配することにより、複数の遺伝子欠損状況下での ALS/MND 発症への効果を生体レベルで検証した。

(6) 東アジア地域における ALS 関連遺伝子変異のスクリーニング研究

本研究項目では、ALS 発症に関わる新たな遺伝的要因を同定するため、ALS 患者における遺伝子変異スクリーニングを実施した。具体的には、中国人孤発性 ALS 患者 306 名および健康人 350 名における *SQSTM1* 遺伝子変異

の解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 遺伝的背景の違いが ALS マウスモデルの疾患表現型に及ぼす影響

2 種類の遺伝的背景 (B6 及び FVB) を有する変異 SOD1-TG マウス (SOD1^{H46R}、SOD1^{G93A}) についての解析を行った。その結果、SOD1^{G93A}-TG マウスは SOD1^{H46R}-TG マウスよりも重症化すること、その重症度は B6 系統よりも FVB 系統の方が顕著であること、さらに FVB 系統の SOD1^{G93A}-TG マウスでは性差が見られ、雄が雌より早期に発症し、死に至ることが判明した。従って、変異 SOD1 に起因した疾患症候は、ALS2 あるいは SOD1 以外の複数の遺伝的要因により左右されることが明らかとなった。

なお、本研究では、ALS/MND 疾患症状において雌雄差を示さない B6 系統 (コンジュニック) の遺伝子改変マウスを以後の実験に用いることとした。

(2) GFAP の発現が ALS の発症及び病態進行に及ぼす影響

コンジュニック系 *Gfap*-KO マウスを、変異 SOD1^{H46R}-TG 及び SOD1^{G93A}-TG マウスと交配させることにより、*Gfap*-KO;SOD1^{H46R} 及び *Gfap*-KO;SOD1^{G93A} マウス系統を作出した。作出されたマウスの解析を行った結果、GFAP 発現の有無は、変異 SOD1^{G93A}-TG マウスの発症時期及び寿命に顕著な影響を及ぼさないが、変異 SOD1^{H46R}-TG マウスにおいては有意に生存期間を短縮させるとともに、脊髄におけるグリア細胞の活性化を促すことが判明した。従って、SOD1^{H46R}-TG マウスにおいて、GFAP 欠損がグリア細胞の活性化を促進することで疾患の進行を早めることが示唆された。

(3) オートファジー・エンドソーム・リソソーム系と運動ニューロン疾患発症の関連についての解析

本研究項目では、p62/SQSTM1 欠損 ALS マウスモデルを作出し、その表現型の解析を実施した。その結果、p62/SQSTM1 欠損は変異型 SOD1 発現 ALS マウスモデルにおける疾患症状を顕著に悪化させることが判明した。また、p62/SQSTM1 欠損型 SOD1^{H46R}-TG マウスでは、脊髄における軸索変性、及び運動ニューロンの変性が早期に進行することが判明した。さらに、電子顕微鏡による超微形態的観察を行った結果、p62/SQSTM1 欠損 ALS マウスモデルの脊髄において、軸索の変性及び軸索内へのオートファゴソーム様の膜小胞の異常蓄積が顕著であることが明らかとなった。

(4) 酸化ストレス系と運動ニューロン疾患発症との関連についての解析

酸化ストレス関連因子である Nrf2 と ALS 発症との関連を明らかにするため、Nrf2 欠損 ALS マウスモデルを作出し、それらのマウスの運動機能等の表現型を解析した。その結果、Nrf2 の全身での欠損は、少なくとも変異 SOD1 発現 ALS マウスモデルにおける疾患症状 (発症及び寿命) に影響を与えないことが判明し

た。従って、酸化ストレス因子である Nrf2 は ALS の発症に強く関与していない可能性が示唆された。

(5) 複数の疾患発症因子を欠損するマウスモデルの分子病態解析

本研究項目では、疾患発症の悪化に寄与することが判明した 2 種類の分子、すなわち ALS2 と p62/SQSTM1 が SOD1^{H46R}-TG の疾患症状に及ぼす相互関連を明らかにするため、SOD1^{H46R}-TG マウスと *Als2*-KO マウス及び *Sqstm1*-KO マウスを交配することにより、ALS2 及び p62/SQSTM1 の両分子を欠損した SOD1^{H46R}-TG マウスモデルを作出し、その疾患表現型を解析した。その結果、p62/SQSTM1 単独の欠損の影響は ALS2 単独欠損のものより強いことが判明した。さらに、これら分子の両者を欠損した場合には、いずれの単独欠損の場合よりさらに疾患発症が加速し、早期に死亡することが明らかとなった。p62/SQSTM1 と ALS2 はいずれも細胞内においてはオートファゴソーム上で共存を示すことから、SOD1^{H46R}-TG マウスモデルにおける疾患発症の分子病態の背景には神経細胞におけるオートファジー・リソソーム系の機能的異常が強く関与していることが示唆された。

(6) 東アジア地域における ALS 関連遺伝子変異のスクリーニング研究

本研究項目では、四川大学との共同研究により、306 例の中国人孤発性 ALS 患者の遺伝子解析を行った結果、これまでに報告のない 3 種類の *SQSTM1* 遺伝子変異 (I99L、D337E、L341V) を新たに同定することに成功した。

(7) 今後の展望

本研究により、ALS/MND の疾患症候は種々の遺伝的要因により複雑に影響されていることが明らかとなった。中でも、オートファジー・エンドソーム・リソソーム系の変調は、疾患の発症及び進行を左右する重要な要因と考えられた。また、本研究により ALS との分子的関連性が見出された“p62/SQSTM1”は、大多数の孤発性 ALS 患者脊髄に蓄積凝集体として観察されており、ALS 発症との関連に興味を持たれる。今後、これらの発症因子・システム異常と病態との関連、及びその制御系の分子基盤が明らかにされれば、運動ニューロン恒常性維持機構の解明及びその治療的調節に向けての大きな前進となり、新たな ALS/MND の治療薬・治療法の開発への波及効果が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

- 1) Chen, Y. P., Zheng, Z. Z., Chen, X. P., Huang, R., Yang, Y., Yuan, L. X., Pan, L., Hadano, S., and Shang, H. -F. (2014) *SQSTM1* mutations in Han Chinese populations with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* 35 (3), 726.e7-726.e9. (査読有り)
- 2) Kanno, T., Tanaka, K., Yanagisawa, Y.,

- Yasutake, K., Hadano, S., Yoshii, F., Hirayama, N., and Ikeda, J. -E. (2012) A novel small-molecule, N-(4-(2-pyridyl)(1,3-thiazol-2-yl))-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)acetamide, selectively protects against oxidative stress-induced cell death by activating the Nrf2-ARE pathway: Therapeutic implications for ALS. *Free Radical Biol. Med.* 53 (11), 2028-2042. (査読有り)
- 3) Otomo, A., Pan, L., and Hadano, S. (2012) Dysregulation of the autophagy-endolysosomal system in amyotrophic lateral sclerosis and related motor neuron diseases. *Neurol. Res. Int.* 2012, Article ID 498428, doi:10.1155/2012/498428. (査読有り)
- 4) Pan, L., Yoshii, Y., Otomo, A., Ogawa, H., Iwasaki, Y., Shang, H. -F., and Hadano, S. (2012) Different human copper-zinc superoxide dismutase mutants, SOD1^{G93A} and SOD1^{H46R}, exert distinct harmful effects on gross phenotype in mice. *PLoS ONE* 7 (3), e33409. (査読有り)
- 5) Tanaka, K., Kanno, T., Yanagisawa, Y., Yasutake, K., Hadano, S., Yoshii, F., and Ikeda, J. -E. (2011) Bromocriptine methylate suppresses glial inflammation and moderates disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* 232 (1), 41-52. (査読有り)
- 6) Yoshii, Y., Otomo, A., Pan, L., Ohtsuka, M., and Hadano, S. (2011) Loss of glial fibrillary acidic protein marginally accelerates disease progression in a SOD1^{H46R} transgenic mouse model of ALS. *Neurosci. Res.* 70 (3), 321-329. (査読有り)
- [学会発表](計 38 件)
- 1) 秦野伸二、潘雷、大友麻子、阿部幸一郎、小池正人、内山安男、青木正志、吉井文均、石井哲郎、柳川徹(2014)オートファジー関連因子 p62/SQSTM1 の機能喪失は ALS マウスモデルの疾患症状を悪化させる。日本実験動物科学技術さっぽろ 2014 : 第 61 回日本実験動物学会総会/第 48 回日本実験動物技術者協会総会、講演要旨集、p190 (0088-S)、札幌 (May 15-17) .
- 2) 秦野伸二 (2014) SQSTM1 遺伝子変異が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の発症に及ぼす影響。東海大学総合医学研究所第 17 回公開研究報告会、伊勢原 (March 28) .
- 3) 秦野伸二 (2013) SQSTM1 遺伝子変異が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の発症に及ぼす影響。第 7 回オートファジー研究会兼新学術領域「オートファジー」第 1 回班会議、掛川 (December 19-21) .
- 4) Chen, Y., Chen, X., Huang, R., Zheng, Z., Wei, Q., Guo, X., Pan, L., Hadano, S., and Shang, H. (2013) SQSTM1 mutations in sporadic Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. 24th International Symposium on ALS/MND, SW06, Milan, Italy (December 6-8).
- 5) Pan, L., Otomo, A., Abe, K., Ogawa, H., Chiba, T., Koike, M., Uchiyama, Y., Aoki, M., Yoshii, F., Ishii, T., Yanagawa, T., and Hadano, S. (2013) Loss of p62/SQSTM1 exacerbates motor dysfunction in a mutant SOD1-expressing mouse ALS model. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemp. Degen.* 14 (suppl. 1), 180-181 (P217) (24th International Symposium on ALS/MND, Milan, Italy, December 6-8).
- 6) 秦野伸二 (2013) 細胞内エンドソーム動態と神経変性。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業神経変性疾患に関する調査研究班、「病態に根ざした ALS の新規治療法開発」分科班、平成 25 年度ワークショップ、プログラム・要旨集、p3、東京 (September 27) .
- 7) Hadano, S. (2013) Molecular pathogenesis of ALS/MNDs: Dysfunction of autophagy-endolysosomal system. Fujian Conference of Neurology on Neurodegenerative Diseases, Invited lecture at Fujian Medical University, Fuzhou, China (July 4).
- 8) Nagata, E., Moriya, Y., Fujii, N., Kohara, S., Satoh, T., Takao, M., Pan, L., Ogawa, H., Hadano, S., Mihara, B., and Takizawa, S. (2013) Inositol hexakisphosphate kinase 2 is one of the candidate molecules as diagnostic marker for amyotrophic lateral sclerosis. Neuro2013 : 第 36 回日本神経科学学会大会/第 56 回日本神経化学学会大会/第 23 回日本神経回路学会大会、02-9-1-1、京都 (June 20-23) .
- 9) Otomo, A., Pan, L., Ogawa, H., Hiratsuka, Y., and Hadano, S. (2013) Rab5 activator ALS2 and RabGEF1, regulate amphisome formation and degradation. Neuro2013 : 第 36 回日本神経科学学会大会/第 56 回日本神経化学学会大会/第 23 回日本神経回路学会大会、P1-2-31、京都 (June 20-23) .
- 10) 森谷祐介、永田栄一郎、潘雷、佐藤忠之、小川温子、秦野伸二、瀧澤俊也 (2013) ALS モデルマウスにおける IP6K2 の病態への関連性について(第 2 報)。第 54 回日本神経学会学術大会、東京 (May 29-June 1) .
- 11) Hadano, S. (2013) Molecular pathogenesis of ALS/MNDs: Dysfunction of autophagy-endolysosomal system. Invited lecture at Beijing University, Beijing, China (March 5).
- 12) Hadano, S. (2013) Animal experiments

- in Tokai University: Center of Genetic Engineering for Human Diseases (CGHED). Invited lecture at Dalian Institute of Chemical Physics, Dalian, Liaoning, China (March 4).
- 13) 秦野伸二 (2013) マウスモデルを用いた ALS 疾患症状の調節要因に関する研究. 東海大学総合医学研究所第 4 回シンポジウム・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業進捗報告会、霞ヶ関/東京 (February 23).
 - 14) 大友麻子、潘雷、小川温子、平塚結衣、秦野伸二 (2012) 低分子量 G タンパク質 Rab5 の活性化因子、ALS2 と RabGEF1 は、EEA1-LC3 要請小胞の形成と成熟を調節する. 第 35 回日本分子生物学会年会、3ST-067 (3P-0087)、福岡 (Dec 11-14).
 - 15) Tanaka, K., Kanno, T., Yanagisawa, Y., Yasutake, K., Hadano, S., Yoshii, F., and Ikeda, J. -E. (2012) Bromocriptine retards disease progression in an ALS mouse model via suppression of glial inflammation. *Amyotroph. Lateral Scler.* 13 (suppl. 1), 63 (P9) (23rd International Symposium on ALS/MND, Chicago, Illinois, U.S.A., December 5-7).
 - 16) Pan, L., Yoshii, Y., Otomo, A., Ogawa, H., Iwasaki, Y., Shang, H. -F., and Hadano, S. (2012) Different human copper-zinc superoxide dismutase mutants, SOD1^{G93A} and SOD1^{H46R}, exert distinct harmful effects on gross phenotype in mice. *Amyotroph. Lateral Scler.* 13 (suppl. 1), 36 (C60) (23rd International Symposium on ALS/MND, Chicago, Illinois, U.S.A., December 5-7).
 - 17) 伊東丈夫、太田嘉英、秦野伸二 (2012) 新しいがん治療法および歯周病治療法の提言と装置開発 II. 東海大学産学連携フェア 2012、東海大学湘南キャンパス/平塚 (December 6).
 - 18) Moriya, Y., Nagata, E., Pan, L., Sato, T., Ogawa, H., Hadano, S., Takizawa, S. (2012) Role of inositol hexakisphosphate kinase 2 in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience 2012*, Program#/Poster#: 242.06/E24, New Orleans, Louisiana, U.S.A. (October 13-17).
 - 19) Hadano, S., Suzuki-Utsunomiya, K., Otomo, A., Hiratsuka, Y., Pan, L., Ogawa, H., Kunita, R., and Ikeda, J. -E. (2012) High-molecular weight oligomeric complexes of ALS2/alsin are enriched in the brain synaptosomal compartments. *J. Neurochem.* 123 (suppl. 1), 105-106 (P08-31) (The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry/The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, Japan, September 30-October 2).
 - 20) Pan, L., Yoshii, Y., Otomo, A., Ogawa, H., Iwasaki, Y., Shang, H. -F., and Hadano, S. (2012) Different human copper-zinc superoxide dismutase mutants, SOD1^{G93A} and SOD1^{H46R}, exert distinct harmful effects on gross phenotype in mice. *Chin. J. Neurol.* 45 (suppl.), 737-738 (The 15th National Conference of Neurology, Program p61, Guangzhou, China, September 20-23).
 - 21) Hadano, S. (2012) Dysregulation of the autophagy-endolysosomal system in ALS and FTD. The 15th National Conference of Neurology, Program p25, Guangzhou, China (September 20-23).
 - 22) 秦野伸二 (2012) 家族性 ALS 原因遺伝子産物 ALS2 の機能喪失がオートファジー系に及ぼす影響. 第 11 回生体機能研究会、プログラム集、箱根/神奈川 (July 21-22).
 - 23) 森谷祐介、永田栄一郎、潘雷、佐藤忠之、小川温子、秦野伸二、瀧澤俊也、高木繁治 (2012) ALS モデルマウスにおけるイノシトール 6 リン酸キナーゼ 2 (IP6K2) の病態への関連性について. 第 53 回日本神経学会学術大会、東京 (May 23-25).
 - 24) Hadano, S. (2012) Dysregulation of the autophagy-endolysosomal system in motor neuron diseases. BIT 's 3rd Annual World Congress on NeuroTalk-2012, Abstract p163, Beijing, China (May 18-20).
 - 25) Tanaka, K., Kanno, T., Yanagisawa, Y., Yasutake, K., Hadano, S., Yoshii, F., and Ikeda, J. -E. (2012) Post-onset administration of bromocriptine sustains motor functions and retards disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis via suppression of glial inflammation. 14th Annual Meeting of American Society for Experimental Neurotherapeutics, Program Book, p3 (Poster Abstract #14), Washington, DC, U.S.A. (February 22-25).
 - 26) Hadano, S. (2012) Loss of glial fibrillary acidic protein marginally accelerates disease progression in a SOD1^{H46R} transgenic mouse model of ALS. Invited lecture at West China Hospital/Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China (February 24).
 - 27) 秦野伸二 (2011) ALS 発症の分子機構. -ALS2 の分子機能と細胞内タンパク質分解系との関連-. 第 2 回東海大学テニユアトラック制度シンポジウム、東海大学創造科学技術研究機構、霞ヶ関/東京

- (December 19) .
- 28) Yoshii, Y., Otomo, A., Pan, L., Ohtsuka, M., Iwasaki, Y., and Hadano, S. (2011) Loss of glial fibrillary acidic protein marginally accelerates disease progression in a *SOD1^{H46R}*-expressing mouse ALS model. 第34回日本分子生物学会年会、2T11p1-2/2P-0869、横浜(December 13-16) .
- 29) 秦野伸二、潘雷、大塚正人、大友麻子 (2011) 神経細胞におけるタンパク質分解系の統合的分子制御機構の解明. 東海大学研究フォーラム 2011、東海大学研究シリーズ・研究報告集 2012、p32、東海大学湘南キャンパス/平塚 (December 8) .
- 30) Kanno, T., Tanaka, K., Yanagisawa, Y., Yasutake, K., Hadano, S., Hirayama, N., and Ikeda, J. -E. (2011) A small molecular compound CPN-9 selectively protects against oxidative stress-induced cell death by activating the Nrf2-ARE pathway. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12 (suppl. 1), 136-137 (P151) (22nd International Symposium on ALS/MND, Sydney, NSW, Australia, November 30-December 2).
- 31) Suzuki-Utsunomiya, K., Otomo, A., Kunita, R., Ikeda, J. -E., and Hadano, S. (2011) Distinctive high-molecular weight oligomeric complexes of ALS2/alsin are enriched in the brain synaptosomal compartments. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12 (suppl. 1), 134-135 (P147) (22nd International Symposium on ALS/MND, Sydney, NSW, Australia, November 30-December 2).
- 32) Otomo, A., Kunita, R., Suzuki-Utsunomiya, K., Ikeda, J. -E., and Hadano, S. (2011) Defective relocalization of ALS2/alsin to Rac1-induced macropinosomes accounts for loss of its cellular function and leads to disturbed amphisome formation. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12 (suppl. 1), 134 (P146) (22nd International Symposium on ALS/MND, Sydney, NSW, Australia, November 30-December 2).
- 33) 秦野伸二 (2011) 神経変性疾患におけるグリア細胞の役割. 東海大学総合医学研究所第7回研修会、湯河原/神奈川 (October 14-15) .
- 34) Hadano, S., Yoshii, Y., Otomo, A., Pan, L., Ohtsuka, M., Iwasaki, Y. (2011) Loss of glial fibrillary acidic protein marginally accelerates disease progression in a *SOD1^{H46R}* transgenic mouse model of ALS (*SOD1^{H46R}* 遺伝子組み換え ALS マウスモデルにおいてグリア線維性酸性蛋白の欠損は疾患をわずかに進行させる). *神経化学* 50(2-3) 159 (02-2)、

- 第54回日本神経化学会(石川)大会抄録号、加賀/石川 (September 26-28) .
- 35) Hadano, S. (2011) Advances in the studies on the molecular pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron diseases (ALS/MNDs). Invited lecture at West China Hospital/Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China (July 1).
- 36) Hadano, S. (2011) Advances in the studies on the molecular pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron diseases (ALS/MNDs). Invited lecture at Dalian Institute of Chemical Physics, Dalian, Liaoning, China (June 30).
- 37) 池田穰衛、田中一則、菅野拓也、柳沢佳子、安武かおり、秦野伸二、吉井文均(2011) 筋萎縮性側索硬化症の新規治療薬の開発. 第52回日本神経学会学術大会、p382 (06-213)、名古屋 (May 18-20) .
- 38) 吉井康裕、大友麻子、Lei Pan、大塚正人、川邊清一、池田憲、岩崎泰雄、池田穰衛、秦野伸二 (2011) *SOD1^{H46R}* 遺伝子組み換え ALS マウスモデルにおいてグリア線維性酸性蛋白の欠損は疾患をわずかに進行させる. 第52回日本神経学会学術大会、p381 (06-209)、名古屋 (May 18-20) .

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 大友麻子、白川健太郎、宮嶋裕明、秦野伸二(2013) *ALS2/Alsin*、*アクチュアル脳・神経疾患の臨床「すべてがわかるALS・運動ニューロン疾患」* IV. ALSの病態関連遺伝子と遺伝子変異、辻省次、祖父江元編、中山書店、東京、pp157-165.

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秦野伸二 (HADANO Shinji)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：60281375

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし