

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

平成 24 年度～28 平成 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究成果報告書概要

1 学校法人名 同志社 2 大学名 同志社大学

3 研究組織名 高次神経機能障害研究センター

4 プロジェクト所在地 京都府京田辺市多々羅都谷1-3

5 研究プロジェクト名 高次神経機能障害の発症メカニズムの解明と新規治療法の開発

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
小林 聡	生命医科学部	教授

8 プロジェクト参加研究者数 16 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
小林 聡	生命医科学研究科・教授	高次神経機能維持のための新たな遺伝子発現制御ネットワークとタンパク質品質管理機構の解析	研究代表 グループ① 創薬標的因子の同定
和久 剛	生命医科学部・助教	高次神経機能維持のための新たな遺伝子発現制御ネットワークとタンパク質品質管理機構の解析	グループ① 創薬標的因子の同定
谷口浩章	同志社大学 高次神経機能障害研究センター・ 嘱託研究員	高次神経機能維持のための新たな遺伝子発現制御ネットワークとタンパク質品質管理機構の解析	グループ① 創薬標的因子の同定
西川喜代孝	生命医科学研究科・教授	高次神経機能維持におけるCa <sup>2+</sup> カルモジュリン依存性蛋白リン酸化酵素の作用解明	グループ①:リーダー 高次神経機能障害に対する創薬
高橋美帆	生命医科学部・助教	高次神経機能維持に関わる細胞内小胞輸送の制御法の確立	グループ① 高次神経機能障害に対する創薬

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

野口範子	生命医科学研究科・教授	酸化コレステロール代謝物を指標とした新規神経障害バイオマーカーの探索	副代表 グループ②:リーダー 高次神経機能障害を診断するバイオマーカーの同定
斎藤芳郎	生命医科学部・准教授	酸化ストレスの神経細胞死誘導作用と保護作用の機構解明	グループ② 高次神経機能障害の発症機構解明
浦野泰臣	生命医科学部・助教	酸化コレステロール代謝物を指標とした新規神経障害バイオマーカーの探索	グループ② 高次神経機能障害を診断するバイオマーカーの同定
御園生裕明	脳科学研究科・教授	イオンチャネルを介した酸化ストレスの神経細胞死誘導機構の解明と予防法の開発	グループ② 高次神経機能障害の発症機構解明
元山 純	脳科学研究科・教授	高次神経機能障害モデルマウスにおける SHH の神経細胞保護機能の解明	グループ③:リーダー 遺伝子破壊マウスを用いた解析
井原康夫	同志社大学神経疾患研究センター・客員教授	アルツハイマー病発症過程における $\gamma$ -secretase 活性化と A $\beta$ 沈着の時間的関係の解明	グループ③ 神経疾患のヒト検体を用いた解析
舟本 聡	生命医科学研究科・准教授	アルツハイマー病発症過程における $\gamma$ -secretase 活性化と A $\beta$ 沈着の時間的関係の解明	グループ③ 神経疾患のヒト検体を用いた解析
宮坂知宏	生命医科学部・助教	アルツハイマー病発症過程における $\gamma$ -secretase 活性化と A $\beta$ 沈着の時間的関係の解明	グループ③ 神経疾患のヒト検体を用いた解析
貫名信行	脳科学研究科・教授	老化関連疾患における異常タンパク質除去機構の解明	グループ③ 神経疾患マウスの行動解析
(共同研究機関等)			
菅 裕明	東京大学大学院・理学研究科・教授	特殊ペプチドを用いた神経細胞死抑制法の開発	グループ① 特殊ペプチド合成

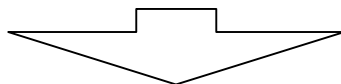
法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

柴田亮行	東京女子 医科大学・ 医学部・ 教授	酸化ストレスの神経細胞死 誘導作用と保護作用の機構 解明	グループ② 神経変性疾患と酸化ス トレスの相関解析
------	-----------------------------	------------------------------------	---------------------------------

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

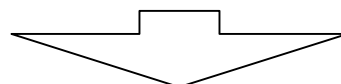
プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
高次神経機能維持のための 新たな遺伝子発現制御 ネットワークとタンパク 質品質管理機構の解析	理化学研究所・ 研究員	谷口浩章	グループ① 創薬標的因子の同定



(変更の時期:平成 24 年 4 月 1 日)

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
理化学研究所・ 研究員	生命医科学部・助教	谷口浩章	グループ① 創薬標的因子の同定



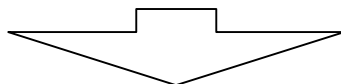
(変更の時期:平成 26 年 9 月 1 日)

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
生命医科学部・助教	・理化学研究所・研究員 ・高次神経機能障害研究 センター嘱託研究員	谷口浩章	グループ① 創薬標的因子の同定

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
老化関連疾患における異常 タンパク質除去機構の解明	順天堂大学大学 院・医学研究科・ 教授	貫名信行	グループ③ 神経疾患マウスの行動 解析



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

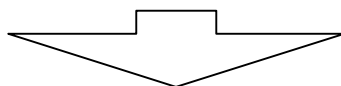
(変更の時期:平成 27年 4月 1日)

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
順天堂大学大学院・ 医学研究科・教授	脳科学研究科・教授	貫名信行	グループ③ 神経疾患マウスの行 動解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
アルツハイマー病発症過程 における $\gamma$ -secretase 活性 変化とA $\beta$ 沈着の時間的関 係の解明	脳科学研究科・ 教授	井原康夫	グループ③ 神経疾患のヒト検体を用 いた解析



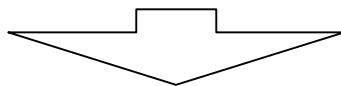
(変更の時期:平成 27年 4月 1日)

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
脳科学研究科・教授	同志社大学神経疾患研究 センター・客員教授	井原康夫	グループ③ 神経疾患のヒト検体を用 いた解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	日本学術振興会 特別研究員(東京大学大学院・ 薬学研究科)	和久 剛	



(変更の時期:平成 27年 4月 1日)

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
日本学術振興会 特 別研究員(東京大学 大学院・薬学研究 科)	生命医科学部・助教	和久 剛	グループ① 創薬標的因子の同定

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

## 11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

**研究目的:** 本研究プロジェクトでは、高次神経機能障害の克服にむけて、神経細胞の機能維持と細胞死誘導の分子機構を解析することで、本疾患の発症機構の一端を解明する。さらに、この過程で明らかにした分子を標的とする治療薬ならびに診断バイオマーカーの開発にも挑む。

**研究意義:** 高次神経機能障害の克服は、高齢者やその家族の QOL を保証し経済的社会的負担を軽減するため、日本の喫緊の課題である。したがって、この課題にむけた本研究の社会的意義は高い。

**計画概要:** 1) 神経細胞の恒常性維持機構、2) 神経細胞の細胞死誘導機構、3) ヒト検体あるいはモデル動物をもちいた個体レベルの解析を行う3つのグループを形成し、神経変性疾患の発症機構の解明と新規治療法の創出を行う。

### (2) 研究組織

**1) 研究代表者:** 小林 聡が担当し、3つの研究グループの連携・進捗状況を確認しつつ、またグループ間の交流を促進するために公開シンポジウムまたは若手研究会を企画運営する。

**2) 各研究者の役割分担や責任体制:** ①神経細胞の機能維持機構、②細胞死誘導機構、③ヒト検体・疾患モデルマウス解析の3つの研究グループにわけ、各テーマには西川清代孝、野口範子、元山 純をグループリーダーとして研究管理させている。

**3) 研究プロジェクトに参加する研究者の人数:** 16名

**4) 大学院生・PD 及び RA の人数・活用状況:** 本研究テーマに参画している大学院生は25名、PDは2名である。これら若手の研究交流促進のために開催している若手交流会では、毎月研究の進捗状況を報告しあい、若手研究者の育成に努めている。

**5) 研究チーム間の連携状況:** グループ①、②の細胞レベルの知見を、グループ③の個体レベルで検証する共同研究を展開し、**原著論文 1)、6)**の成果が出た。

**6) 研究支援体制:** 研究チーム間の連携による研究支援とともに、所属学科の分析機器オペレーターの技術支援が得られる状況にある。

**7) 共同研究機関等との連携状況:** つねに連絡を密にとれるような状況にあり、また年1回の公開シンポジウムでは、一堂に会して進捗状況の確認・意見交換をしている。

### (3) 研究施設・設備等

・研究施設の面積 1,270 m<sup>2</sup>、 使用者数 12名

・主な研究装置、設備の名称及びその利用時間数: 生体微量物質同定システム 3,382 時間  
DNA シークエンサー 3,180 時間、質量分析機 1,104 時間、分子間相互作用解析装置 2,306 時間

### (4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

5年間の研究成果として、**原著論文 103報、著書 13件、特許(取得・出願) 19件、受賞 12件、新聞報道 2件**につながった。

#### 研究成果概要

##### ・研究拠点としての成果

高次神経変性疾患として、アルツハイマー病やパーキンソン病に焦点をしばり研究を展開した。まず神経細胞の恒常性維持については、グループ①と③のチームが、変性タンパク質のリフォールディングや除去に関わるシャペロンやプロテアソームの発現の重要性を解明した。神経細胞死の誘導機構については、グループ②のチームが、コレステロール代謝産物である 24S-hydroxycholesterol に作用を解明し、同物質の産生に関わる酵素 ACAT の阻害剤が細胞死を完全に抑制することを発見した。さらにアルツハイマー脳組織でリン酸化酵素 CaMKII の発現亢進を発見したため、グループ①の創薬チームは CaMKII の特異的阻害ペプチドの開発に成功した。一方、ヒト患者検体の解析を行うグループ③のチームからは、アルツハイマー病発症に関わる A $\beta$  タンパク質の新たな発生メカニズムの存在を発見した。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

## 各グループからの成果概要

### グループ①

- ・\*1 Ca<sup>2+</sup>-カルモデュリン依存性蛋白リン酸化酵素 (CaMK) の活性化異常がパーキンソン病等の精神神経疾患に関連している。CaMKII 阻害ペプチドを独自に開発した多価型ペプチドライブラリー法により同定し、CaMKII の生理機能を特異的に阻害することを見出した。さらに CaMKI, IV それぞれに特異的な阻害ペプチドを多価型ペプチドライブラリー法ならびに新たに開発した多価型ペプチドシート合成技術を用い同定した。
- ・\*2 細胞のタンパク質恒常性維持に、転写因子 Nrf1 がプロテアソーム遺伝子群を統一的に発現制御すること、そして Nrf1 が遺伝子発現を発動するまでの制御メカニズムの詳細について解明することができた。また神経幹細胞・前駆細胞特異的な Nrf1 ノックアウトマウスは早期の神経変性疾患を発症するが、この要因はプロテアソームの発現低下が原因ではないことを明らかにした。この結果は、Nrf1 による同遺伝子の発現制御機構の複雑性を示す。

### グループ②

- ・\*3 アルツハイマー病の発症に関わる脳のコレステロール代謝に重要な 24S-hydroxycholesterol は、神経細胞の ER に発現する ACAT1 酵素によりエステル化され、脂肪滴様構造を形成して細胞死に導くことが明らかにした。
- ・アルツハイマー患者の脳組織において CaMKII の発現が亢進することを発見した。
- ・アルツハイマー病のタウタンパク質の軸索局在化研究のための新規実験モデルを開発し、その分子メカニズムと破綻の過程についての初期的な知見を得た。

### グループ③

- ・神経細胞の酸化ストレス応答や細胞保護に関与する可能性が高い分泌タンパク質ソニックヘッジホッグ (SHH) が低濃度で神経前駆細胞に作用すると、細胞内カルシウム濃度の変動を誘導することを発見した。
- ・\*4 転写因子 NF-Y の大脳皮質神経細胞における欠損がユビキチン、p62 の集積を引き起こし、この転写因子が細胞内タンパク質分解系の制御に関与していることを同定した。
- ・\*5 転写因子 NF-Y の運動ニューロンにおける欠損がユビキチン、p62 の集積を引き起こさずに、神経細胞死を起こすことを同定。この転写因子に制御されるシャペロンが運動ニューロン特異的な神経細胞死に関与することを見出した。
- ・\*6 アルツハイマー病に関わる  $\gamma$ -secretase 活性を測定する為に用いる C99 基質の GXXXG モチーフは C99 の二量体形成には関与しないが、A $\beta$  分子種産生に影響をあたえていることがわかった。

## <優れた成果が上がった点>

### グループ①

- ・CaMKII 阻害ペプチドの細胞内での顕著な効果が証明された。これまで CaMK 阻害薬としてはカルモデュリン結合部位に結合する低分子化合物 (KN93 等) が唯一存在するのみであったが、我々が同定したこれら CaMKII 阻害ペプチドは、触媒部位を標的とした初めての阻害薬であり、さらに KN93 よりも強力かつ特異的であることが示された。
- ・Nrf1 はプロテアソーム遺伝子の発現を介して、細胞内のタンパク質恒常性を維持していることを示した。さらに Nrf1 が遺伝子発現を活性化するためには、切断酵素 DDI2 によりタンパク質切断を受け、核移行することが重要であるが、Nrf1 関連遺伝子である Nrf3 も同様な制御を受けていることを見出した。

### グループ②

- ・ACAT1 の阻害剤は 24S-hydroxycholesterol 誘導性神経細胞死をほぼ完全に抑制することがわかった。
- ・24S-hydroxycholesterol 誘導性細胞死のシグナル経路に CaMKII と RIPK1 が相互活性化して存在することがわかった。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

・タウタンパク質の発現時期は厳密に制御されており、本来発現するべきではない時期に異常に発現すると、アルツハイマー病神経細胞のように、細胞体と樹状突起に異常蓄積することがわかった。

### グループ③

・SHH の胚期細胞内情報伝達経路について、転写活性化が起こらないような低濃度、かつ短時間内で細胞内カルシウムの濃度変動が生じることを明らかにした。

・\*7 脳脊髄液中のアルツハイマー病のマーカータンパク質 A $\beta$  42 量の低下は、A $\beta$  42 が  $\gamma$ -secretase により A $\beta$  38 にまで変換が進んだことを示唆した。これが正しいとすると、アルツハイマー病患者脳では A $\beta$  42 量の低下が起きているにもかかわらず、脳内 A $\beta$  蓄積が進行していることを意味する。

・神経変性疾患の主要病変である異常タンパク質蓄積に関して、オートファジー系に関わる分子がその制御に関与することを示した。特に転写因子 NF- $\kappa$ B、それによって制御されるシャペロン系の関与を示し、これらの因子が疾患の治療ターゲットであることを示した。

### <課題となった点>

#### グループ①

- ・CaMKII 阻害ペプチド M6 は、各種神経疾患モデルでの効果を検証することが必要である。
- ・CaMKI ならびに CaMKIV 特異的阻害ペプチドについては化合物としては非常にユニークであるが、神経疾患を標的とした細胞レベルさらには個体レベルでの検討が求められる。
- ・神経特異的 Nrf1 ノックアウトマウスは、プロテアソームの発現・活性は正常であったことから、ユビキチン化タンパク質を蓄積させる原因遺伝子は解決できなかった。

#### グループ②

- ・24S-hydroxycholesterol により神経細胞内に生じる中性脂質からなる集合体の分子組成を同定することが必要である。
- ・細胞死抑制効果をもっとも優れている ACAT1 阻害剤の脳への到達を促進する方法を開発する必要性がある。
- ・タウの発現時期を制御する実験系の構築は新規のものであり、構築には試行錯誤が必要であったため予想外に時間がかかってしまった。

#### グループ③

- ・細胞内カルシウム濃度変動の誘導と神経前駆細胞の分裂活性化との関係が未だ理解できていない。
- ・選択的オートファジー制御に関わるリン酸化 p62 が神経変性疾患の封入体に存在することを示したが、剖検脳ではリン酸化が死後変化の影響を受けやすいことを見出した。今後剖検脳の検討を行う点でリン酸化に関しては死後変化が課題になると考えた。

### <自己評価の実施結果と対応状況>

#### グループ①

- ・3種の CaMK アイソザイム全てについて特異的阻害モチーフを決定できたことは計画通りであり、かつその配列から各アイソザイムが特徴的な配列を有していることを見出したことは大きな収穫であった。今後より優れた阻害剤開発に貢献できると期待される。
- ・上記成果を可能にしたのが、多価型ペプチドをセルロース膜ならびにスライドガラスにスポット合成する技術である。本技術により1アミノ酸レベルで結合親和性における重要度を評価できる。本技術が極めて有効に機能した点は大きな進歩である。
- ・神経細胞におけるタンパク質品質管理に関わるタンパク質分解酵素プロテアソームの転写因子 Nrf1 による発現制御の詳細についてはかなり理解が進んだ。しかしこれら制御メカニズムに含まれる因子をターゲットとした Nrf1 活性化物質のスクリーニングまでには至らなかった。神経変性疾患に対する新たな創薬ターゲットとして Nrf1 の可能性は十分あると考える。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

**グループ②**

- ・他グループとの連携が不足していることを考え、グループ1で検討している CaMKII 阻害剤による細胞死抑制効果を評価し、シグナル経路の作用点を明らかにした。
- ・グループ 3 との連携を踏むため、マウスや患者脳の病理組織学的検討を充実させた。
- ・中間評価の助言に従い、疾患ターゲットをアルツハイマー病にした。

**グループ③**

- ・新たな SHH シグナル応答経路を見いだすことができた点は評価できるが、未だ論文発表できていない。現在論文執筆中である。
- ・当初の仮説通りに、 $\gamma$ -secretase をターゲットにすることで、副作用の少ない抗 A $\beta$  治療予防戦略への展開の可能性を見出すことができた。GXXXG モチーフを標的とすることで A $\beta$  分子種産生を変調できる可能性も示すこともできた。
- ・概ね順調に進展した。遺伝性神経変性疾患であるハンチントン病に関する病態を検討する過程で神経変性疾患全般に関与するタンパク質品質管理機構に関する研究を推し進めることができた。

**<外部（第三者）評価の実施結果と対応状況>**

プロジェクト期間中、年度末3月に公開シンポジウムを合計4回行い、外部評価委員として二本鋭雄先生（産業技術総合研究所・客員研究員）、石浦章一先生（東京大学大学院・教授）に出席いただき、その年度の研究進捗に対する評価をいただいた。指摘された点について、翌年以降すべて対応した。特筆すべき点としては、2013 年度に対する外部評価で、「研究対象とする神経変性疾患は発症機序の異なる疾患が多岐にわたっているため、研究拠点としてまとめる成果が分散する恐れがある」と指摘された。そこで2014 年度以降は、神経変性疾患として発症機序に共通性の高いアルツハイマー病とパーキンソン病に絞り、研究を展開した。

**<研究期間終了後の展望>**

本研究拠点を形成したことで、各研究グループ間の情報共有がされ共同研究が促進したことが大きな成果の1つでもある。これらの共同研究は今後も継続し、さらなる神経変性疾患に対する研究、特に創薬までつなげる予定である。

**<研究成果の副次的効果>**

- ・骨髄細胞から骨を破壊する破骨細胞へと分化する際に、CaMKIV が重要な役割を果たしていることが知られている。今回開発した CaMKIV 特異的阻害ペプチドの1つが破骨細胞分化を顕著な阻害効果があることを確認している。これは将来骨粗鬆症や関節リウマチ疾患に対する新たな治療薬となる可能性を秘めている。
- ・\*8 神経細胞の恒常性維持に関わるタンパク質分解酵素プロテアソームの発現制御が、ガン細胞においても重要な生理的意義があることも発見し、2つの特許申請(国内・国外)につながった(特願 2016-230449、PCT/JP2017/010445)。
- ・\*9 ラジカル捕捉型抗酸化物質であるビタミン E の同族体である tocopherol と tocotorienol の細胞死抑制効果の違いが側鎖の二重結合に由来することがわかった。
- ・今回発見したカルシウム変動誘導型の SHH シグナル伝達経路を詳細に解明することで、SHH による神経細胞の軸索伸長を誘導する分子メカニズムの理解が進むことが期待される。
- ・線条体投射線維が無髄神経であることを見出し、中枢神経系の無髄神経系に関する知見が全く存在しないことに気づいた。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- |                      |                     |                    |
|----------------------|---------------------|--------------------|
| (1) <u>神経変性疾患</u>    | (2) <u>アルツハイマー病</u> | (3) <u>パーキンソン病</u> |
| (4) <u>コレステロール代謝</u> | (5) <u>恒常性維持</u>    | (6) <u>細胞死</u>     |
| (7) <u>ペプチド創薬</u>    | (8) <u>in vivo</u>  |                    |



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

### 13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

#### <雑誌論文>

#### 3グループ合計103報からの抜粋

##### グループ①

- 1) Mitsui T., Watanabe-Takahashi M., Shimizu E., Zhang B., Funamoto S., Shinji Yamasaki S., Nishikawa K.\*, Affinity-based screening of tetravalent peptides identifies subtype-selective neutralizers of (2016) Shiga toxin 2d, a highly virulent subtype, by targeting a unique amino acid involved in its receptor recognition, *Infect. Immun.*, 84, 2653-2661. 査読有
- 2) Tsutsuki, K., Watanabe-Takahashi, M., Takenaka, Y., Kita, E. Nishikawa, K. (2013) Identification of a peptide-based neutralizer that potently inhibits both Shiga toxins 1 and 2 by targeting specific receptor-binding regions. *Infect. Immun.*, 81, 2133-2138. 査読有
- 3) Hattori T., Watanabe-Takahashi M., Shiina I., Ohashi Y., Dan S., Nishikawa K., Yamori T., Naito M., M-COPA, a novel disruptor of Golgi system suppresses apoptosis induced by Shiga toxin, *Genes Cells*, 2016, 21, 901-906. 査読有
- 4) Ogawa R., Nagao K., Taniuchi K., Kato U., Hara Y., Inaba T., Kobayashi T., Sasaki Y., Akiyoshi K., Watanabe-Takahashi M., Nishikawa K., and Umeda M. (2015) Development of a novel tetravalent synthetic peptide that binds to phosphatidic acid, *PLoS One*, 2015 10: e0131668. 査読有
- 5) Watanabe-Takahashi M.#, Kato M.#, Shimizu E., and Nishikawa K. (2015) Identification of a wide range of motifs inhibitory to Shiga toxin by affinity-driven screening of customized divalent peptides synthesized on a membrane, *Appl. Environ. Microbiol.*, 81:1092-1100. #Equal contribution. 査読有
- 6) Funamoto S., Sasaki T., Ishihara S., Nobuhara M., Nakano M., Watanabe-Takahashi M., Saito T., Kakuda N., Miyasaka T., Nishikawa K., Saido TC, and Ihara Y., Substrate ectodomain is critical for substrate preference and inhibition of  $\gamma$ -secretase, *Nature Commun.*, 2013, 4:2529. 査読有
- 7) Watanabe-Takahashi M.#, Tsutsuki K.#, Takenaka Y., Kita E. and Nishikawa K. (2013) Identification of a peptide-based neutralizer that potently inhibits both Shiga toxins 1 and 2 by targeting specific receptor-binding regions, *Infect. Immun.*, 81:2133-2138. #Equal contribution. 査読有
- 8) Yamagata K, Kobayashi A. (2017) The cysteine-rich domain of TET2 binds preferentially to mono- and dimethylated histone H3K36. *J Biochem.* pii: mvx004 査読有
- 9) \*2 Taniguchi, H., Okamuro, S., Kohji, M., Waku, T., Kubo, K., Hatanaka, A., Sun, Y., A M Chowdhury, AM A., Fukamizu, A., Kobayashi, A. (2017) Possible roles of the transcription factor Nrf1 (NFE2L1) in neural homeostasis by regulating the gene expression of deubiquitinating enzymes. *Biochem Biophys Res Commun.* 484, 176-183. 査読有
- 10) Fukagai, K., Waku, T., Chowdhury, AM., Kubo, K., Matsumoto, M., Kato, H., Natsume, T., Tsuruta, F., Chiba, T., Taniguchi, H., Kobayashi, A. (2016) USP15 stabilizes the transcription factor Nrf1 in the nucleus, promoting the proteasome gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 478, 363-370. 査読有
- 11) Waku, T., Nakajima, Y., Yokoyama, W., Nomura, N., Kako, K., Kobayashi, A., Shimizu, T., Fukamizu, A. (2016) NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner. *J Cell Sci.* 129, 2382-2893. 査読有
- 12) Karim, MR., Taniguchi, H., Kobayashi, A. (2015) Constitutive activation of Drosophila CncC transcription factor reduces lipid formation in the fat body. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 463, 693-698. 査読有
- 13) Ito, T., Taniguchi, H., Fukagai, K., Okamuro, S. Kobayashi, A. (2015) Inhibitory mechanism of FAT4 gene expression in response to actin dynamics during Src-induced carcinogenesis. *PLoS ONE*, 10, e0118336. 査読有
- 14) \*2 Tsuchiya, Y., Taniguchi, H., Ito, Y., Morita, T., Karim, MR., Ohtake, N., Fukagai, K., Ito, T., Okamuro, S., Iemura, S., Natsume, T., Nishida, E. Kobayashi, A. (2013) The CK2-Nrf1 axis controls the clearance of ubiquitinated proteins by regulating proteasome gene expression. *Mol. Cell. Biol.* 33, 3461-3472. 査読有

##### グループ②

- 15) Misu, H., Takayama, H., Saito, Y., Mita, Y., Kikuchi, A., Ishii, K., Chikamoto, Y., Kanamori, T., Tajima, N., LanLan, F., Takeshita, Y., Honda, M., Tanaka, M. Kato, S., Matsuyama, M.,

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

- Yoshioka, Y., Iwayama, K., Tokuyama, K., Akazawa, N., Maeda, S., Takekoshi, K., Matsugo, S., Noguchi, N., Kaneko, S., Takamura, T. (2017) Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of ROS and AMPK in muscle. *Nature Med.*, in press. 査読有
- 16) \* 9 Nakazawa, T., Miyanoki, Y., Urano, Y., Uehara, M., Saito, Y., Noguchi, N. (2017) Effect of vitamin E on 24(S)-hydroxycholesterol-induced necroptosis-like cell death and apoptosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, in press. 査読有
- 17) Bharatwaj Sowrirajan, Yoshiro Saito, Deepak Poudyal, Qian Chen, Hongyan Sui, Suk See DeRavin, Hiromi Imamichi, Toyotaka Sato, Douglas B. Kuhns, Noriko Noguchi, Harry L. Malech, H. Clifford Lane and Tomozumi Imamichi, Interleukin-27 Enhances the Potential of Reactive Oxygen Species Generation from Monocyte-derived Macrophages and Dendritic cells by Induction of p47phox. *Sci. Rep.*, 7:43441, 2017 査読有
- 17) Hirofumi Misu, Hiroaki Takayama, Yoshiro Saito, Yuichiro Mita, Akihiro Kikuchi, Kiyooki Ishii, Keita Chikamoto, Takehiro Kanamori, Natsumi Tajima, Fei LanLan, Yumie Takeshita, Masao Honda, Mutsumi Tanaka, Seiji Kato, Naoto Matsuyama, Yuya Yoshioka, Kaito Iwayama, Kumpei Tokuyama, Nobuhiko Akazawa, Seiji Maeda, Kazuhiro Takekoshi, Seiichi Matsugo, Noriko Noguchi, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura, Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of ROS and AMPK in muscle. *Nature Med.*, in press, 2017 査読有
- 18) Kimiyuki Shibuya, Toshiaki Watanabe, Yasuomi Urano, Wakako Takabe, Noriko Noguchi, Hiroaki Kitagishi, Synthesis of 24(S)-hydroxycholesterol esters responsible for the induction of neuronal cell death. *Bioorgan. Med. Chem.*, 24, 2559-2566, 2016. 査読有
- 19) Noriko Noguchi. Ebselen, a useful tool for understanding cellular redox biology and a promising drug candidate for use in human diseases. *Arch. Biochem. Biophys.*, 595, 109-112, 2016. 査読有
- 20) Mutsumi Tanaka, Yoshiro Saito, Hirofumi Misu, Seiji Kato, Yuki Kita, Yumie Takeshita, Takehiro Kanamori, Toru Nagano, Masatoshi Nakagen, Takeshi Urabe, Toshinari Takamura, Shuichi Kaneko, Kazuhiko Takahashi, Naoto Matsuyama, Development of a sol particle homogeneous immunoassay for measuring full-length selenoprotein P in human serum, *J. Clin. Lab. Anal.*, 30, 114-122, 2016 査読有
- 21) Rina Kotani, Yasuomi Urano, Hachiro Sugimoto, Noriko Noguchi, Decrease of amyloid- $\beta$  levels by curcumin derivative via modulation of amyloid- $\beta$ -protein precursor trafficking. *J. Alzheimer's Disease*, 56, 529-542, 2016. 査読有
- 22) \* 3 Wakako Takabe, Yasuomi Urano, Diep-Khanh Ho Vo, Kimiyuki Shibuya, Tanno M., Hiroaki Kitagishi, Toyoshi Fujimoto, Noriko Noguchi, Esterification of 24(S)-hydroxycholesterol induces formation of atypical lipid droplet-like structure leading to neuronal cell death. J. Lipid Res. 57, 2005-2014, 2016 査読有
- 23) Yoshiro Saito, Noriko Noguchi. Oxidized Lipoprotein as a Major Vessel Cell Proliferator in Oxidized Human Serum. *PLoS One*. 11:e0160530, 2016 査読有
- 24) Saito Y, Akazawa-Ogawa Y, Matsumura A, Saigoh K, Itoh S, Sutou K, Kobayashi M, Mita Y, Shichiri M, Hisahara S, Hara Y, Fujimura H, Takamatsu H, Hagihara Y, Yoshida Y, Hamakubo T, Kusunoki S, Shimohama S, Noguchi N. Oxidation and interaction of DJ-1 with 20S proteasome in the erythrocytes of early stage Parkinson's disease patients. *Sci Rep*. 6:30793, 2016 査読有
- 25) D.-K. Ho Vo, Y. Urano, W. Takabe, Y. Saito, N. Noguchi, 24(S)-Hydroxycholesterol induces RIPK1-dependent but MLKL-independent cell death in the absence of caspase-8, *Steroids*, 99, 230-237, 2015. 査読有
- 26) K. Takagane, J. Nojima, H. Mitsuhashi, S. Suo, D. Yanagihara, F. Takaiwa, Y. Urano, N. Noguchi, S. Ishiura, A $\beta$  induces oxidative stress in senescence-accelerated (SAMP8) mice, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 23, 1-7, 2015. 査読有
- 27) Shioji Ishiwatari, Minako Takahashi, Chie Yasuda, Maho Nakagawa, Tatsuya Kon, Yoshiro Saito, Noriko Noguchi, Shoko Matsukuma, The protective role of DJ-1 in ultraviolet-induced damage of human skin: DJ-1 levels in the stratum corneum as an indicator of antioxidative defense. *Arch. Dermatol. Res.* 307, 925-935, 2015. 査読有
- 28) Noriko Noguchi, Yasuomi Urano, Wakako Takabe, Yoshiro Saito, New aspects of 24S-hydroxycholesterol in modulating neuronal cell death, *Free Radic. Biol. Med.*, 87, 366-372, 2015 査読有
- 29) Yoshiro Saito, Mototada Shichiri, Takashi Hamajima, Noriko Ishida, Yuichiro Mita, Shohei

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

- Nakao, Yoshihisa Hagihara, Yasukazu Yoshida, Kazuhiko Takahashi, Etsuo Niki, Noriko Noguchi, Enhancement of lipid peroxidation and its amelioration by vitamin E in a subject with mutations in the SBP2 gene, *J. Lipid Res.*, 56:2172-82, 2015 査読有
- 30) Mayuko Morita, Azusa Sekine, Yasuomi Urano, Taki Nishimura, Wakako Takabe, Hiroyuki Arai, Takao Hamakubo, Tatsuhiko Kodama, Noriko Noguchi, Lysophosphatidylcholine promotes SREBP-2 activation via rapid cholesterol efflux and SREBP-2-independent cytokine release in human endothelial cells, *J. Biochem*, 158, 331-338, 2015 査読有
- 31) Takeshi Kumagai, Hiroko Usami, Nao Matsukawa, Fumie Nakashima, Miho Chikazawa, Takahiro Shibata, Noriko Noguchi, Koji Uchida, Functional interaction between cyclooxygenase-2 and p53 in response to an endogenous electrophile, *Redox Biol.*, 4, 74-86, 2015 査読有
- 32) Yamanaka K., Urano Y., Takabe W., Saito Y., Noguchi N. Induction of apoptosis and necroptosis by 24(S)-hydroxycholesterol is dependent on activity of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1. *Cell Death Dis.* 5, e990, 2014 査読有
- 33) Okabe A., Urano Y., Itoh S., Suda N., Kotani R., Nishimura Y., Saito Y., Noguchi N. Adaptive responses induced by 24S-hydroxycholesterol through liver X receptor pathway reduce 7-ketocholesterol-caused neuronal cell death. *Redox Biol.*, 2, 28-35, 2014 査読有
- 34) Bishop, H.I., Guan, D., Bocksteins, E., Parajuli, L.K., Murray, K.D., Cobb, M.M., Misonou, H., Zito, K., Foehring, R.C., and Trimmer, J.S. (2015) Distinct, cell- and layer-specific expression patterns and independent regulation of Kv2 channel subtypes in cortical pyramidal neurons. *J. Neurosci.* in press. 査読有
- 35) Hirono, M., Ogawa, Y., Misono, K., Zollinger, D.R., Trimmer, J.S., Rasband, M.N., and Misonou, H. (2015) BK channels localize to the paranodal junction and regulate action potentials in myelinated axons of cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 35, 7082-7094. 査読有
- 36) Trimmer, J.S. Misonou H. (2015) Phosphorylation of voltage-gated ion channels. In Handbook of Ion Channels (M Trudeau and J Zhang ed) in press. Boca Raton: CRC Press. 査読有
- 37) Jensen, C.S. Misonou H. (2015) Live-cell imaging of post-Golgi transport vesicles in cultured hippocampal neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.* 35, 123-135. 査読有
- 38) Jensen, C.S., Watanabe, S., Rasmussen, H.B., Schmitt, N., Olesen, S.P., Frost, N.A., Blanpied, T.A., and Misonou H. (2014) Specific Sorting and Post-Golgi Trafficking of Dendritic Potassium Channels in Living Neurons. *J. Biol. Chem.* 289, 10566-10581. 査読有
- 39) Nomura, T., Watanabe, S., Kaneko, K., Yamanaka, K., Nukina, N., Furukawa, Y. (2014) Intranuclear Aggregation of Mutant FUS/TLS as a Molecular Pathomechanism of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Biol. Chem.* 289, 1192-202. 査読有
- 40) Hermansteyne, T.O., Subedi, K., Li, W.W., Hoffman, G.E., Meredith, A.L., Mong, J.A., Misonou, H. (2013) Kv2.2: A novel molecular target to study the role of basal forebrain GABAergic neurons in the sleep-wake cycle. *Sleep* 36, 1839-1848. 査読有
- 41) Furukawa, Y., Kaneko, K., Watanabe, S., Yamanaka, K., Nukina, N. (2013) Intracellular seeded aggregation of mutant Cu,Zn-superoxide dismutase associated with amyotrophic lateral sclerosis. *FEBS Lett.* 587, 2500-2505. 査読有
- グループ③**
- 42) \* 6 Higashide H, Ishihara S, Nobuhara M, Ihara Y and Funamoto S. (2017) Alanine substitutions in the GXXXG motif alter C99 cleavage by g-secretase but not its dimerization. *J. Neurochem.* 140 955-962. 査読有
- 43) \* 7 Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K and Ihara Y; J-ADNI (2012) Altered g-secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.* 4 344-352. 査読有
- 44) Kakuda N, Akazawa K, Hatsuta H, Murayama S, Ihara Y; The Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives (2012) Suspected limited efficacy of g-secretase modulators. *Neurobiol. Aging* 34 1101-1104. 査読有
- 45) Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. (2016) Genome-wide analyses in neuronal cells reveal that upstream transcription factors regulate lysosomal gene expression. *FEBS J.* 283 :1077-1087. 査読有
- 46) Yamanaka T, Tosaki A, Miyazaki H, Kurosawa M, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Misawa H, Takahashi R, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. (2016) Differential roles of NF-Y transcription factor in ER chaperone expression and neuronal maintenance in the CNS. *Sci Rep.* 6:34575. 査読有

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

- 47) Tanaka M, Ishizuka K, Nekooki-Machida Y, Endo R, Takashima N, Sasaki H, Komi Y, Gathercole A, Huston E, Ishii K, Hui KK, Kurosawa M, Kim SH, Nukina N, Takimoto E, Houslay MD, Sawa A. Aggregation of scaffolding protein DISC1 dysregulates phosphodiesterase 4 in Huntington's disease. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1438-50. 査読有
- 48) Bosch MK, Nerbonne JM, Townsend RR, Miyazaki H, Nukina N, Ornitz DM, Marionneau C. Proteomic analysis of native cerebellar iFGF14 complexes. *Channels (Austin)*. 2016;10(4):297-312. 査読有
- 49) Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun*. 2016;7:11067. 査読有
- 50) Inobe T, Nukina N. Rapamycin-induced oligomer formation system of FRB-FKBP fusion proteins. *J Biosci Bioeng*. 2016;122(1):40-6. 査読有
- 51) Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Doi H, Takumi T, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS acts as an aggregation-dependent modifier of polyglutamine disease model mice. *Sci Rep*. 2016;6:35236. 査読有
- 52) Kurosawa M, Matsumoto G, Sumikura H, Hatsuta H, Murayama S, Sakurai T, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Serine 403-phosphorylated p62/SQSTM1 immunoreactivity in inclusions of neurodegenerative diseases. *Neurosci Res*. 2016;103:64-70. 査読有
- 53) Misawa H, Inomata D, Kikuchi M, Maruyama S, Moriwaki Y, Okuda T, Nukina N, Yamanaka T. Reappraisal of VACHT-Cre: Preference in slow motor neurons innervating type I or IIa muscle fibers. *Genesis*. 2016;54(11):568-72. 査読有
- 54) Ohno M, Kimura M, Miyazaki H, Okawa K, Onuki R, Nemoto C, Tabata E, Wakita S, Kashimura A, Sakaguchi M, Sugahara Y, Nukina N, Bauer PO, Oyama F. Acidic mammalian chitinase is a proteases-resistant glycosidase in mouse digestive system. *Sci Rep*. 2016;6:37756. 査読有
- 55) Shimizu H, Miyazaki H, Ohsawa N, Shoji S, Ishizuka-Katsura Y, Tosaki A, Oyama F, Terada T, Sakamoto K, Shirouzu M, Sekine S, Nukina N, Yokoyama S. Structure-based site-directed photo-crosslinking analyses of multimeric cell-adhesive interactions of voltage-gated sodium channel beta subunits. *Sci Rep*. 2016;6:26618. 査読有
- 56) Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Genome-wide analyses in neuronal cells reveal that upstream transcription factors regulate lysosomal gene expression. *FEBS J*. 2016;283(6):1077-87. 査読有
- 57) \*5 Yamanaka T, Tosaki A, Miyazaki H, Kurosawa M, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Misawa H, Takahashi R, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Differential roles of NF-Y transcription factor in ER chaperone expression and neuronal maintenance in the CNS. Sci Rep. 2016;6:34575. 査読有
- 58) Imai Y, Kobayashi Y, Inoshita T, Meng H, Arano T, Uemura K, Asano T, Yoshimi K, Zhang CL, Matsumoto G, Ohtsuka T, Kageyama R, Kiyonari H, Shioi G, Nukina N, Hattori N, Takahashi R. The Parkinson's Disease-Associated Protein Kinase LRRK2 Modulates Notch Signaling through the Endosomal Pathway. *PLoS Genet*. 2015;11(9):e1005503. 査読有
- 59) Inobe T, Nozaki M, Nukina N. Artificial regulation of p53 function by modulating its assembly. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;467(2):322-7. 査読有
- 60) Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Oma Y, Hattori N, Ishiura S, Nukina N. Nuclear localization of MBNL1: splicing-mediated autoregulation and repression of repeat-derived aberrant proteins. *Hum Mol Genet*. 2015;24(3):740-56. 査読有
- 61) Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Miyazaki H, Akagi T, Hashikawa T, Doi H, Takumi T, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3:24. 査読有
- 62) Kurosawa M, Matsumoto G, Kino Y, Okuno M, Kurosawa-Yamada M, Washizu C, Taniguchi H, Nakaso K, Yanagawa T, Warabi E, Shimogori T, Sakurai T, Hattori N, Nukina N. Depletion of p62 reduces nuclear inclusions and paradoxically ameliorates disease phenotypes in Huntington's model mice. *Hum Mol Genet*. 2015;24(4):1092-105. 査読有

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

- 63) Matsumoto G, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation. Hum Mol Genet. 2015;24(15):4429-42. 査読有
- 64) Ogawa M, Shidara H, Oka K, Kurosawa M, Nukina N, Furukawa Y. Cysteine residues in Cu,Zn-superoxide dismutase are essential to toxicity in Caenorhabditis elegans model of amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun. 2015;463(4):1196-202. 査読
- 65) \*4 Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Matsumoto G, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization. Nat Commun. 2014;5:3354. 査読有

### <図書>

- 1) 小林 聡, 土谷佳樹. (2014) プロテアソームリカバリーにおける転写因子 Nrf1 (NFE2L1)の遺伝子発現機構. 生化学 65, 265-268.
- 2) 野口範子, 脳のコレステロール代謝と神経変性疾患, 生物の科学遺伝, 70, 225-229, 2016, エヌティーエス, 東京
- 3) 斎藤芳郎, セレンの生物学-セレンプロテインの機能と疾患, 細胞工学, 35, 240-246, 2016, 秀潤社, 東京
- 4) 野口範子 (2012) Necroptosis, 医学のあゆみ別冊「酸化ストレス」 352,142-144, 日本医学出版
- 5) 上代淑人, 渋谷正史, 井原康夫 監訳. (2012) デブリン生化学第7版 -臨床の理解のために- 丸善出版

**13件より抜粋**

### <学会発表>

- 招待講演** 1) \*2 小林 聡「転写因子 Nrf1 による代謝制御」BMB2015, 神戸, ワークショップ  
2015年12月3日 **29件より抜粋**
- 国際学会** 1) \*3 Noguchi N., Yamanaka K., Urano Y., Saito Y. 「24(S)-Hydroxycholesterol induces either apoptosis or necroptosis, using caspase-8 dependent switching machinery of cells.」 Cold Spring Harbor Asia, Sezu, China, 17 April, 2013 **29件より抜粋**
- 国内学会** 1) \*1 第20回腸管出血性大腸菌感染症研究会(富山県民共生センターサンフォルテ、2016年11月10-11日) X線結晶構造解析によるペプチド性 Stx 阻害薬の新たな阻害機構の解明、玉田真一、高橋美帆、千田美紀、奥田明子、宮澤淳夫、千田俊哉、○西川喜代孝 **159件より抜粋**

### <研究成果の公開状況>(上記以外)

#### シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

##### <既に実施しているもの>

- 国際シンポジウム International Conference on Neurodegenerative Disorders. 2014年6月13日  
公開シンポジウム 4回(2013-2016年度3月、毎年1回)  
若手交流会 20回(2013年度～)  
研究交流会 2回(2012年度)  
講習会 1回(2012年度)  
キャリアセミナー 1回(2016年度)

##### <これから実施する予定のもの>

該当なし

<センターホームページ公開> URL : <http://rc-neuro.wix.com/neurodegeneration>

### 14 その他の研究成果等

#### 特許取得・出願

- 1) \*8 抗がん剤. 和久剛、小林聡、加藤裕紀、渡辺秀教. 特願 2016-230449, 出願 2016年11月28日

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1201009

- 2) \*8 抗がん剤. 和久剛、小林聡、加藤裕紀、糀美早紀、渡辺秀教. PCT/JP2017/010445, 出願 2017 年 3 月 15 日
- 3) Stx1 毒性阻害4価ペプチドおよびこれを含む疾患治療薬発明人; 西川喜代孝、高橋美帆、加藤美帆子、出願日; 2010 年 1 月 29 日、登録番号: 特許第 5897178 号、登録日: 2016 年 3 月 11 日
- 4) Method of screening toxin-neutralizing peptide, STX2 inhibitory peptide and vero toxin-neutralizing agent. Inventor(s): Nishikawa, Kiyotaka., US Patent, No.US 9,1 03, 820 B2, Publication Date: 11 Aug. 2015, Assignee: Japan Science and Technology Agency, Patent Expiration Date: 7 May 2030 (extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 1774 days).
- 5) \*1 CaMKII 阻害ペプチドおよびこれを含むCaMKII 阻害剤. 西川喜代孝、高橋美帆、西村浩輝、高柳広、尾藤晴彦. 出願日; 2010 年 1 月 29 日、登録番号: 特許第 5754008 号、登録日: 2015 年 6 月 5 日
- 6) ヒドロキシコレステロール脂肪酸エステルの検出方法. 浦野泰臣, 野口範子, 北岸宏亮, 高部稚子, 丹野将貴, 渋谷公幸, 三宅祥元. 特願2015-186371, 出願2015年9月24日
- 7) \*3 細胞死抑制剤. 浦野泰臣、野口範子、斎藤芳郎、山中一哲. 特願 2012-242950, 出願 2012 年 11 月 2 日

**19件より抜粋****受賞**

- 1) バイオビジネスアワード JAPAN 彩都賞、西川喜代孝、腸管出血性大腸菌感染症の新たな治療薬、2013.2.15、大阪産業創造館; バイオビジネスアワード JAPAN 実行委員会 (構成; 大阪医薬品協会、財団法人大阪科学技術センター、株式会社大阪証券取引所、大阪商工会議所、大阪府、国際文化公園都市株式会社、彩都建設推進協議会、公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団、公益財団法人都市活力研究所)
- 2) K. Nishikawa, the prize for the Best Poster on Prevention, Control and Treatment: Animal and Human at the 8<sup>th</sup> International Symposium on Shiga toxin (Verocytotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections, 6-9 May 2012 in Amsterdam, the Netherlands.
- 3) 第 67 回日本酸化ストレス学会学術集会優秀演題賞 小林茉佑香(指導教員 野口)
- 4) Diep-Khanh, HV. Young investigator award, The Society for Redox Biology and Medicine's 22nd Annual Meeting, SFRBM 2015 (21 Nov, 2015)
- 5) Shogo Inari. Young investigator award, The Society for Redox Biology and Medicine's 23rd Annual Meeting, SFRBM 2016 (20 Nov, 2016)

**12件より抜粋****15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応****< 「選定時」に付された留意事項 >**

該当なし

**< 「選定時」に付された留意事項への対応 >**

該当なし

**< 「中間評価時」に付された留意事項 >**

本拠点の外部審査委員からの指摘で「神経変性疾患が多岐にわたっているため、疾患を絞り込むべきである」に対して、中間評価では「もっともな指摘である」と指摘を受けた。

**< 「中間評価時」に付された留意事項への対応 >**

上記の指摘に対して、様々なタイプの神経変性疾患から、発症機序に共通性のあるアルツハイマー病とパーキンソン病に絞り込み、それが奏功して本成果につながったと考える。