

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：14101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659300

研究課題名(和文) プロテオーム・メタボローム解析を用いたALS発症機構の解明とバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) A study on the pathogenic mechanism of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and search for efficient biomarkers using proteomic/metabolomic analysis

研究代表者

及川 伸二 (Oikawa, Shinji)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10277006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロンが選択的かつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患であり、初期に確実に診断できる特異的検査法もない。本研究では、ALS患者の脳脊髄液中のタンパク質や代謝産物の変動解析を行った。その結果、セロトランスフェリンなどがALS患者群の脳脊髄液で有意に増加し、酸化損傷も受けていた。これらのタンパク質はALSの発症に関与し、また疾患バイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease characterized by progressive degeneration of the upper and lower motor neurons, which results in paralysis of the limbs and/or the bulbar musculature. However, because there are no specific biomarkers for ALS, it is difficult to diagnose this disease at early stages. Therefore, we compared the protein profile in cerebrospinal fluids (CSF) of ALS patients and control subjects by two-dimensional differential in-gel electrophoretic analysis (2D DIGE) and two-dimensional gel electrophoresis with immunochemical detection of protein carbonyls (2D Oxyblot). We showed that 4 proteins (serotransferrin, etc) were increased in CSF of ALS patients compared with control subjects. In addition, we found that carbonyl modification of pigment epithelium-derived factor, serotransferrin, and so forth was increased in CSF of ALS patients. This study presumes some of these proteins could be candidates of biomarkers for ALS.

研究分野：分子予防医学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 酸化ストレス 脳脊髄液 プロテオーム バイオマーカー カルボニル化

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、難治性の神経変性疾患で、国内の推定患者数は約 9,200 人である。ALS は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが選択的かつ進行性に变性・消失していく原因不明の疾患である。平均 59 歳と比較的早期に発症し、手・足・のど・舌の筋肉や呼吸に必要な筋肉が徐々にやせて力がなくなっていくことから、著しい ADL(日常生活動作)や QOL(生命・生活の質)の低下をもたらす社会医学上重要な疾患のひとつである。しかし、ALS は、筋肉の病気ではなく、筋肉を動かし、かつ運動を司る神経(運動ニューロン)が障害をうけることにより発症・進行する。ALS が報告されてから 100 年以上経過しているが、その原因や発症機構は未だ不明であり、また、治療法や特異的な診断法も確立されていない。近年、家族性 ALS 患者において抗酸化酵素である SOD-1 の遺伝子に変異が認められ、活性酸素種が ALS の発症・進行に関与している可能性が示された。

活性酸素種とは、空気中に含まれる酸素分子がより反応性の高い分子に変化したものである。活性酸素種のなかには、フリーラジカルであるスーパーオキシド(O_2^-)とヒドロキシルラジカル($\cdot OH$)およびフリーラジカルではない過酸化水素(H_2O_2)と一重項酸素(1O_2)がある。活性酸素種のなかでもフリーラジカルである O_2^- は、酸素分子(O_2)が電子をひとつ受けとる(1電子還元)ことにより生成される。また、 O_2^- 同士が反応することにより H_2O_2 が生成される。 O_2^- や H_2O_2 は、生体内の分子に対して直接的に酸化損傷を引き起こすことはないが、 H_2O_2 は細胞膜を通過でき拡散する。この H_2O_2 が生体内の 2 価の鉄イオンと反応(フェントン反応)して生成される $\cdot OH$ は非常に反応性が高く、DNA やタンパク質、脂質を著しく酸化損傷する。一方、 1O_2 は、紫外線によって生体内で生成する活性酸素種のひとつである。

抗酸化酵素 SOD はスーパーオキシドディスムターゼの略語であり、細胞内で発生した O_2^- を消去する機能を持っている。SOD には 3 つのタイプがあり、その中で SOD-1 は銅と亜鉛を含んだ酵素で、細胞質中に常に存在している。家族性 ALS 患者の約 20%程度に SOD-1 の遺伝子に多数の変異が認められている。その後の多くの研究から、孤発性 ALS においても活性酸素種が神経細胞死や疾患の発症に深く関与していることが報告されている。

2. 研究の目的

ALS は、非常に進行の速い致死的な疾患であるが、他の神経変性疾患といくつかの共通する病理学的特徴を有するため今のところ確実に ALS を早期診断できる特異的検査法はない。この病気は常に進行性で、一度発症すると症状が軽くなるということは期待でき

ない。体のどの部分の筋肉から始まってもやがて全身の筋肉が侵され、最後は呼吸筋の障害により死に至る。また、患者ごとに症状の現れ方や進行の経過も大きく異なる。ALS 患者の多くは診断されるまでに発症後 1 年以上経過しており、早期診断法の開発が望まれる。現在、早期診断に有効な疾患特異的バイオマーカーの探索が行われているが、未だ有効性が証明されたバイオマーカーは報告されていない。さらに、新規バイオマーカーの開発は、ALS の早期診断のみならず薬効の客観的判定のためにも必須である。

近年、プロテオームやメタボロームなどの解析技術が革新的に進歩し、疾患におけるタンパク質や代謝産物の動態の詳細な解明が可能となった。プロテオーム解析は、生体内のすべてのタンパク質の発現を網羅的に調べる実験手法で、病気の原因となるタンパク質の異常を見つけることが可能である。従って、病気の診断や治療に有用な新規バイオマーカーを開発することができる。また、プロテオーム解析が高分子のタンパク質を解析するのに対し、メタボローム解析は、比較的 low molecular weight であるアミノ酸や脂肪酸といった代謝産物を網羅的に解析する方法である。生命の維持に必要な細胞内の物質と化学エネルギーは、主に代謝によって産生されている。様々な病態においては、病気に関与している細胞中で代謝の変動が起こることにより、その病気特有の代謝産物が産生されると考えられる。従って、患者の病変部位に関わる組織や細胞を用いて、健常人と異なる代謝産物を探索することは、疾患特異的バイオマーカーの発見に有効である。最近のプロテオームやメタボロームなどによる網羅的解析や特異的解析の進歩に伴って、タンパク質や代謝産物の動態を解明するデータベースも急速に進歩している。これらのことから、疾患の新規バイオマーカーの開発に、プロテオーム解析のみならずメタボローム解析も行うことは有用である。

本研究では、ALS 患者脳脊髄液中に存在する活性酸素高感受性タンパク質や低分子代謝産物を網羅的に解析し、新規バイオマーカーの開発を目指す。このことは、発症機構の解明および発症リスク評価や治療の分子標的となる新規分子の特定にも繋がる。

3. 研究の方法

(1) ALS 患者とコントロールからの脳脊髄液の採取と精製・濃縮

三重大学附属病院の神経内科を受診した ALS 患者 5 名とコントロール 5 名から脳脊髄液を採取し、濃縮精製キットを用いてタンパク質を精製濃縮した。

(2) プロテオミクスによるタンパク質の発現量変化の解析

濃縮したタンパク質を蛍光色素(Cy dye)

でラベル後、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動解析システム (2D-DIGE) により、まずドライストリップを用いて個々のタンパク質が持つ等電点によって分離 (一次元電気泳動) し、その後アクリルアミドゲルを用いてタンパク質の分子量によって分離 (二次元電気泳動) した。得られたスポットを 2D-DIGE 専用の統計解析ソフト (DeCyder) で網羅的に解析し、コントロールと比較して疾患群において変動が見られたスポットを特定した。これら増減が認められたスポットについては、新たに二次元電気泳動後 CBB 染色液にて染色し、そこから特定したスポットを切り出し、トリプシンなどでペプチドまで消化、飛行時間型質量分析装置 (TOF/TOF-MS) とデータベースを用いてタンパク質の同定を行った (ペプチドマスフィンガープリンティング法)。

(3) 酸化損傷タンパク質の解析

タンパク質の酸化損傷のひとつであるカルボニル化は不可逆的な損傷で、タンパク質の機能や安定性を低下させる。我々は、酸化損傷タンパク質 (カルボニル化タンパク質) を解析するため、脳脊髄液から濃縮したタンパク質を一次元電気泳動後、ヒドラジン試薬 (2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (DNPH)) によってカルボニル基を誘導体 (2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン (DNP)) 化した。その後、二次元電気泳動を行い個々のタンパク質を PVDF 膜に転写し、カルボニル基に結合した DNP に特異的な抗体を用いて、ウエスタンブロット法にて検出した。各タンパク質について発現量で補正した後、カルボニル化量の増減が認められたタンパク質については、ペプチドマスフィンガープリンティング法にて解析、同定した。

(4) メタボローム解析

脳脊髄液をメタノール溶液に加え攪拌後、クロロホルム溶液で水層を抽出し、限外濾過処理を行い、乾燥した。その後、蒸留水で再溶解後カチオンモードおよびアニオンモードで陽イオン性代謝産物と陰イオン性代謝産物を CE-TOFMS system で測定した。

4. 研究成果

(1) ALS 患者脳脊髄液中のタンパク質発現量の変化

ALS 患者とコントロールの脳脊髄液中のタンパク質の変動を 2D-DIGE 法にて解析し、その結果を図 1 に示した (赤: ALS 患者、緑: コントロール)。脳脊髄液中のタンパク質のスポットは 1190 個検出された。それらのスポットに対し DeCyder を用いた発現量の統計解析を行った結果、タンパク質の発現量に有意差の見られたスポットは全部で 58 個あり、そのうち 24 個が ALS 患者で増加、34 個が ALS 患者で低下していた。それらの中で有意

($p < 0.05$) に 1.5 倍以上変動し、同定が成功したタンパク質を表 1 に示す。

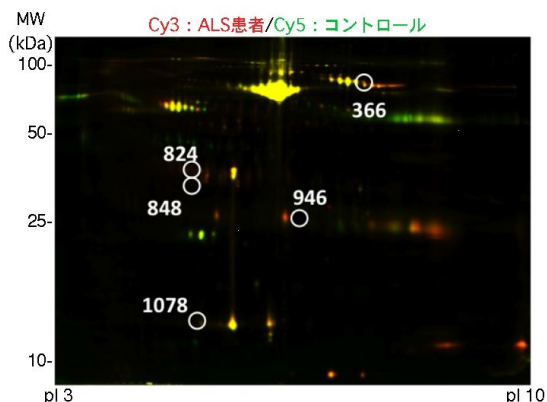


図1. タンパク質発現量の変動

表1. タンパク質の同定とその機能

Spot No.	Protein name	Av. Ratio	Function
366	serotransferrin	1.52	Transport proteins
824	apolipoprotein E	2.46	Transport proteins
848	transthyretin	2.24	Transport proteins
946	Prostaglandin-H2 D-isomerase	1.84	prostaglandin synthase
1078	transthyretin	2.17	Transport proteins

プロスタグランジン-H2 D-イソメラーゼ (Prostaglandin-H2 D-isomerase)

図 1 中のスポット番号 946 は、プロスタグランジン-H2 D-イソメラーゼであった。プロスタグランジン-H2 D-イソメラーゼは、プロスタグランジン H2 をプロスタグランジン D2 (PGD2) に合成する酵素である。PGD2 は、中枢神経系の主要なプロスタグランジンとして産生される。ALS モデルマウスにおいては PGD2 を介して活性化されたグリア細胞が運動ニューロンを特異的に傷害し、ALS の進行に関与することが報告されている。従って、プロスタグランジン-H2 D-イソメラーゼの発現量の増加は PGD2 の生成を亢進することから、ALS の進行に寄与していると考えられている。この様に、ALS の発症に関与する可能性のあるプロスタグランジン-H2 D-イソメラーゼの変動は、ALS の有効な診断バイオマーカーになることが示唆される。

トランスサイレチン (transthyretin)

トランスサイレチン (図 1 中スポット番号 848 と 1078) は、トリプトファンを多く含むタンパク質でレチノール結合タンパク質との相互作用を介してチロキシンとビタミン A の輸送に関与している。また、トランスサイレチンは、炎症や感染により血中濃度が低下することが報告されている。ALS 患者の脳脊髄液においてトランスサイレチンの発現量は減少しているという報告があるが、その評価は未だ明確ではない。本研究結果では、コントロールに比べ ALS 患者の脳脊髄液中のトランスサイレチンは約 2 倍増加していたことから、さらなる研究が必要と考えられる。一方、トランスサイレチンの変異体は家族性ア

ミロイドポリニューロパチーの原因タンパク質として注目されている。アルツハイマー病、パーキンソン病やALSなどの神経変性疾患では、疾患に特徴的なタンパク質が特定の部位にアミロイド線維を形成することで神経細胞死が起こり、発症の原因となっていると考えられている。アミロイドタンパク質であるトランスサイレチンも変異または加齢により凝集を引き起こし疾患の発症に関与する可能性が考えられる。本研究で変動が認められたトランスサイレチンは、ALSの診断バイオマーカーに利用できるかどうかは、今後さらなる研究が必要である。

アポリポプロテイン E (apolipoprotein E)

図1中のスポット番号824は、アポリポプロテイン E (ApoE)であった。アポリポプロテイン群の一つである ApoE は、主として肝細胞で産生され、全身諸臓器へのコレステロールや脂肪酸の運搬と代謝に関与している。また、ApoE は抗酸化作用も有している。ApoE は遺伝的・環境的要因との相互作用を介して、神経細胞の変性・脱落に関与していると考えられ、ApoE の増加はアルツハイマー病の発症リスクを高めることが知られている。ApoE とALSとの関連については明らかになっていないが、SOD-1 変異型マウス (ALS モデルマウス) の脊髄において ApoE が増加すると報告されており、ApoE の発現量の増加はALSの診断バイオマーカーとなる可能性がある。

セロトランスフェリン (serotransferrin)

セロトランスフェリン (図1中スポット番号366)は、鉄と結合するタンパク質であり、組織に鉄を輸送する役割を担う。このタンパク質は、ALS患者で特異的に認められるブニナ小体 (bunina bodies) に局在していることが知られている。本研究では、コントロールに比べALS患者の脳脊髄液中のセロトランスフェリンは1.5倍以上増加していた。一方、ALS患者の脳脊髄液中でセロトランスフェリンの発現量は減少しているとの報告もなされている。従って、ALSにおけるセロトランスフェリンの変動は未だ明確ではないが、セロトランスフェリンは鉄と結合することから、セロトランスフェリンの増加はALSの原因のひとつに考えられている活性酸素の生成に関与している可能性が考えられる。

(2) ALS 患者脳脊髄液中の酸化損傷タンパク質 (カルボニル化タンパク質) の変動

酸化修飾のひとつであるタンパク質のカルボニル化は、不可逆的反応であり、修復できず化学的に安定であるという特徴からタンパク質の酸化損傷の評価によく利用されている。実際に、老化脳や神経変性疾患の患者脳にカルボニル化タンパク質が蓄積していることが報告されている。本研究では、ALS患者とコントロールの脳脊髄液中のカルボニル化タンパク質の変動を二次元電気泳動

及びウエスタンブロットの併用 (2D-0xyblot) 法にて解析した。その結果を図2に示した。

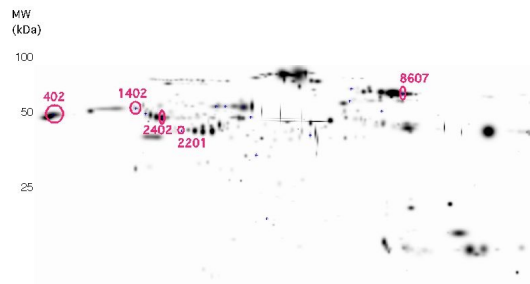


図2. ALS脳脊髄液中のカルボニル化タンパク質

ALS患者においてカルボニル化タンパク質のスポットが246個検出された。それらのスポットをPDQuest version 8.0 (Bio-Rad Laboratories Ltd.)を用いてコントロールと比較し、有意 ($p < 0.05$) に上昇しているスポットを検出した。さらに、これらのスポットについて(1)で行ったタンパク質発現量で補正し酸化損傷度 (specific oxidation levels) を算出した (酸化損傷度 = カルボニル化タンパク質相対量 (2D-0xyblot) / タンパク質発現相対量 (2D-DIGE))。次いで、MALDI-TOF/TOF-MSでタンパク質の同定を行ったところ5個のスポットにおいて同定が成功した (図2、赤丸)。同定が成功したスポットは、図2に示したスポット番号402がアルブミン (albumin)、1402および2402が1アンチトリプシン (alpha-1 antitrypsin)、2201が色素上皮由来因子 (pigment epithelium-derived factor: PEDE)、8607がセロトランスフェリン (serotransferrin) であり、表2にそれらの特徴を示した。また図には示していないが、スポット番号1501は、ALSに特異的に存在するスポットであった。

表2. ALS脳脊髄液中のカルボニル化タンパク質とその酸化損傷度

Spot No.	Protein name	% Cov.	specific oxidation levels
402	albumin	18.6	10.3
1402	alpha-1 antitrypsin	19.9	4.0
2201	pigment epithelium-derived factor	15.6	2.8
2402	alpha-1 antitrypsin	28.0	3.4
8607	serotransferrin	3.4	4.6

アルブミン

アルブミンは、血清や脳脊髄液中に存在するタンパク質である。アルブミンは、それ自身が活性酸素により酸化されることにより、他の生体分子を酸化損傷から防御する抗酸化作用の役割を持っている。本研究では、ALSの脳脊髄液においてスポット番号402のアルブミンの酸化損傷度がコントロールに比べ10.3と非常に高値を示した。従って、多数存在するアルブミンのスポットのうち特に402番のスポットは、ALSの有効なバイオマーカーになる可能性が示された。

1 アンチトリプシン

1 アンチトリプシンは、主要なプロテアーゼインヒビターであり、種々のセリンプロテアーゼを阻害する。通常、アルブミンと同様に血清中に存在するが、一部が脳脊髄液に移行することがある。1 アンチトリプシンは、活性酸素により失活することが報告されており、酸化損傷を受けやすい。本研究結果では、1 アンチトリプシンの酸化損傷度がコントロールに比べ4.0倍であった。従って、1 アンチトリプシンもバイオマーカーになる可能性があることから、さらなる研究が必要である。また、1 アンチトリプシンは抗酸化作用を持つという報告もある。

色素上皮由来因子

色素上皮由来因子は、強力な血管新生阻害因子であることが知られている。また、中枢神経系に色素上皮由来因子の mRNA が広範囲に分布し、神経保護因子としての役割も報告されている。さらに、細胞内酸化ストレスの産生を抑え、細胞のアポトーシスを抑制することが示されている。本研究結果では、色素上皮由来因子の酸化損傷度がコントロールに比べ2.8倍であった。この、色素上皮由来因子の酸化損傷によって、神経に対する保護的な効果が障害されALSの発症に關与する可能性が考えられる。

セロトランスフェリン

セロトランスフェリンは、上記研究成果(1)で記載した通り、鉄と結合するタンパク質であり、組織に鉄を輸送する役割を担う。セロトランスフェリンの酸化損傷度がコントロールに比べ4.6倍増加していた。従って、セロトランスフェリンのタンパク質発現量や酸化損傷度の変動はALSのバイオマーカーになる可能性がある。また、セロトランスフェリンが酸化損傷されることにより、鉄を介した活性酸素の生成に影響を与える可能性がある。

(3) ALS 患者脳脊髄液中のメタボローム解析

ALS患者とコントロールの脳脊髄液中の低分子量代謝産物の変動をCE-TOFMSシステムにて解析した。その結果、94のピーク(カチオン55、アニオン39)において代謝産物が同定された。その中で、尿素回路とそれらに關連するアミノ酸代謝産物などに、ALS患者特異的に検出されたピークが確認された。また、ALS患者で増加または減少しているピークも存在したことからさらなる研究が期待される。

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13件)

1. Laothong U, Hiraku Y, Oikawa S, Intuyod K, Murata M, Pinlaor S. Melatonin induces apoptosis in cholangiocarcinoma cell lines by activating the reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Oncol Rep* 33: 1443-1449 (2015) doi: 10.3892/or.2015.3738. 査読有
2. Huang Z, Ichihara S, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Hu S, Huang H, Ichihara G. Hippocampal phosphoproteomics of F344 rats exposed to 1-bromopropane. *Toxicol Appl Pharmacol.* 282(2):151-160 (2014) doi: 10.1016/j.taap.2014.10.016. 査読有
3. Oikawa S, Kobayashi H, Kitamura Y, Zhu H, Obata K, Minabe Y, Dazortsava M, Ohashi K, Tada-Oikawa S, Takahashi H, Yata K, Murata M, Yamashita T. Proteomic analysis of carbonylated proteins in the monkey substantia nigra after ischemia-reperfusion. *Free Radic Res.* 48(6):694-705 (2014) doi: 10.3109/10715762.2014.901509. 査読有
4. Hirakawa K, Ota K, Hirayama J, Oikawa S, Kawanishi S. Nile Blue Can Photosensitize DNA Damage through Electron Transfer. *Chem Res Toxicol.* 27(4):649-55 (2014) doi: 10.1021/tx400475c. 査読有
5. Wang S, Ma N, Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S, Xie Y, Zhang Z, Huang G, Murata M. Relationships of alpha-SMA-positive fibroblasts and SDF-1-positive tumor cells with neoangiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014:507353 (2014) doi: 10.1155/2014/507353. 査読有
6. Chang J, Oikawa S, Iwahashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, Aoki C, Yamada Y, Ichihara G, Kato M, Ichihara S. Expression of proteins associated with adipocyte lipolysis was significantly changed in the adipose tissues of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. *Diabetol Metab Syndr.* 6(1):8. (2014) doi: 10.1186/1758-5996-6-8. 査読有
7. Thanan R, Pairojkul C, Pinlaor S, Khuntikeo N, Wongkham C, Sripa B, Ma N, Vaeteewoottacharn K, Furukawa A, Kobayashi H, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S, Yongvanit P, Murata M. Inflammation-related DNA damage and expression of CD133 and Oct3/4 in cholangiocarcinoma patients with poor prognosis. *Free Radic Biol Med.* 65:1464-1472. (2013) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.034. 査読有

8. Chang J, Oikawa S, Ichihara G, Nanpei Y, Hotta Y, Yamada Y, Tada-Oikawa S, Iwahashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, Ichihara S. Altered gene and protein expression in liver of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. *Nutr Metab (Lond)*. 9(1):87. (2012) doi: 10.1186/1743-7075-9-87. 査読有
9. Huang Z, Ichihara S, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Subramanian K, Mohideen SS, Ichihara G. Proteomic identification of carbonylated proteins in F344 rat hippocampus after 1-bromopropane exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 263(1):44-52 (2012) doi: 10.1016/j.taap.2012.05.021. 査読有
10. Thanan R, Murata M, Ma N, Hammam O, Wishahi M, El Leithy T, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S. Nuclear Localization of COX-2 in relation to the Expression of Stemness Markers in Urinary Bladder Cancer. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:165879. (2012) doi: 10.1155/2012/165879. 査読有
11. Mo Y, Midorikawa K, Zhang Z, Zhou X, Ma N, Huang G, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. Promoter hypermethylation of Ras-related GTPase gene RRAD inactivates a tumor suppressor function in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.*, 323(2):147-154 (2012) doi: 10.1016/j.canlet.2012.03.042. 査読有
12. Thanan R, Ma N, Iijima K, Abe Y, Koike T, Shimosegawa T, Pinlaor S, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M, Kawanishi S. Proton pump inhibitors suppress iNOS-dependent DNA damage in Barrett's esophagus by increasing Mn-SOD expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 421(2):280-285 (2012) doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.152. 査読有
13. Thanan R, Oikawa S, Yongvanit P, Hiraku Y, Ma N, Pinlaor S, Pairojkul C, Wongkham C, Sripa B, Khuntikeo N, Kawanishi S, Murata M. Inflammation-induced protein carbonylation contributes to poor prognosis for cholangiocarcinoma. *Free Radic Biol Med*. 52(8):1465-1472. (2012) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.018. 査読有

〔学会発表〕(計 4 1 件)

1. 北村祐貴、宇佐美良子、木田博隆、佐藤正之、市原佐保子、松永誠治郎、水野章、富本秀和、村田真理子、及川伸二、アルツハイマー病患者の血漿中におけるプロテオミクス解析、第 85 回日本衛生学会学術総会、和歌山県民文化会館・ホテルアバローム紀の国(和歌山市) 2015 年 3 月 26-28 日
2. 北村祐貴、都築政弘、佐々木良元、市原佐保子、松永誠治郎、水野章、村田真理

子、富本秀和、及川伸二、パーキンソン病患者の血漿中カルボニル化タンパク質の同定、第 84 回日本衛生学会学術総会、岡山コンベンションセンター(岡山市) 2014 年 5 月 25-27 日

3. Yuki Kitamura, Shinji Oikawa, Tetsumori Yamashita, Mariko Murata、Proteomic analysis of the monkey hippocampal DG after the ischemia-reperfusion. HUP0 2013 (12th Human Proteome Organization World Congress)、パシフィコ横浜(横浜市) 2013 年 9 月 14-18 日
4. 及川伸二、疾患特異的バイオマーカーの開発を目指した酸化損傷タンパク質の同定、Bio tech 2012、東京ビッグサイト(東京都) 2012 年 4 月 25-27 日

〔図書〕(計 1 件)

1. 豊國伸哉、内藤裕二、安西和紀、鈴木敬一郎、高橋和彦、中村 肇、山本雅之、馬嶋秀行、中川秀彦、内田浩二、及川伸二、山本順寛、梶村真弓、赤池孝章、熊谷嘉人、佐藤英介、安井裕之、中別府雄作、永澤秀子、二木鋭雄、他、診断と治療社、酸化ストレスの医学 改訂第 2 版、2014、444 (114-123)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

及川 伸二 (OIKAWA, Shinji)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10277006

(2)研究分担者

富本 秀和 (TOMIMOTO, Hidekazu)

三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80324648