

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290018

研究課題名(和文) 運動ニューロンの恒常性維持に関わる分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism for the maintenance of proteostasis in motor neurons

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) 12,900,000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、ALS2及びSQSTM1を疾患制御系候補として選び、ALS2及びSQSTM1が担う細胞内システム制御系の分子機構とその異常について解析し、最終的にALS発症に関わる運動ニューロン恒常性維持機構、及びその破綻の分子基盤を明らかにすることを目的とした。本研究遂行の結果、ALS2欠損が変異SOD1誘導性ユビキチン陽性凝集体及びSQSTM1凝集体の細胞外蓄積を加速させるのに対して、SQSTM1欠損はユビキチン陽性凝集体の運動ニューロン内での選択的蓄積及び細胞外蓄積の抑制をもたらすことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：ALS is a fatal neurodegenerative disorder characterized by a selective loss of motor neurons. Multiple toxicity pathways, such as oxidative stress and misfolded protein accumulation, are implicated in the pathogenesis of ALS. We generated SOD1<sup>H46R</sup> mice either on a Nfe2l2-KO, Sqstm1-KO, or Sqstm1/Als2-double KO background. Loss of SQSTM1 but not NFE2L2 exacerbated disease symptoms. A simultaneous inactivation of SQSTM1 and ALS2 further accelerated the onset of disease. Absence of SQSTM1 accelerated motor neuron degeneration with accompanying the preferential accumulation of ubiquitin-positive aggregates in spinal neurons. Surprisingly, loss of SQSTM1 rather suppressed the accumulation of insoluble polyubiquitinated proteins, suggesting that the selective accumulation of aggregates in neurons might be more insulting than the insoluble proteins. Collectively, SQSTM1 and ALS2 have distinct but additive protective roles against mutant SOD1-mediated toxicity by modulating proteostasis.

研究分野：総合領域・脳神経科学

キーワード：脳神経疾患 脳・神経 神経科学 遺伝子発現 蛋白質分解 酸化ストレス 運動ニューロン ALS

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(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の神経変性疾患であり、発症後3~5年で死に至る極めて重篤な疾患である。ALS患者の5~10%は家族性と考えられているが、大多数は孤発性である。現在、ALSの発症機序は不明であり、有効な治療法・治療薬はない。疾患に対する効果的な治療法・治療薬を開発するためにも、ALSの発症及び進行の分子機構を解明することは喫緊の課題である。

運動ニューロンは多様な要因(遺伝子)によりその恒常性が維持されているが、ひとたびその恒常性維持機構が不可逆的に破綻した時、運動ニューロンは変性し、その結果ALS発症に至るものと考えられる。メンデル遺伝を示す家族性ALSの場合には、影響力の強い単独要因の異常により一挙に恒常性が破綻するのに対し、孤発性の場合には多くの比較的影響力小さい異常の累積により恒常性維持が不能になると想定される。

近年のエクソーム解析等のゲノム解析技術の著しい発展に伴い、現在30種類以上のALS原因・関連遺伝子が同定されている。また、これまで単一要因で発症するとされていた家族性ALSについても、複数の変異遺伝子(oligogenic)により疾患症状が影響されている可能性が指摘されている。一方、運動ニューロンの恒常性維持を脅かす“システム異常”としては、酸化ストレス、興奮毒性、ミトコンドリア機能異常、ERストレス、RNA分子動態の異常、タンパク質分解系異常、細胞内物質移送異常、グリア細胞活性化等の発症・進行要因が提唱されている。ALSはこれら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。しかし、実際にはそのような多因子間の相互関連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る。

### 2. 研究の目的

我々は、これまで家族性2型ALSの原因遺伝子を同定するとともに[引用文献]、その遺伝子産物“ALS2”の分子機能と1型ALS原因遺伝子産物である“変異SOD1”の細胞毒性との関連について検討してきた。そして、ALS2を欠損した変異型SOD1-トランスジェニック(TG)マウスでは、単独の変異型SOD1-TGマウスと比較して脊髄におけるSQSTM1の蓄積がより顕著になるとともに、疾患発症の加速と短命化が顕著になることが明らかとなった[引用文献]。また、孤発性ALS発症の関連因子として同定されたSQSTM1遺伝子のALS患者における遺伝子変異スクリーニング[発表:雑誌論文]、及びSQSTM1遺伝子産物であるSQSTM1が有するオートファジー機能とALS発症との関連について検討してきた。本研究では、これらの先行研究から得た知見を

基に、“ALS2による膜小胞融合と移送”及び“SQSTM1シグナル系”に焦点を絞り、遺伝子とシステム連携により成り立っている運動ニューロン恒常性維持機構の破綻をより多面的に解析し、その実体を明らかにしてゆくことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 実験動物

本研究では、6系統の遺伝子組換えマウスを用いた(SOD1<sup>H46R</sup>-TG、SOD1<sup>G93A</sup>-TG、Nfe2l2-KO、Als2-KO、Sqstm1-KO、GFP-LC3-TG)。これらの系統は、いずれもC57BL/6Nコンジュニック化系統である。2~3系統のマウスを様々な組み合わせで交配し、複数の遺伝子変異を有するマウス系統を作出した。全ての動物実験は、東海大学動物実験委員会の審査と学長の承認を経て実施した。

#### (2) 体重・行動・寿命解析

マウスの体重を週1回測定した。運動機能については、バランスビームテストを用いて計測した。また、疾患マウスの寿命については、自立的に餌を摂取出来なくなった時点を人道的エンドポイントとして測定した。

#### (3) 組織採材・サンプル調製・解析

12週齢、16週齢、20週齢、及び終末期のマウスの各臓器(脳、脊髄、肝臓等)を採取した。そして、各サンプルからRNA及びタンパク質を抽出し、RT-PCR及びWestern Blot法により、各種遺伝子及びタンパク質発現を解析した。また、組織学的解析を行う際には、マウスを灌流固定した後、各臓器を採取し、標準的方法により組織切片の作製、染色あるいは免疫染色、共焦点レーザー顕微鏡による観察を行った。超微形態の観察については、透過型電子顕微鏡を用いた。

#### (4) 統計計算

mRNA及びタンパク質の定量的発現データは、ANOVA解析後に適切なpost hocテストにより有意差検定を行った。寿命解析は、Kaplan-Meier生存解析により行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 平成26年度成果

研究初年度はALS2及びSQSTM1欠損型変異SOD1発現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、脊髄及び大脳皮質における遺伝子発現、オートファジー関連因子の変動、及び組織学的観察による神経細胞体・軸索変性の経時的变化、オートファゴソーム等の細胞内小器官の構造解析を行った。その結果、SQSTM1機能喪失により、変異SOD1発現ALSマウスモデルにおける疾患症状が顕著に悪化するとともに、脊髄運動ニューロン変性、軸索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。さらに、ALS2 及び SQSTM1 の両者を欠損した変異 SOD1 発現 ALS マウスモデルは、ALS2 あるいは SQSTM1 を単独に欠損した ALS マウスモデルよりもさらに早期に発症し、運動機能障害により早期に死亡することも明らかとなった。以上の研究結果から、ALS2 及び SQSTM1 の機能異常は、ともにオートファジー・リソソーム系の変調をもたらし、それにより変異 SOD1 遺伝子発現により引き起こされる運動ニューロン変性を悪化させるものと推定された。

#### (2)平成 27 年度成果

平成 27 年度は、変異 SOD1 凝集体の蓄積量を増大させるメカニズムを明らかにするために、脊髄におけるユビキチン化タンパク質の存在量を解析した。その結果、ALS マウスモデルでは脊髄の不溶画分において発症後期から終末期にかけて顕著なユビキチン化タンパク質の蓄積が観察された。興味深いことに、そのユビキチン化タンパク質の蓄積は、SQSTM1 機能喪失によって抑制されていた。また、免疫組織染色を用いて脊髄におけるユビキチン化タンパク質を検出した結果も矛盾なく、ALS マウスモデルに見られるユビキチン陽性の凝集体が SQSTM1 を欠損させることによってその総量は減少していた。しかし、運動ニューロン細胞体でのユビキチン陽性凝集体は逆に増加していた。これらの結果から、脊髄における SQSTM1 やユビキチン陽性凝集体の全てが神経細胞死を誘起するものではなく、むしろ神経細胞での選択的ユビキチン陽性凝集体の蓄積が細胞死を誘起し、SQSTM1 機能喪失は神経細胞への選択的蓄積ならびに細胞死を加速させることが新たに明らかとなった。さらに、神経細胞以外で観察されるユビキチン陽性凝集体は、神経細胞を保護するために有害物質を隔離すべく形成されているものであり、SQSTM1 機能喪失は有害物質の無毒化作用の減弱をもたらしている可能性が示された。

#### (3)平成 28 年度

研究最終年度は、これまでの変異型 SOD1-TG マウスと *Sqstm1*-KO マウスとの交配、さらには SOD1-TG、*Sqstm1*-KO、及び *A1s2*-KO マウスの三重変異体マウスの解析から、ALS2 欠損が変異 SOD1 誘導性ユビキチン陽性凝集体及び SQSTM1 凝集体の細胞外蓄積を加速させるのに対して、SQSTM1 欠損はユビキチン陽性凝集体の運動ニューロン内（細胞内）での選択的蓄積及び細胞外蓄積の抑制をもたらす事実の再現実験を行い、前年度までのデータを裏付ける確証が得られた。すなわち、ALS2 及び SQSTM1 は共にオートファジー・エンドリソソーム系に関連する ALS 疾患責任遺伝子産物であるが、中枢神経組織内では両者は異なるメカニズムによりタンパク質分解を制御していることが明らかとなった。そこで、次に個体での SQSTM1 過剰発現の効果、ならびに神

経特異的な SQSTM1 喪失の影響を解析するため、変異型 SOD1-TG マウスと *SQSTM1*-TG マウスとの交配、及び神経特異的 *Sqstm1*-KO (SQSTM1-flox;Nes-Cre)マウスとの交配実験を開始した。その結果、予想とは異なり、SQSTM1 過剰発現 SOD1-TG マウスにおいては、逆に疾患症状を悪化させることが判明した。一方、神経特異的 SQSTM1 欠損-SOD1-TG マウスは、全身性 *Sqstm1*-KO マウスと同様に SOD1-TG マウスより短寿命であることを示す予備の結果が得られた。

#### (4)今後の展望

今後、ALS2 及び SQSTM1 過剰発現及び神経特異的 SQSTM1 欠損の影響については更なる分子病態解析を行い、ALS2 及び SQSTM1 が制御するタンパク質分解制御系の解明とその機能喪失による運動ニューロン変性の分子基盤を明らかにする計画である。

#### <引用文献>

Hadano S, et al. (2001) A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nature Genet* 29 (2), 166-173. (PMID:11586298)

Hadano S, et al. (2010) Loss of ALS2/alsin exacerbates motor dysfunction in a SOD1<sup>H46R</sup>-expressing mouse ALS model by disturbing endolysosomal trafficking. *PLoS ONE* 5 (3), e9805. (PMID:20339559)  
doi: 10.1371/journal.pone.0009805

#### 5. 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕（計 8 件）

Zhou QQ, Chen YP, Wei QQ, Cao B, Wu Y, Zhao B, Ou RW, Yang J, Chen XP, Hadano S, Shang HF (2017) Mutation screening of the *CHCHD10* gene in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurobiol* (in press)  
DOI:10.1007/s12035-016-9888-0

Moriya Y, Nagata E, Fujii N, Satoh T, Ogawa H, Hadano S, Takizawa S (2017) Inositol hexakisphosphate kinase 2 is a pre-symptomatic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Tokai J Exp Clin Med* 42 (1), 13-18.

<http://mj-med-u-tokai.com/index.htm>

Chen YP, Wei QQ, Chen XP, Li CY, Cao B, Ou RW, Hadano S, Shang HF (2016) Aberration of miRNAs expression in leukocytes from sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci* 9, Article 69, 17 August 2016,  
DOI:10.3389/fnmol.2016.00069

Hadano S, Mitsui S, Pan L, Otomo A, Kubo M, Sato K, Ono S, Onodera W, Abe K, Chen XP, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Warabi E, Yamamoto M, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F (2016) Functional links between SQSTM1 and ALS2 in the pathogenesis of ALS: cumulative impact on the protection against mutant SOD1-mediated motor dysfunction in mice. *Hum Mol Genet* 25 (15), 3321-3340.

DOI:10.1093/hmg/ddw180

Klionsky DJ, Hadano S, et al. (2016) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 12, 1-222. (査読有) (2,467名中775番目)

DOI:10.1080/15548627.2015.1100356

Yang Y, Tang L, Zhang N, Pan L, Hadano S, Fan DS (2015) Six *SQSTM1* mutations in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis cohort. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemp Degen* 16 (5-6), 378-384.

DOI:10.3109/21678421.2015.1009466

秦野伸二 (2014) 動物実験の基本的考え方と関連法規等について、日本化粧品学会誌 38 (4)、250-257.

<http://www.jcss.jp>

Chen YP, Zheng ZZ, Chen XP, Huang R, Yang Y, Yuan LX, Pan L, Hadano S, Shang HF (2014) *SQSTM1* mutations in Han Chinese populations with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 35 (3), 726.e7-726.e9.

DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.008

[学会発表] (計 30 件)

Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K, Shirakawa R, Adachi H, Aoki M, Sobue G, Shang HF, Hadano S (2017) Dichotomous effect of systemic overexpression of SQSTM1 on disease onset and post-onset survival in SOD1<sup>H46R</sup> mice、一般口演：神経変性疾患 I、20-07e2-1、第40回日本神経科学大会、幕張メッセ(千葉県・千葉市)(July 20-23)

Otomo A, Matsui K, Onodera W, Sugiyama J, Ishida T, Sato K, Mitsui S, Shirakawa R, Nozaki M, Ono S, Fukuda M, Hadano S (2017) The ALS2-interacting protein Rab30 is a

possible regulator for vesicular trafficking between early endosome and the Golgi apparatus、3P-303、第40回日本神経科学大会、幕張メッセ(千葉県・千葉市)(July 20-23).

Hadano S (2017) Therapeutic targets for ALS: Autophagy and oxidative stress. Annual conference 2017: Parkinson disease and movement disorders, Society of Neurology in Sichuan Province, Chengdu (China) (May 13).

Sato K, Suzuki-Utsunomiya K, Hiratsuka Y, Mitsui S, Ono S, Otomo A, Hadano S (2016) Alterations of oligomeric states and subcellular localization of ALS2 mutants underlie the pathogenesis of ALS2-linked motor neuron diseases. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemp Degen* 17 (suppl 1), 118-119 (P56) (27th International Symposium on ALS/MND, Dublin (Ireland) (December 7-9).

Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, Ono S, Sato K, Shirakawa R, Adachi H, Aoki M, Sobue G, Shang HF, Hadano S (2016) Systemic overexpression of SQSTM1 accelerates age of disease onset and reduces survival in SOD1<sup>H46R</sup> mice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemp Degen* 17 (suppl 1), 154 (P115) (27th International Symposium on ALS/MND, Dublin (Ireland) (December 7-9).

Otomo A, Araki R, Ishida T, Shirakawa R, Mitsui S, Ono S, Sato K, Yokoyama S, Kimura H, Hadano S (2016) Analysis of axonal transport in cultured neurons derived from an ALS mouse model by using the microfluidic cell culture system. 27th International Symposium on ALS/MND, Programme, p19 (BW21), Dublin (Ireland) (December 7-9).

白川涼平、濱祐太郎、大友麻子、Shang HF、秦野伸二 (2016) ALS患者由来SQSTM1/p62変異体の神経細胞における局在と機能の解析、第39回日本分子生物学会年会、プログラム、196 (1P-0546)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)(Nov 30-Dec 2)。

松井香奈、小野寺和歌奈、大友麻子、福田光則、秦野伸二 (2016) 新規ALS2結合候補分子Rab30の発現及び細胞内動態解析、第39回日本分子生物学会年会、プログラム、260 (2P-0360)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)(Nov 30-Dec 2)。

三井駿、大友麻子、野崎昌久、小野鈴花、佐藤海、白川涼平、足立弘明、青木正志、祖父江元、Shang, H. -F.、秦野伸二 (2016) SQSTM1の全身性高発現は変異SOD1発現ALSマウスモデルの発症を早める、第39回日本分子生物学会年会、プログラム、279 (2P-0575)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)(Nov 30-Dec 2)。佐藤海、鈴木-宇都宮恭子、平塚結衣、三井駿、小野鈴花、大友麻子、秦野伸二 (2016) ALS2疾患原因変異体の高次構造および細胞内局在の変化はALS2関連運動ニューロン疾患の発症要因である、第39回日本分子生物学会年会、プログラム、279 (2P-0578)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)(Nov 30-Dec 2)。Hadano S, Mitsui S, Otomo A, Sato K, Ono S, Chen XP, Aoki M, Warabi E, Yamamoto M, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F (2016) Loss of SQSTM1/p62 but not NFE2L2/Nrf2 exacerbates motor neuron degeneration in a mutant SOD1-expressing mouse ALS model. 15<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Neurology, Session 6 Neuromuscular/Neurophysiology (AOCN-0118), Kuala Lumpur (Malaysia) (August 19-21)。Otomo A, Araki R, Yokoyama S, Wada J, Hadano S, Kimura H (2016) Analysis of axonal transport in cultured neurons from ALS model mouse by using the microfluidic cell culture system、一般口演：神経変性疾患、01-G-4-4、第39回日本神経科学大会 (Neuroscience 2016)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)(July 20-22)。Ono S, Otomo A, Fukuda M, Hadano S (2016) The novel ALS2-interacting small G protein Rab17 colocalizes with ALS2/Alsin in recycling endosomes、一般口演：神経変性疾患、03-G-1-2、第39回日本神経科学大会 (Neuroscience 2016)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)(July 20-22)。Hadano S (2016) Molecular pathogenesis of ALS: Dysregulation of membrane trafficking and proteostasis. Annual conference 2016: Movement Disorders and Motor Neuron Disease, Society of Neurology in Sichuan Province, Chengdu (China), (June 25)。Ono S, Otomo A, Onodera W, Sato K, Mitsui S, Fukuda M, Hadano S (2015) The novel ALS2-interacting small G

protein Rab17 colocalizes with ALS2 in recycling endosomes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemp Degen* 16 (suppl 1), 182-183 (P196) (26th International Symposium on ALS/MND, Orlando (U.S.A.) (December 11-13)。三井駿、久保瑞希、潘雷、大友麻子、小池正人、内山安男、青木正志、山本雅之、石井哲郎、柳川徹、Shang HF、吉井文均、秦野伸二 (2015) SOD1<sup>H46R</sup>発現ALSマウスモデルの運動ニューロン変性はNrf2ではなくp62/SQSTM1の機能喪失により悪化する、BMB2015・第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会、合同大会プログラム、p249 (4T15L-01)/p578 (3P1231)、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)(December 1-4)。佐藤海、平塚結衣、大友麻子、秦野伸二 (2015) ALS2疾患原因変異体はALS2複合体構造や細胞内局在を変化させる、BMB2015・第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会、合同大会プログラム、p360 (1P1228)、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)(December 1-4)。小野鈴花、大友麻子、福田光則、秦野伸二 (2015) ALS2及び新規結合低分子量Gタンパク質Rab17はリサイクリングエンドソームに局在する、BMB2015・第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会、合同大会プログラム、p376 (2P0052)、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)(December 1-4)。荒木良介、大友麻子、横山奨、和田純希、秦野伸二、木村啓志 (2015) マイクロ流体デバイスを用いたALS疾患モデルの確立、BMB2015・第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会、合同大会プログラム、p444 (2P0928)、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)(December 1-4)。白川涼平、濱祐太郎、大友麻子、秦野伸二 (2015) SQSTM1/p62及びその変異体の神経細胞における局在解析、BMB2015・第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会、合同大会プログラム、p472 (2P1272)、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)(December 1-4)。

② Mitsui S, Kubo M, Pan L, Otomo A, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Yamamoto M, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F, Hadano S (2015) Loss of p62/SQSTM1 but not Nrf2 accelerates motor neuron degeneration in SOD1<sup>H46R</sup> transgenic mice. Oral Session: Polyglutamine Diseases, ALS, SCD, Other

- Neurodegenerative Disorder II, 1003-2-2, 一般口演:ポリグルタミン病、ALS、脊髄小脳変性症、その他の神経変性疾患、1003-2-2)、第38回日本神経科学大会 (Neuroscience2015)、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)( July 28-31 ).
- ②② Sato K, Hiratsuk, Y, Suzuki-Utsunomiya K, Otomo A, Hadano S (2015) Pathogenic mutations in ALS2 alter the oligomeric states of the ALS2 complex and its subcellular localization、第38回日本神経科学大会 (Neuroscience2015)、2P110、神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市) ( July 28-31 ) .
- ②③ Hadano S (2015) Neurological diseases: Recent advances in studies on genes and their functions. 2015 Tianfu International Stroke Conference, Chengdu (China) (May 30) .
- ②④ Hadano S (2015) Motor neuron diseases: Recent advances in studies on genes and their functions. Annual conference 2015: Parkinson's disease and movement disorders, Society of Neurology in Sichuan Province, Chengdu (China) (May 30) .
- ②⑤ Pan L, Otomo A, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Abe K, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F, Hadano S (2014) p62/SQSTM1 deficiency accelerates motor neuron degeneration in SOD1<sup>H46R</sup> transgenic mice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotempo Degen* 15 (suppl 1), 11 (C18) (25th International Symposium on ALS/MND, Brussels (Belgium) (December 5-7) .
- ②⑥ 秦野伸二、王婷、田中政之、林英樹、荻原早苗、岡田千沙、伊藤誠敏、福西菜穂子、飯田裕美、中村彩花、大友麻子、大塚正人 (2014) オートファジー動態の可視化を目的とした新規トランスジェニックマウスの作出、第37回日本分子生物学会年会、プログラム、266 (2P-0944)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) (Nov 25-27) .
- ②⑦ 小野寺和歌奈、大友麻子、福田光則、秦野伸二 (2014) 筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子産物ALS2に結合する新規調節因子Rab30の機能解析、第37回日本分子生物学会年会、プログラム、301 (3P-0384)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) (Nov 25-27) .
- ②⑧ 小野鈴花、大友麻子、福田光則、秦野伸二 (2014) ALS2及び新規ALS2結合低分子量Gタンパク質Rab17の細胞内局在解析、

第37回日本分子生物学会年会、プログラム、301 (3P-0385)、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) (Nov 25-27) .

- ②⑨ Hadano S, Pan L, Otomo A, Abe K, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F (2014) Loss of p62/SQSTM1, an autophagy substrate, aggravates motor dysfunction in a SOD1<sup>H46R</sup>-expressing mouse ALS model. Oral Session: Polyglutamine Diseases, ALS, SCD, Other Neurodegenerative Disorders 1, 01-1-1-1、第37回日本神経科学大会 (Neuroscience2014)、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) (September 11-13) .
- ③⑩ 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)、札幌コンベンションホール(北海道・札幌市) (May 15-17) .

〔図書〕  
なし

〔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  
大友 麻子 (OTOMO, Asako)  
東海大学・医学部・助教  
研究者番号: 50535226
- (3) 連携研究者  
なし
- (4) 研究協力者  
なし