



戦略的創造研究推進事業
研究領域「脳を守る」

研究課題

「神経変性の分子機構解析に基づく
新しい治療戦略の開発」

研究期間：平成11年11月1日～平成16年10月31日

研究代表者

垣 塚 彰

京都大学大学院生命科学研究科教授

1. 研究実施の概要

ハンチントン病、マシャド・ジョセフ病 (MJD) などの9つの遺伝性神経変性疾患は原因遺伝子内の伸長したCAGリピートが作り出すグルタミンリピート(ポリグルタミン)によって発症すると考えられるため「ポリグルタミン病」と呼ばれる。しかし、何故ポリグルタミンが神経細胞変性や細胞死を引き起こすかは十分に解明されていない。我々はポリグルタミンなどの異常蛋白質の蓄積・凝集が神経変性を引き起こしていると仮定し、ポリグルタミンをモデルに用いて神経変性疾患に共通する発症メカニズムの解析を行ってきた。その結果、I. MJDの原因蛋白質からポリグルタミンを含むC末端部分を切り出す(プロセシングする)活性を持つPC12細胞の亜株を分離し、プロセシングが約220番目のアミノ酸近傍で起こっていること、さらに、MJD患者の罹患部位でも同様なプロセシングが生じていることを明らかにした。II. 培養神経細胞でポリグルタミンが引き起こす細胞死シグナルを解析し、ポリグルタミンの蓄積は、小胞体ストレスをもたらし、それがASK1-SEK1-JNKのシグナルとなって細胞死誘導に重要な役割を果たすことを明らかにした。III. ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死に関わる遺伝子をショウジョウバエを用いた遺伝学的な手法でスクリーニングし、ter94(ドロソフィラのVCP)が、細胞死に積極的に関わる遺伝子であることを明らかにした。IV. 多くの神経変性疾患に認められる異常蛋白質の蓄積を感知している分子を想定し、伸長したポリグルタミンをもつMJD蛋白質と相互作用する蛋白質を培養細胞から生化学的に精製し、その蛋白質がVCPであることを明らかにした。V. さらに、VCPが神経変性疾患において重要な役割を果たすことを示す多くの実験結果を得た。すなわち、1) VCP蛋白質はポリグルタミンの凝集体やLewy小体などの神経変性疾患に認められる異常蛋白質と共局在を示すこと、2) VCPは細胞内の凝集体を解きほぐす潜在能力をもつこと、3) VCPのATPase活性の低下はERストレスとERの異常な膨潤による空胞形成及び細胞死を誘導すること、4) VCPは酸化によりそのATPase活性を失活すること、5) VCPは、酸化以外にリン酸化やアセチル化といった蛋白質修飾を受けること、6) リン酸化やアセチル化によってVCPのATPase活性が変化すること、6) 神経変性疾患の障害部位で共通するVCPの蛋白質修飾が起きている可能性があること、を見いだした。今後、VCPの機能修飾の実態を詳細に解明することで、主要な神経変性疾患の分子メカニズムの根幹が明らかになり、多数の神経変性疾患に対して有効な治療・予防法の開発に発展する基盤(足がかり)ができるものと期待している。

2. 研究構想

マシヤド・ジョセフ病やハンチントン病など、9つの遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子から作り出される伸長したポリグルタミンが神経変性を引き起こすことが判明し、ポリグルタミン病と総称されるようになってきた。さらに、他の遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病・プリオン病・パーキンソン病・筋萎縮性側索硬化症(ALS) 等) においても、原因遺伝子から作られる異常な蛋白質が細胞内で凝集・蓄積することによって神経細胞が変性に陥り脳から脱落していくと考えられるようになってきた(図1)。したがって、神経変性を引き起こす共通の分子機構を想定することは決して荒唐無稽とは言えず、異常蛋白質の蓄積がひきおこす神経細胞の変性・死のユニバーサルメカニズムを解明し、すべての神経変性疾に当てはまる万能治療・予防法の開発を目指すことは、医学史上これまでにない極めて重要な挑戦と考えられる。

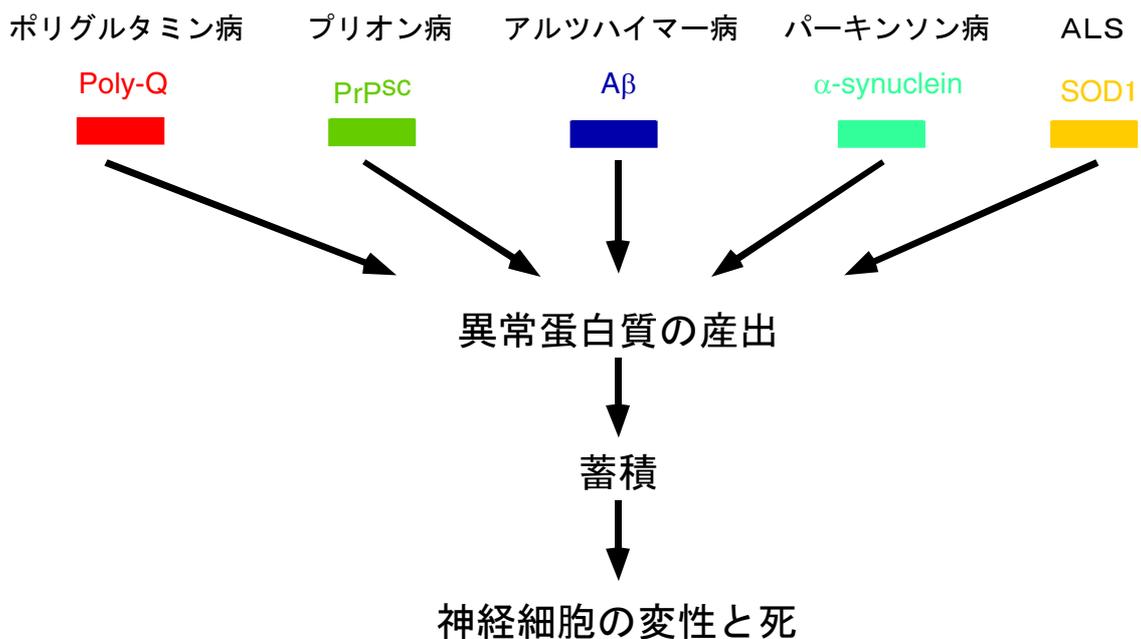


図1 異常蛋白質の蓄積が同定される神経変性疾患

本研究の狙いは、研究代表者がこれまでに開発してきた伸長したグルタミンリピート(ポリグルタミン)を発現させるトランスジェニックマウス・フライ及び培養神経細胞による神経変性疾患のモデルシステムを解析することによって、現在治療法の無い神経変性疾患の治療及び発症予防のための全く新しい方法論を開発することである。ポリグルタミン病の病態を反映する上記の疾患モデルを徹底的に駆使・解析することにより、

一見異なる複数の神経変性疾患間に共通する神経細胞変性の分子機構を明らかにすること、さらに、その共通な部分を治療のターゲットとすることによって、複数の神経変性疾患を総括的に治療する画期的な治療法開発に繋がることを想定したものである。すなわち、ポリグルタミンによる神経変性を神経変性の典型例と位置づけ、その分子機構を解明することによって「神経変性とは何か？」という問いに答える総括的な概念をつくること、さらには、神経が変性する過程で共通に引き起こされる分子機構を明らかにし、その分子機構を標的とする治療法を開発することによって、神経変性疾患を一網打尽とする新しい方法論を構築するための基盤となる基礎研究を目指した。また、一つの疾患モデルシステムから見いだされた治療法の有効性を別の疾患モデルで検討することによって疾患間での分子機構の詳細な比較が可能となり、多くの神経変性疾患の治療法の確立に向けて多大な貢献がもたらされると考えた。一方、近年益々重要性が高まっている細胞の生と死に関わるシグナル伝達の分子機構の解析を東京医科歯科大学の一條秀憲教授のグループと東京大学後藤由季子助教授のグループに担当していただき、それらの研究から得られた知見を神経変性疾患の研究にフィードバックする体制をとることとした。

3. 研究成果

3. 1 神経変性の分子機構解析に基づく新しい治療戦略の開発（垣塚グループ）

3. 1 1 MJD蛋白質をプロセッシングする神経細胞株の樹立

ポリグルタミン病では、原因遺伝子の脳内発現部位が必ずしも障害部位となっていないことが、不思議な現象として認知されていた。我々のこれまでの実験結果から、MJD蛋白質は、たとえ伸長したグルタミンリピート（ポリグルタミン）を含んでいても、際だった神経毒性は引き起こさなかったが、ポリグルタミンそのものは、極めて強い凝集性と神経毒性を示した。これらの結果は、脳の領域特異的に個々のポリグルタミン病原遺伝子産物（特に MJD 蛋白質）からポリグルタミンを含む蛋白質断片が切り出されることによって、特定の領域が疾患特異的に障害されている可能性を示唆する。我々は、「伸長したポリグルタミンを含む全長蛋白質は神経変性を引き起こす活性は非常に弱い、ある特定の脳内領域で限定分解もしくはプロセッシングを受けた時、細胞障害性の強いポリグルタミンを含む蛋白質断片が切り出されて、その領域の神経細胞を障害する活性が表在化する」という「プロセッシングモデル」を提唱した。限定分解もしくはプロセッシングをおこなう酵素が個々の病因蛋白質に特異的でしかも脳の領域に特異的であるとすると、対応するポリグルタミン病でポリグルタミンが切り出される領域が限定され、特定の疾患で特定の脳の領域が障害を受けることをうまく説明することができる。

さらに、これらの病因蛋白質がほぼ全ての臓器で発現しているにもかかわらず、脳の特定の領域しか障害されないこともうまく説明できる。現在、このモデルは、”toxic fragment hypothesis”と呼ばれ、ポリグルタミン病の病態を説明するモデルとして広く使われている。

一方、増殖性の強い培養細胞では、たとえ長いポリグルタミンを有していても全長 MJD 蛋白質（例えば 79 のグルタミンリピートを含む MJD79）の発現では、凝集性や細胞毒性を観察することができなかった。我々は、これらの細胞では、MJD 蛋白質をプロセッシングする活性は非常に弱く、特に分裂に伴い蛋白質量が 2 分される増殖性の細胞では、そのような活性は、もし存在しても検出出来ないと考えた。そこで、NGF によってポストミトティックなニューロン様細胞に分化誘導出来るラット副腎褐色細胞腫由来の PC12 細胞で、NGF 添加後に MJD79 蛋白質を発現させ、数日間にわたって細胞を観察した。その結果、MJD79 蛋白質を発現させた後、1 週間から 10 日後にかけてポリグルタミンの凝集像を示す細胞が、約 0.1% 頻度で存在することを見いだした。これは、非常に頻度が低い PC12 細胞には、MJD 蛋白質を限定分解する細胞が含まれていることを示唆している。

そこで我々は、MJD 蛋白質がプロセッシングされた細胞で薬剤耐性遺伝子が発現するシステムを構築し（図 2）、薬剤耐性を示した PC12 細胞の亜株を選別し、実際に MJD 蛋白質のプロセッシング活性が亢進しているかどうかを解析した。プロセッシング活性の指標として、細胞に MJD79-GFP 蛋白質をトランスフェクション法で発現させた時の GFP（green fluorescent protein）シグナルの凝集頻度を用いた。

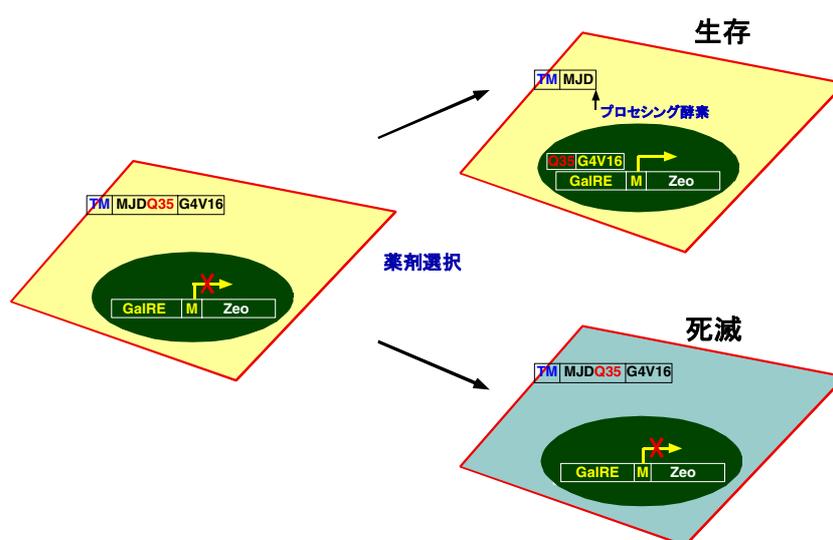


図 2 MJD 蛋白質のプロセッシング活性による細胞選択法

この PC12 細胞亜株のなかで、B16 細胞は、親株に比べて約 100 倍の頻度で GFP シグナルの凝集像を示した。さらに、薬剤の濃度を 4 倍に上げて B16 細胞から再選別して得られた C10 細胞は、親株に比べて約 300 倍の頻度で GFP シグナルの凝集像を示した (図 3)。

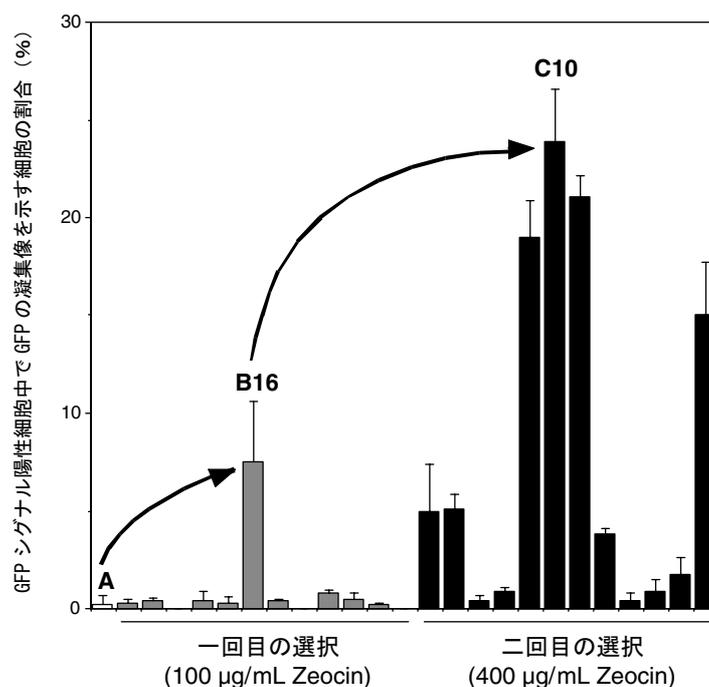


図 3 MJD 蛋白質をプロセッシングする細胞の単離

実際にウェスタンブロット法で切断の有無を調べてみると、B16、C10 細胞では、全長 MJD 蛋白質に加えて、ポリグルタミンの N 末側で切断を受けたと推測できるさらに一本のはっきりとしたバンドが検出された (図 4)。分子量から推測すると、N-末端から約 200 数十番目のアミノ酸の近傍で切断を受けており、ちょうど細胞障害を示しはじめる長さに相当する。実際、MJD 患者に特異的に、同様なサイズの MJD 蛋白質の分解産物が検出され、MJD 蛋白質に対する異なるエピトープを認識する抗体の実験から、N-末端から約 220 番目のアミノ酸の近傍で切断を受けていることが判明した。一方、この細胞ではコントロールとして用いたハンチントン病蛋白質を限定分解する活性は有しておらず、このプロセッシング活性は MJD 蛋白質に特異的であることが確認できた (図 4)。

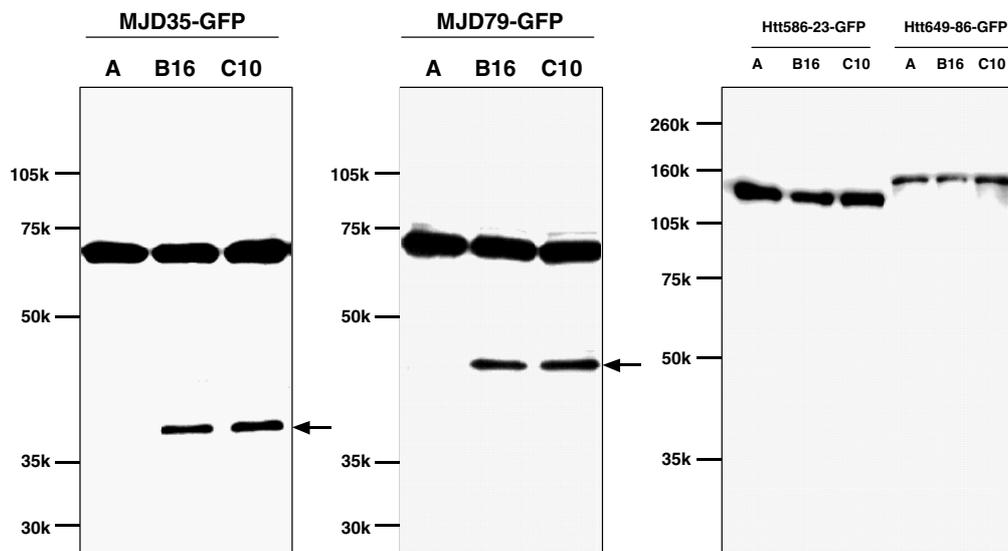


図4 単離された細胞における MJD 蛋白質特異的なプロセッシング

我々が提唱したプロセッシングモデルを完全に証明するためには、MJD 蛋白質からポリグルタミンを含む部分蛋白質を切り出す酵素を同定し、さらには、そのような酵素の発現部位が疾患に関わる脳内の領域に限局していることを示す必要がある。現在、これらの細胞間では、MJD プロセッシングに関わる遺伝子の mRNA の発現量に差があると仮定し、DNA tip を用いた mRNA のプロファイル解析を行っている最中である。この一連の方法は、未知のプロセッシング酵素を系統的に同定するための全く新しい方法論となると期待される。その意味でも、一刻も早く MJD 蛋白質のプロセッシング酵素を同定し、この方法の有効性を示したい。もちろん、MJD 蛋白質の特異的プロセッシング酵素が同定できれば、その阻害剤を開発することで、MJD の発症予防が現実性をもってくるとは言うまでもない。

3. 1 2 ポリグルタミン発現神経細胞モデルの樹立と解析

ポリグルタミンが引き起こす細胞死の分子機構そのものも、疾患発症の理解に向けて重要な課題である。我々は、ポリグルタミンが引き起こす細胞死のシグナル伝達を生化学的に解析するために、同調してポリグルタミンの発現誘導を引き起こす培養神経細胞株の樹立を試みた。

PC12 細胞に、79 リピートからなるポリグルタミン (Q79) をコードする CAG リピー

トをテトラサイクリンを培地から除くことで発現誘導が可能なプロモーター支配下に導入し、その遺伝子が染色体に組み込まれた細胞株 PC12-Q79 を樹立した。Q79 には発現蛋白質を検出するために Flag エピトープを付けた。テトラサイクリン存在下において、PC12-Q79 細胞は親株と同じく、NGF 非添加では指数増殖を、NGF 添加後は増殖の停止と神経様細胞への分化を示した。一方、NGF 添加と同時にテトラサイクリンを培地から除くと、48 時間後から 72 時間後にかけて細胞内にポリグルタミンの凝集物が形成され、Q79 の発現誘導後 96 時間から 120 時間にかけて、ほとんど全ての細胞が死に絶えた。ここで樹立した細胞では、ポリグルタミンの発現及び細胞死が同調的に引き起こされるため、生化学的な解析に適している。まず、いわゆるアポトーシスに極めて重要と考えられている caspase、特に caspase 3 が、この細胞死の過程でどのように活性化されるかを検討した。コントロールとしてこの細胞を Ca イオノフォア A23187 で処理すると、処理後 18 時間後に於いて顕著な caspase 3 の活性を検出することが出来た。予期に反して、PC12-Q79 細胞においては caspase 3 の活性は A23187 で処理した時と比べてわずかに上昇するだけであった。

さらに、細胞を種々の caspase の阻害剤 (ZVAD、DEVD 等) で処理しても細胞死は抑制されなかった。この場合、核の変化は抑制されたが細胞質の分断化は阻害されず、結果として細胞は死滅した。従って、caspase は、核の凝集や DNA のフラグメンテーションというようなアポトーシスの表現型には重要であるが、細胞死のコミットメントには別の分子がより中心的な役割をはたしていると考えられた。

この細胞を用い他のアポトーシス関連物質の活性化をいろいろ解析したところ、SEK1-JNK のキナーゼカスケイドが活性化されていることが見いだされた。SEK1、JNK はそれぞれ MAPKK、MAPK に属するキナーゼで、種々のストレスにตอบสนองして、上流のキナーゼによってリン酸化を受けて活性化されることが知られている。これらの活性型キナーゼは、リン酸化されたキナーゼを特異的に認識する抗体を用いて同定することが出来る。Q79 の発現によって JNK の蛋白質量にはほとんど変化を認めなかったが、Q79 誘導 24 時間後から SEK1 蛋白質量の増加と SEK1 のリン酸化が、48 時間後から JNK のリン酸化が検出された。これらの結果から、ポリグルタミンの発現によって SEK1-JNK のストレスキナーゼカスケイドが順次活性化されていることが判明した。

次に SEK1 の活性化が細胞死に繋がっているかどうかを解析した。この実験では、SEK1 の機能をブロックする変異体 (ドミナントネガティブ変異体) を発現させ、その結果細胞死が抑制されるかどうかの検討をおこなった。ドミナントネガティブ SEK1 (DN-SEK1) を発現した細胞が判別出来るように、DN-SEK1 は GFP の C-末端部位に融合した形 (GFP-DN-SEK1) で PC12-Q79 細胞に発現させた。コントロールの GFP の

発現ベクターのトランスフェクションでは、Q79 誘導 96 時間後で GFP ポジティブな細胞のおおよそ 70%の細胞がアポトーシスに特徴的な形態を示した。一方、GFP-DN-SEK1 発現ベクターのトランスフェクションでは、GFP ポジティブな細胞の 80%以上の細胞が健康な形態をとっていた (図 5)。これらの健康にみえる GFP-DN-SEK1 を発現した細胞では JNK でリン酸化を受ける c-Jun のリン酸化の抑制が観察され、実際に SEK1-JNK のカスケードがブロックされていた。以上の結果から、少なくとも培養細胞モデルでは、ポリグルタミンの凝集が何らかの分子機構で SEK1 を活性化して (後述)、神経細胞死を引き起こしていると考えられた。

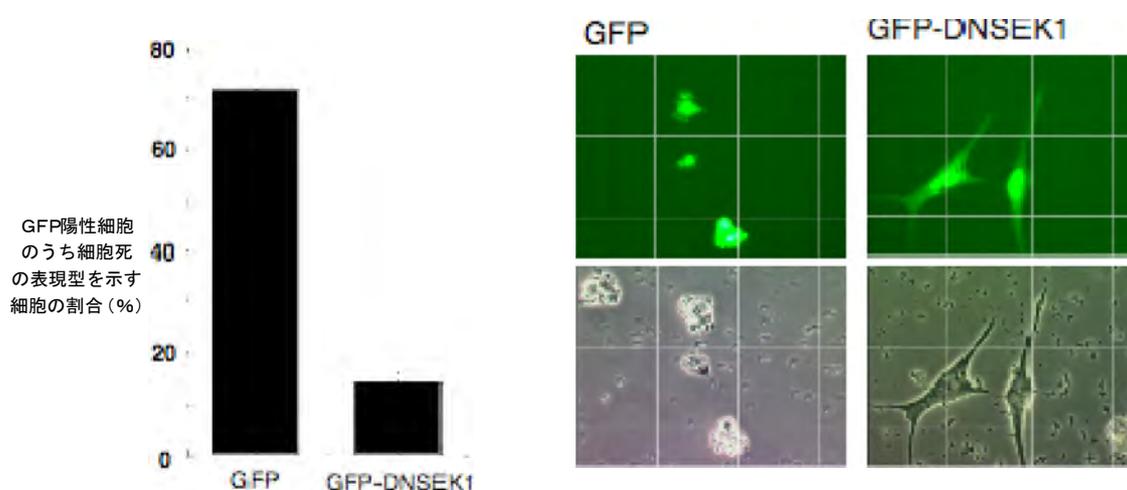


図 5 ドミナントネガティブ SEK1 によるポリグルタミンが引き起こす細胞死の阻害

3. 1 3 神経細胞死のエフェクター遺伝子としての ter94/dVCP の同定：ドロソフィラの遺伝学的手法を用いた解析

上記の実験と平行して、ポリグルタミンが引き起こす細胞死のシグナル伝達に関わる遺伝子を遺伝学的に同定する実験を行った。この実験では、まず、ショウジョウバエの複眼原基特異的プロモーター(GMR promoter)を使用してポリグルタミンを発現させたトランスジェニックショウジョウバエを作製した。このポリグルタミンバエでは光受容体細胞と色素細胞の欠失、個眼の融合及び複眼の陥凹を伴う複眼の変性が観察された。この複眼の変性は、ポリグルタミンが長いほど強く、また、トランスジーンを両アレルにもつハエで、より強い変性が認められ (遺伝子量効果)、MJD の患者さんに認められる性質をみごとに反映していた。さらに、現存するもっとも強い caspase の阻害物質であるバキュロウィルスの p35 蛋白質や dIAP (inhibitor of apoptosis)を同じ複眼特異的なプ

ロモーターで発現させたショウジョウバエと掛け合わせてもほとんど影響を受けず、この複眼の変性は、前述の培養細胞の実験の場合と同様、caspase 非依存性であることが判明した。

続いて、染色体上の種々の欠失した領域をもつ変異体約 200 系統を用いて、このポリグルタミンバエと掛け合わせて、複眼の変性を増強する系統と変性を抑制する系統をそれぞれ複数得た。その後、これらの欠失領域に存在する個々の遺伝子に変異をもつ変異体を順次取得し、さらなる掛け合わせ実験を行った。その結果、ter94 (ドロソフィラ VCP) と呼ばれる遺伝子の変異体で、複眼の変性が顕著に抑制されることを見いだした (図 6)。

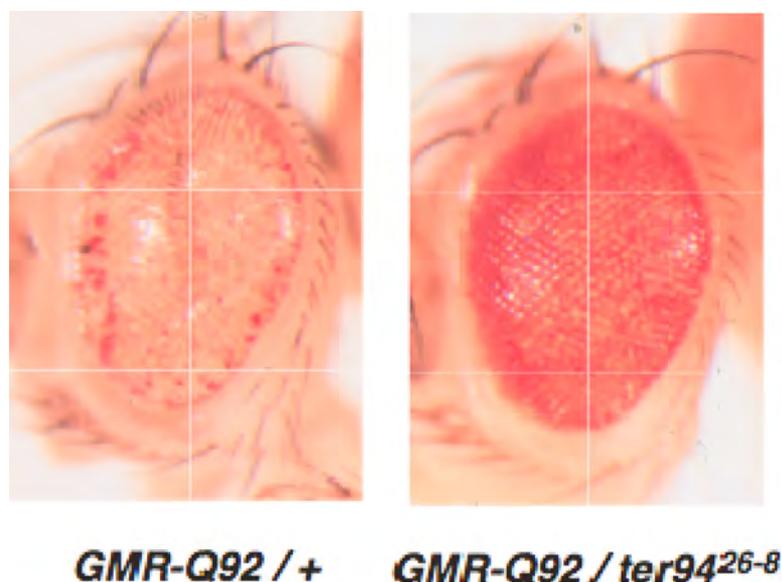


図 6 ショウジョウバエを用いた遺伝学的なスクリーニングで同定されたポリグルタミンが引き起こす複眼の変性を抑制する ter94 の変異体

複眼の変性がもっとも軽減した ter94 変異体 (ter94²⁶⁻⁸) でもポリグルタミンの凝集の大きさや量に大きな変化は見られず、ter94²⁶⁻⁸ ではポリグルタミンの凝集から以降の細胞死シグナルが伝わっていないことが示唆された。逆に、ter94 遺伝子を外来性に大量に発現させると、複眼の変性を引き起こすことが判明した。この場合、あまりにも大量に発現させた ter94 蛋白質自体が、異常蛋白質化してそれ自身が細胞死シグナルを発しているようである。この複眼の変性は、ポリグルタミンの場合と同様、caspase 阻害因子の p35 では抑制されなかった。したがって、ポリグルタミンが引き起こす死のシグナ

ルは、従来型の caspase を介するものではなく、ter94 を介して下流に伝達される新規の経路を介するものと考えられた。現在、ポリグルタミン病だけでなく他の変性疾患においても、同様な ter94 の経路が主要な役割を果たすかどうかを解析中である。

近年、我々のモデルと同様な培養細胞やショウジョウバエのポリグルタミン病モデルで、Heat Shock Protein (HSP) が、細胞死を抑制することが相次いで報告された。それら、HSPのうち、Hsp70 に ter94/VCP が引き起こす細胞死を抑制する機能があることが判明し、少なくとも Hsp70 には、シャペロンとしての機能に加えて、ter94/VCP からの caspase 非依存性の細胞死を抑制する機能があることが明らかになった。胃薬として従来広く用いられているセルベックスに Hsp70 の誘導作用があるという文献があり、セルベックスの神経細胞死予防効果をこのショウジョウバエモデルで検討している。セルベックスは、現在我が国でもっとも処方量の多い医薬品であり、日本人の長寿との関連からも興味もたれる。

3. 1 4 異常蛋白質に関わる分子としての VCP/p97 の同定と解析

(1) 異常蛋白質センサーとしての VCP/p97 の同定

ポリグルタミン病をはじめとする様々な神経変性疾患において、神経細胞死、変性蛋白質の蓄積、細胞質の空胞化などの病理像が共通に認められる。これらの知見は、神経変性疾患には共通の分子メカニズムが存在するとの考えを支持する。この考えに基づくと、共通する分子メカニズムの第一段階に関与する分子として、細胞内の変性蛋白質の蓄積を感知するセンサー蛋白質の存在を想定することができる。そこで、我々は、もう一つのアプローチとして、このような仮想センサー蛋白質を同定することを試みた。ポリグルタミンそのものは、すぐに凝集して不溶化するため、この実験には用いることができなかった。そこで、79 個のポリグルタミンを含む MJD 蛋白質 (MJD79) を用いて実験をおこなった (図 7)。その結果、ポリグルタミンの発現で細胞死を引き起こす PC12 細胞、HeLa 細胞、COS 細胞等に MJD79 と共沈降する分子量約 100kDa の蛋白質が存在することが判明した。この蛋白質はポリグルタミン部分を欠失させた MJD 蛋白質とは結合しなかったため、この蛋白質を PIP-1 (polyglutamine-interacting protein 1) と名付け、MJD79 蛋白質を用いてアフィニティ精製を行った (図 7)。精製した PIP-1 のトリプシン分解産物に対して質量解析および蛋白質シーケンスを行ったところ PIP-1 は VCP/p97 という名前前で報告されていた AAA ATPase family の蛋白質であった。

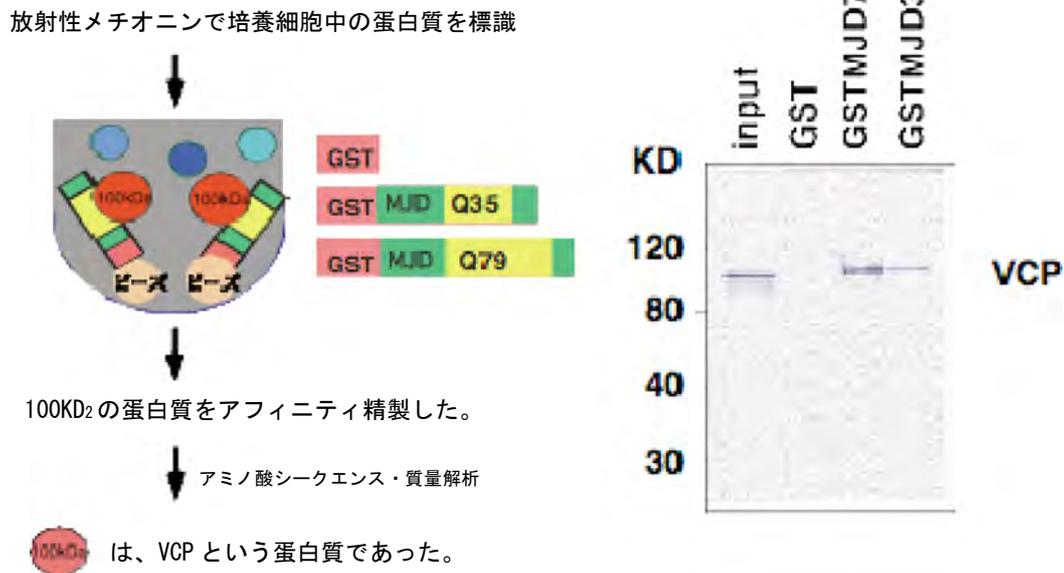


図7 細胞内に想定される異常蛋白質の蓄積をモニターする蛋白質の同定

先に遺伝学的に同定した *ter94* 遺伝子は、まさにドロソフィラの *VCP* 遺伝子そのものであり、全く同じ分子が、生化学的な精製法と遺伝学を用いたスクリーニングで、ともにポリグルタミンと関連する分子として同定されたことは、*VCP* の重要性を物語っている。さらに、*VCP* は、アミノ酸レベルでヒト、ラット、マウス間で100%同一で、ドロソフィラとも84%の相同性を示し、進化の過程で極めて保存された蛋白質の一つである。また、*VCP* は、ユビキチン化された蛋白質をプロテアゾームへ運ぶ機能や、細胞周期に付随した小胞体やゴルジ器官の再構築に関わることが提唱されている。

(2) 神経変性疾患に認められる異常蛋白質の凝集体と *VCP* の共局在

早速、*VCP* 蛋白質に対する抗体を作成し、*VCP* と変性蛋白質との細胞内での局在を調べた。先に樹立した *PC12-Q79* 細胞では、ポリグルタミン発現前には、内在性 *VCP* は核と細胞質にほぼ均質に分布していたが、培地からテトラサイクリンを除いてポリグルタミンを発現させると、ポリグルタミンの凝集体に *VCP* が集積してくることが見いだされた(図8)。この時、*PC12* の細胞質には、たくさんの空胞が形成されていることに気が付いた。このような *VCP* とポリグルタミンの凝集体との共局在は、ポリグルタミンを発現させたトランスジェニックラットやハンチントン病患者の脳切片にも見いだされた(図9)。さらに、孤発性 Parkinson 病や dementia with Lewy body の Lewy body

との共局在 (図 9) や診断不明で亡くなった患者さんのニューロン内のユビキチン陽性凝集物 (図 9) や ALS のモデル動物である SOD1 マウスに認められる SOD1 の凝集物との共局在が確認され、VCP は、種々の変性蛋白質を神経細胞内で認識・結合していることが判明した。

PC12-Q79(Q79 発見誘導 48 時間後)

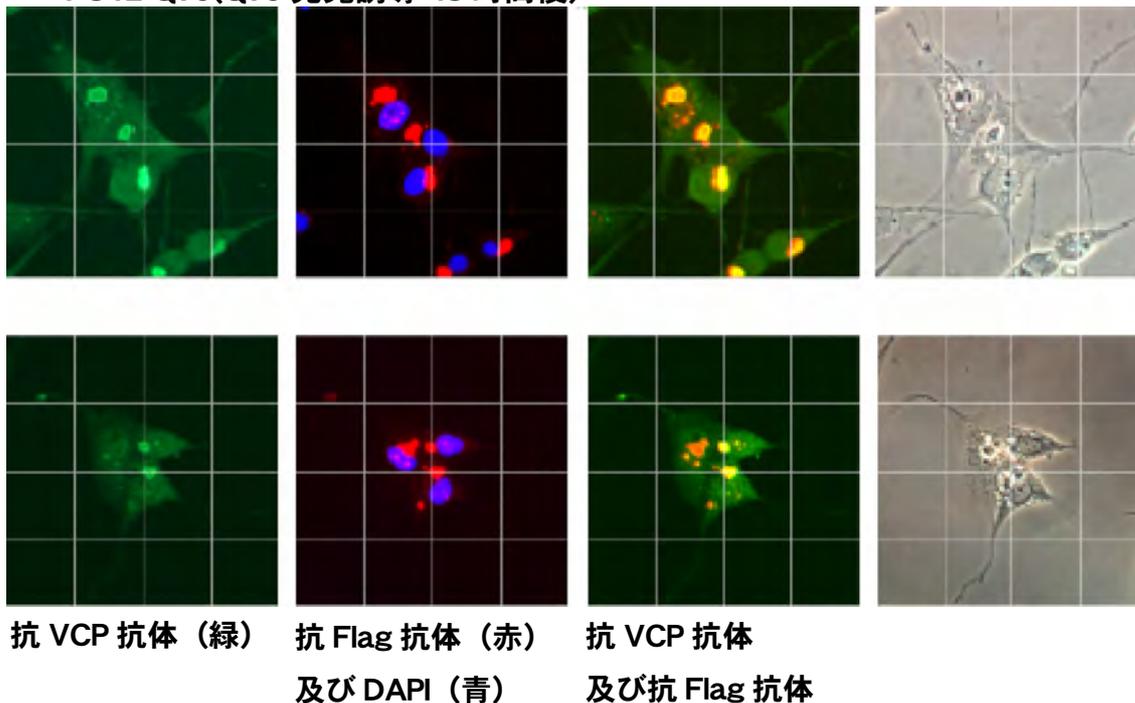


図 8 PC12-Q79 細胞におけるポリグルタミンの凝集物への内在性 VCP の集積

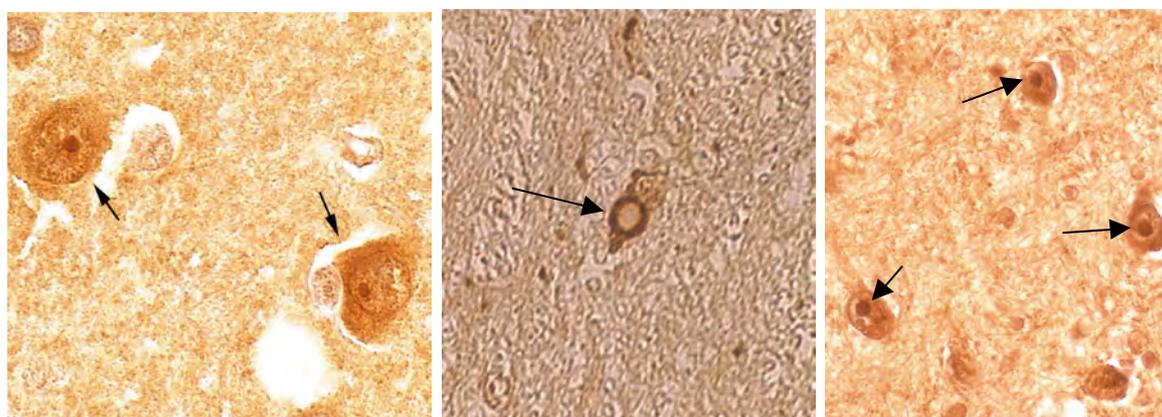


図 9 ハンチントン病患者の神経細胞内の凝集体 (左)、パーキンソン病の Lewy 小体 (中)、正体不明の神経細胞核内の凝集体 (右) に VCP が免疫染色された。

VCP (Valosin-containing protein) は、Valosin と名付けられた生理活性ペプチドの前駆体としてクローニングされた蛋白質である。しかし、cDNA から予測される一次配列上、シグナル配列を有しておらず、しかも、Valosin を切り出すような配列が存在しなかったため、現在では、Valosin は生理活性ペプチドではなく、蛋白質分解産物のコンタミであったとされている。VCP は、二つの特徴的な ATP 結合領域をもつ AAA (ATPase associated with various cellular activities) ファミリーに属する ATPase で、6 量体を形成して ATPase の活性を発揮することが示されている。我々がおこなった欠失変異体の解析で MJD79 との相互作用には、VCP の N-末端近傍の領域が必須であることが明らかになり、VCP 類似蛋白質である NSF 蛋白質 (N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein) のこの部分は、折り畳まれて 2 番目の ATP 結合領域の近傍に位置している。すなわち、VCP 6 量体は異常蛋白質を認識する部位を 6ヶ所内在しており、6つの場所がどれだけ異常蛋白質で占拠されているかによって、異常蛋白質の濃度を感知していると推測できる。つまり、異常蛋白質との結合の度合いに応じて、VCP 6 量体の ATPase 活性が変わり、VCP の機能変化が生じる可能性が推測された。

(3) ATPase 活性を失った VCP 変異体(K524A)が示す表現型

実際、いろいろな場所に変異を導入した VCP 変異体の発現実験から、VCP の内部に存在する 2つの ATP 結合領域のうち、2つ目の ATP 結合領域の変異体 (K524A: 524 番目のリジンをアラニンに変えたもの) を一過性トランスフェクション法で発現させると、細胞質に巨大な空胞を形成した後、細胞が caspase 阻害剤では抑制できない細胞死に陥ることを見出した (図 10)。

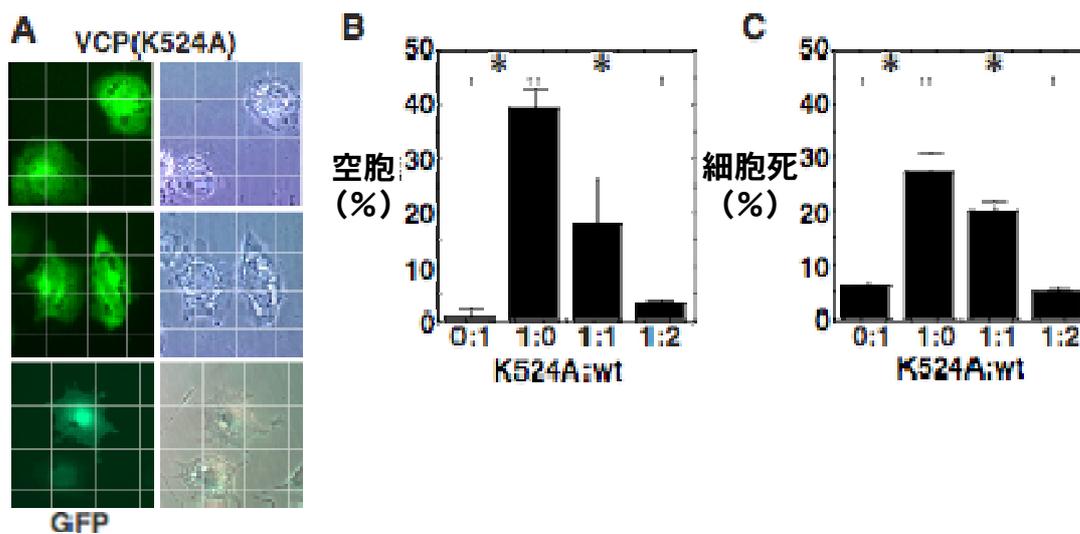
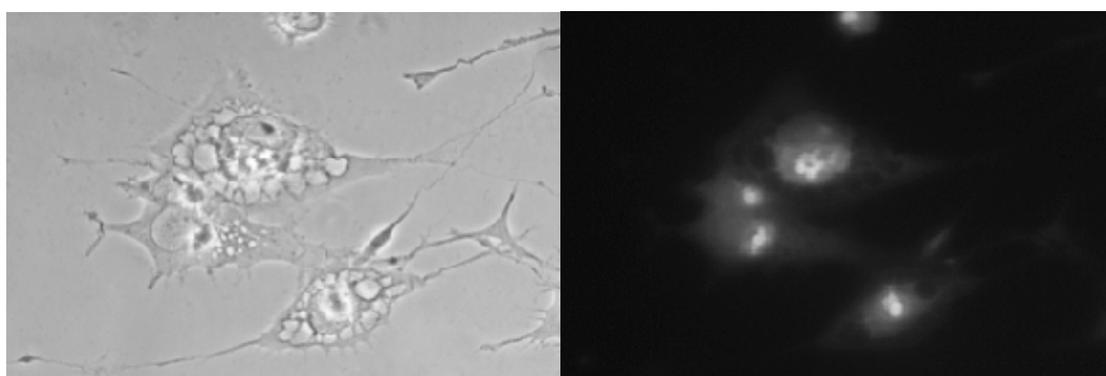


図 10 VCP の ATPase 活性欠失体によって生じる空胞 (A, B) と細胞死(C)は野生型 VCP の発現によって回避された。

この K524A 変異体をバキュロウィルスで作成し、その ATPase 活性を測定してみると、K524A 変異体は、野生型と比べて遜色なく 6 量体を形成しながらも、ほとんど ATPase 活性を有していなかった。一方、この空胞化と細胞死は、野生型 VCP の共発現で、野生型の発現量に依存して回避できた (図 10)。すなわち、このことは、VCP 6 量体中での変異体と野生型の比によって、表現型の強さが決定されることを示唆しており、VCP 6 量体を異常蛋白質のセンサーとするモデルと良く一致する結果である。

同様の空胞形成と細胞死は、種々の神経変性疾患の病理像として報告されていることに加え、上述したように PC12-Q79 細胞でも認められた。さらに、細胞内の主要な蛋白質分解酵素であるプロテアゾームの阻害剤で細胞を処理したときにも観察された。最近の報告では、細胞で作られる新規蛋白質の実に 30%以上が折りたたみに異常がある不良品で、このような不良品はプロテアゾームで処理されているとのことである。したがって、プロテアゾームの活性を阻害した時、細胞内にはプロテアゾームで処理されなかった蛋白質凝集物 (アグレゾーム) が蓄積してくるが、このアグレゾームにも VCP の共局在が確認された (図 11)。



光顕像

GFP-VCP

図 11 プロテアゾーム阻害剤で誘導される多数の空胞と VCP を含むアグレゾームの形成

電子顕微鏡で観察したところ、このプロテアゾーム阻害剤で誘導される空胞は、K524A 変異体で誘導したものと全く区別できず、この場合も VCP が異常蛋白質のセンサーとして働き、その結果、VCP の ATPase 活性が低下し、空胞、細胞死を引き起こしていると考えられた。これらのことと前述のショウジョウバエの実験で得られた結果から、VCP は、単にいろいろな異常蛋白質を認識するセンサー分子であるというだけでなく、種々の神経細胞変性における空胞変性・神経細胞死などの病態を作り出す鍵分子

であると考えられる。その意味で我々は、VCP を Vacuole Creating Protein と呼ぶことを提唱している。

(4) 酸化ストレスの標的としての VCP

パーキンソン病などの神経変性疾患の発症に酸化ストレスが関与することが古くから提唱されている。我々がこれまでに樹立したテトラサイクリンを培地から除くとポリグルタミン(Q79)を誘導発現させることができる PC12 細胞において、ポリグルタミンの発現によって活性酸素種(ROS)が生じる可能性を ROS 感受性色素 CM-H2DCFDA を用いて解析した。その結果、ポリグルタミンの発現誘導後、CM-H2DCFDA シグナルの亢進した細胞集団が有意に増加することが FACS を用いた解析で明らかになった。また、このとき、ポリグルタミンの凝集部位と一致して CM-H2DCFDA シグナルが生じていることが蛍光顕微鏡で観察された。

上述のように神経変性疾患の発症に酸化ストレスが関与する可能性が提唱されて久しいが、酸化の標的となる鍵分子が同定されていないためにこの可能性は実験的に検証されていない。我々は、いろいろな神経変性疾患の発症に深く関与していると想定している VCP こそが、これまで長らく探索されてきた神経変性疾患と酸化ストレスをつなぐ鍵分子であると考え、VCP の ATPase 活性が酸化ストレスによって影響を受けるか否かを検討した。その結果、 H_2O_2 、ジアミドなどの酸化剤によって VCP の ATPase 活性が速やかに低下することを見出した。また、この活性の低下は DTT 処理で回復した。しかしながら、例えば 10mM の H_2O_2 および 100mM のジアミドで 37 度 10 分間処理すると VCP の ATPase 活性は完全に消失したが、そのような強い失活の場合は DTT による回復は観察されなかった。

次にこのような酸化により修飾を受ける VCP 内のアミノ酸を同定するため、酸化処理をしたリコンビナント VCP をトリプシンで分解後、そのペプチド断片に対して LC/MS を用いた質量解析を行った。VCP 蛋白質には 12 個のシステイン残基が存在するが、そのうちの 3 つのシステインが明らかな酸化修飾を受けることが判明した（それぞれ Cys69、Cys77、Cys522）。次に、それらのシステインを酸化修飾を受けないアミノ酸に置換した変異体（レコンビナント）を作成した。未処理の状態では、個々の変異体の ATPase 活性には差が見られなかったが、酸化処理に対して、Cys522 の変異体のみが ATPase 活性の低下をほとんど引き起こさなかった（図 12）。この Cys522 は多細胞生物の VCP で高度に保存されているが、酵母などの単細胞生物では保存されていない。実際、出芽酵母の VCP(Cdc48)は、ほ乳動物の VCP に比べて、酸化処理に対して抵抗性であった。以上の結果は、多細胞生物の VCP 蛋白質は酸化・還元によって ATPase 活性の

調節を受けていることを示唆している。

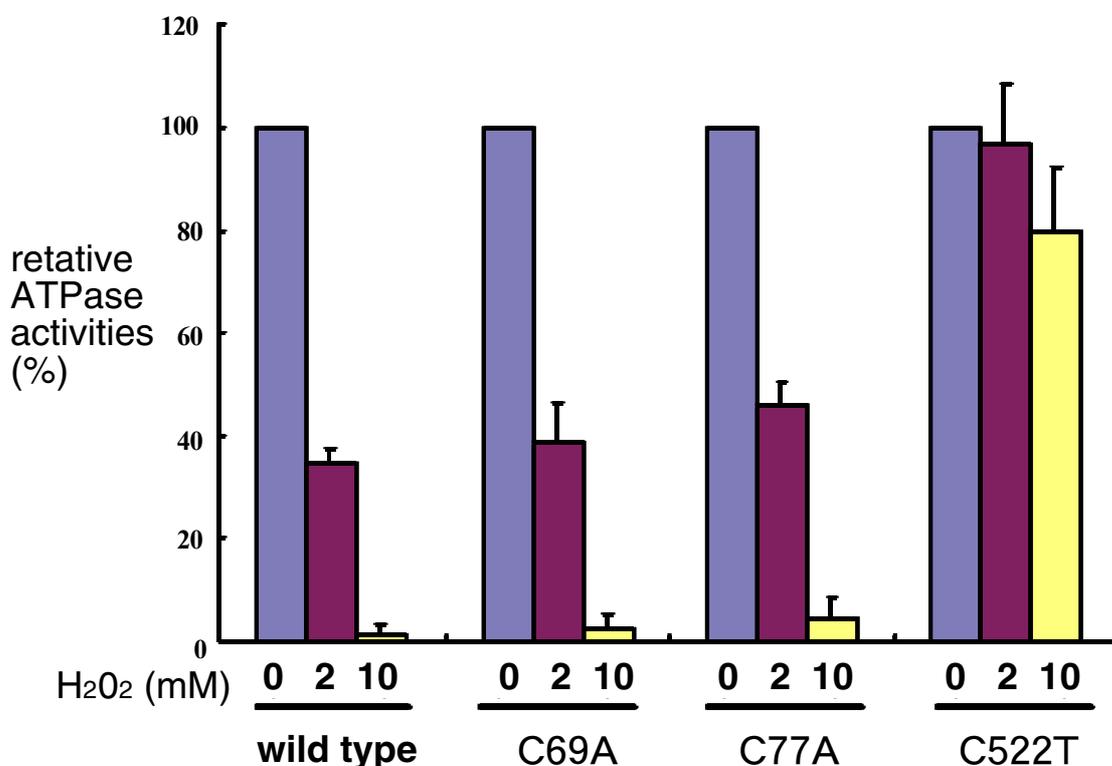


図 12 VCP(Cys522Thr) の ATPase 活性は酸化に対して抵抗性を示した

(6) VCP 蛋白質のリン酸化・アセチル化による機能修飾

上記の酸化修飾以外に、VCPがアミノ酸修飾を受けている可能性を検証するために、質量分析計を駆使してVCP 蛋白質の質量解析を行った。その結果、リン酸化を受ける可能性のある33ヶ所のセリンと23ヶ所のスレオニンと1ヶ所のチロシン、アセチル化を受ける可能性のある43ヶ所のリジンを同定した。続いて、リン酸化を模倣するセリンをアスパラギン酸もしくはグルタミン酸に変えた変異VCP（例えばS765D、S282D）やアセチル化が起きないようにした変異体（例えばK696R）、アセチル化を模倣するリジンをアラニンに変えた変異VCP（例えばK696A）をヴァキュロウィルスの高発現系で作成し、そこから変異VCP蛋白質を精製し、そのATPase活性を測定した。その結果、765番目のセリンのリン酸化模倣体であるS765DのATPase 活性が顕著に上昇していた。一方、696番目のリジンを同じ塩基性アミノ酸でアセチル化を受けないアルギニンに変えたK696Rでは、ATPase活性がほとんど消失していること、そして、そのアセチル化模倣体であるK696Aでは、ATPase活性が野生型以上に回復していることが判明した。282番目、

765番目のセリン、696番目のリジンとそれらの周囲のアミノ酸は種を超えてほとんど同一であることから、VCP蛋白質はリン酸化・脱リン酸化、アセチル化・脱アセチル化によって、そのATPase活性の調節を受ける蛋白質であると結論された。

現在、同定した修飾アミノ酸と類似アミノ酸をもつVCPや酸化修飾を受けないVCPをショウジョウバエの複眼に発現させ、これらのハエとポリグルタミンを複眼に発現させたショウジョウバエとの交配を行い、変異VCPの複眼の変性に対する効果を観察している。ショウジョウバエの複眼の変性を回復させるVCPの変異体が同定された場合、同じ変異VCPを発現させるトランスジェニックマウスを作成し、ポリグルタミン病のみならずパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスとの交配を行い、VCPの機能修飾によって神経変性疾患モデルマウスを治療できる可能性を検証する予定である。すなわち、VCP蛋白質のさらなる機能解析を押し進めることで、神経が変性する過程の詳細な分子メカニズムと、さらには、治療への足掛かりを得ることができると考えている。

(7) VCPは凝集体を解きほぐす活性をもつ。

VCP が種々の異常蛋白質の凝集体に集積してくるという観察結果に対して、VCP は異常蛋白質を単に認識するだけでなく、異常蛋白質の凝集体に対して積極的にその消去に関わる可能性を探る実験を行った。まず、プロテアソーム阻害剤でPC12細胞を処理し細胞内に蛋白質の凝集体（アグレソーム）を作らせ、そこにGFPとつないだVCPを発現させ、プロテアソーム阻害剤除去後のVCPの動きをGFPシグナルで追跡した。するとVCPがアグレソームに集積し（図11）、時間の経過とともにアグレソームが消失することが判明した。このとき、ATPase活性の低下しているK251Aではアグレソームの消失が生じにくくなっていた。さらに、VCPをRNAiでノックダウンさせたHeLa細胞では、プロテアソーム阻害剤処理によって蓄積したユビキチン陽性の異常蛋白質の蓄積が、プロテアソーム阻害剤を除去後も残存し続けることが判明した。すなわち、VCPは、異常蛋白質の凝集体を解きほぐし、おそらくプロテアソームに運んで細胞から除去する活性を担っていると推測された。

(8) VCPとERAD

VCPのATPase活性の低下が、空胞形成と細胞死を引き起こす意義はなんだろうか？この問いに答えるために、PC12-Q79細胞と同じように、テトラサイクリンを培地から除くとGFP-融合K524A変異体VCPが発現するPC12細胞を作成し、その表現型を解析した。その結果、K524A変異体VCPを発現させたPC12細胞で生じてくる空胞は、小胞体(ER: endoplasmic reticulum)由来であること、また、この時、小胞体ストレス(ER

stress) が引き起こされていること、さらに、小胞体の膜分画にユビキチン化された蛋白質が蓄積していることが判明した。従来から、正常な折りたたみや修飾を受けそこなった膜蛋白質は、ユビキチン化された後、小胞体から細胞質に引き出されて、プロテアゾームで分解を受けることが示され、この機構は ERAD (ER associated degradation) と呼ばれていた。そこで、ERAD の基質として良く知られている CFTR Δ F508 (508 番目のフェニールアラニンが欠落した cystic fibrosis の原因蛋白質) を用いて調べると、K524A 変異体の発現で CFTR Δ F508 の凝集が顕著に高進することが判明し、VCP は、その ATPase 活性を使って、小胞体からのユビキチン化された蛋白質を細胞質に引き出す作用を担っていることが明らかになった。さらに、PC12-Q79 細胞でも小胞体ストレスが引き起こされており、このストレスは、ASK1 と呼ばれる MAPKKK を活性化して SEK1-JNK シグナルの活性化を促していることが判明し、少なくとも培養細胞レベルで、ポリグルタミンが引き起こす細胞死シグナルの主要なカスケイドが明らかになった。

以上の結果をまとめると以下のようなモデルを導くことができる。細胞で作られる実に 30%の蛋白質は不良品であり、細胞は常にこのような異常蛋白質を処理する重荷を背負っている。したがって、細胞は異常蛋白質の蓄積具合をモニターする仕組みを持つ筈であり、その機能を担っている主役が VCP であると考えられる。細胞質に蓄積した異常蛋白質は、VCP に直接結合して、もしくは、酸化などの蛋白質修飾を介して、VCP の ATPase 活性を低下させる。その結果、ERAD が一次的に抑制を受け、細胞質への ER からの異常蛋白質の供給が低下する。この時、ER の異常蛋白質は膜で囲まれた分画に一次的に隔離され、それが小胞体ストレスを誘導する。小胞体ストレスは、PERK の活性化から eIF2 α のリン酸化を介して蛋白質の翻訳抑制等を起こし、細胞質のプロテアゾームへの負荷を軽減させて蛋白質分解を進める。そして、細胞内の異常蛋白質の蓄積が減少するにしたがい、VCP の ATPase 活性が復活してくる。つづいて、ERAD が回復し、一時的に ER に隔離されていた異常蛋白質の分解が再開される。このメカニズムは、異常蛋白質の蓄積が一過性である時は見事に機能し、そのようなストレスから細胞を保護する役割をはたす。しかしながら、神経変性疾患に見られるように、遺伝的・環境的要因から異常蛋白質が絶えず供給され続ける場合には、このシステムは破綻し、過剰な ER ストレスを引き起こして、最終的には ER の異常な膨潤と神経細胞死を引き起こすものと考えられる。

一方、神経が情報処理の場であることを考えると、ER 機能の破綻は、神経伝達物質や受容体の膜への輸送等にいろいろな障害を引き起こし、神経の情報処理や情報伝達機能という点からも、いろいろな不都合をもたらすことになるであろう。実際、神経の細胞死を防ぐことより、神経の機能上の不都合を修正することが重要だと言う意見もある。

しかし、神経が死んでしまったらどうする手だてもなく、神経細胞死を防ぐことが何よりもまして重要であろうと考えている。したがって、例えば、このシステムにおけるVCPの役割をコントロールし、細胞死を引き起こす機能を特異的に押さえ、さらには、VCPがもつ異常蛋白質を解きほぐしてプロテアソームへ運び分解させる機能を特異的に活性化させるような薬を開発することが、ポリグルタミン病のみならず、多くの神経変性疾患の発症を予防する最短の近道であると考えており、今後もその基盤となる基礎研究を続けて行く所存である（図13）。

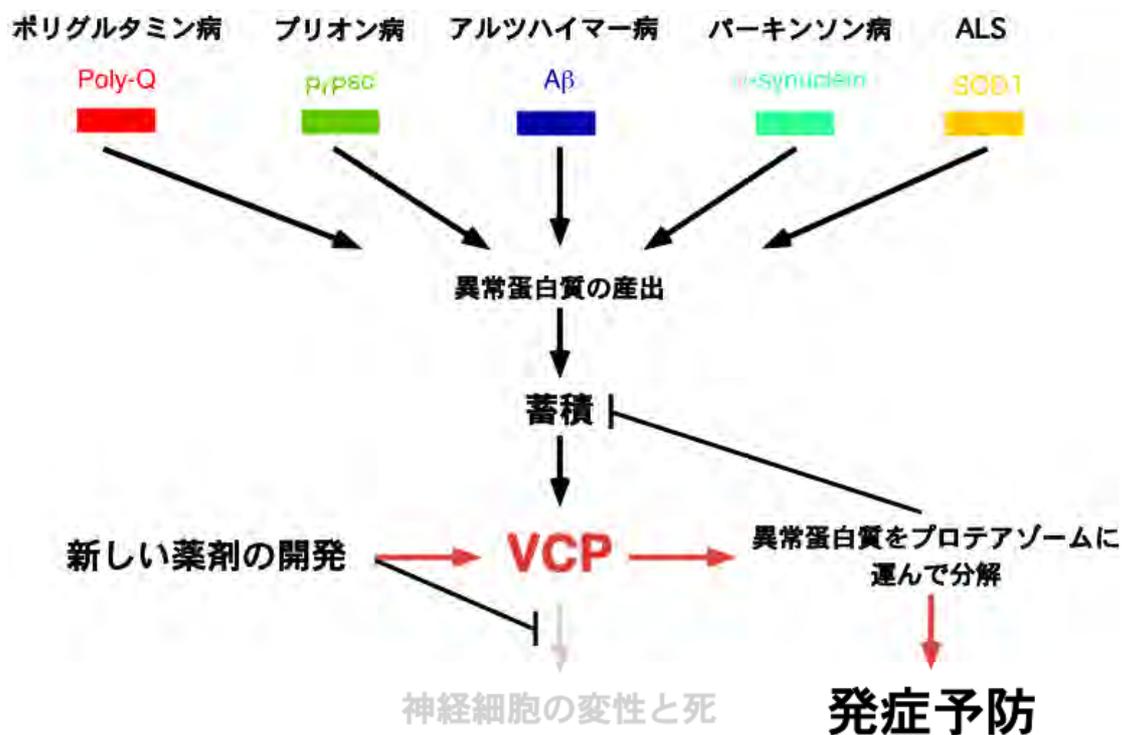


図13 神経変性疾患に共通する新しい治療標的としてVCPを想定した概念図

3. 2 細胞死のシグナル伝達機構の解析（一條グループ）

近年、分子細胞生物学の飛躍的進歩により、細胞の生死は細胞自身が内包する死のシグナル伝達と生のシグナル伝達という拮抗する二つの生化学的活性の微妙なバランスの上に成り立っていることが明らかになってきた。感染、中毒、外傷、虚血、老化、さらには癌などの原因による神経変性の分子メカニズムは依然不明な点が多いが、少なくともこれらに共通の生物活性は細胞死の積極的誘導（死のシグナルの誘導もしくは生のシグナルの遮断）にあると考えられる。また遺伝性疾患による神経変性の分子メカニズムについても長らく不明であったが、最近、いくつかの遺伝性疾患の原因遺伝子解明により、少なくともこれらの疾患に共通の分子メカニズムとして、細胞死の誘導が大きな原因であることが示唆されている。本研究グループでは、上記のような背景を踏まえ、細胞死に共通する分子メカニズムの解明が、神経変性疾患に共通する細胞死抑制法の開発、ひいては神経変性疾患治療法ならびに予防法の開発に繋がるとの構想のもと、多種多様な細胞死のシグナル伝達機構として働くことが明らかになりつつあるASK1-MAPキナーゼ系の分子制御機構に着目し、アポトーシス制御法の分子基盤の提供ならびに革新的神経変性疾患治療法の開発を目標として研究を行った。特に、多様な神経変性疾患において神経細胞死誘導に比較的共通のメカニズムとして注目されるストレスシグナル伝達経路におけるASK1-MAPキナーゼ系の役割の解析を中心に研究を行い、以下の結果を得た。

3. 2 1 ASK1-MAPキナーゼ系の細胞死シグナルでの役割の解析

（1）ASK1ノックアウトマウスの作製と解析

ASK1ノックアウトマウスを作製した。ASK1ノックアウトマウスは見掛け上異常を見せずに誕生・成育した。ASK1ノックアウトマウス由来のMEF細胞を用いてTNF、Fas、活性酸素（ H_2O_2 ）等のASK1活性化刺激が細胞に及ぼす影響を検討したところ、ASK1(-/-) MEFはTNFならびに活性酸素によるアポトーシスに強い耐性をもつことが明らかになり、これまで主にドミナントネガティブASK1等を用いて解析されてきたASK1のプロアポトーティックな機能がノックアウトマウスでも確認された。一方、FasによるJNKならびにp38の活性化はASK1(-/-)細胞において消失しているにもかかわらず、アポトーシスには耐性を示さなかったことから、FasによるアポトーシスはASK1-MAPキナーゼ系の活性化を必要としないことが示唆された。次にASK1(-/-)細胞がTNFと活性酸素によるアポトーシスに耐性となる機序について検討したところ、ASK1(-/-)細胞ではTNFと活性酸素によるJNKならびにp38の持続的活性化が特異的に消失していることが明らかになり、アポトーシス誘導におけるJNKならびにp38の持続的活性化の重要性が強く示唆さ

れた。

(2) ASK1活性化機構の解析

ASK1-MAPキナーゼ系が様々なアポトーシス刺激によってどのようにして活性化されるかを検討するために、ASK1活性制御因子の結合部位をtwo-hybrid法、免疫沈降法等によって詳細にマッピングした。過去の研究成果からASK1活性制御機構の分子機構として、チオレドキシシンならびにTRAF2がそれぞれASK1の活性抑制因子ならびに活性化因子として機能していることが明らかになってきたが、今回の解析により、酸化ストレスによるASK1同士の強いオリゴマー形成に伴う活性化ループの自己リン酸化の重要性が明らかになった。また活性化ループの自己リン酸化部位に対する抗リン酸化ASK1抗体を作製したところ、ASK1の活性化状態を極めて感度よく検出しうることが判明した。しかしながら、ASK1ノックアウトマウス由来の細胞にキナーゼ活性を持たないASK1を発現させた後、酸化ストレス刺激を入れると活性化ループのリン酸化がある程度見られることから、ASK1以外の細胞内キナーゼもASK1をリン酸化しうることが示唆された。

(3) ASK1-MAPキナーゼ系による分化誘導機構の解析

アデノウイルスベクターを用い、培養ヒトケラチノサイトに構成的活性化型ASK1を発現させると、ASK1はその活性化の程度に応じてアポトーシスのみならず細胞分化を誘導しうるということが明らかになった。さらに、p38MAPキナーゼ阻害剤を用いた実験等から、ASK1による細胞分化誘導は主にp38MAPキナーゼが活性化されることによるものであることが示唆された。

(4) ASK1不活性化機構の解析

新たなASK1結合タンパク質として2種類のフォスファターゼPP5ならびにCDC25Aが同定され、これらのフォスファターゼがASK1の抑制性制御機構として機能することが明らかになった。特にPP5は酸化ストレス依存性にASK1に結合し、活性化ループを脱リン酸化することが判明し、ASK1のネガティブフィードバック因子であることが明らかになった。

(5) 小胞体ストレス誘導性アポトーシスにおけるASK1の役割

蛋白質が正しい構造をとるように折りたたまれること(folding)は、細胞内においてその蛋白質が正常に機能する上で必須である。そのfoldingが行われる場である小胞体での

異常蛋白質の蓄積は、小胞体ストレスとして感知され、様々な細胞内反応を引き起こす。一方、小胞体ストレス反応は、細胞内での異常蛋白質の蓄積や虚血などによって惹起され、本来適応反応として、細胞生存のためのシグナル伝達系が活性化されると考えられてきた。しかしながら、最近の研究により、過剰な小胞体ストレスがアポトーシスを誘導すること、ならびにそのシグナル伝達機構として、JNK経路が重要な役割を果たしていることが示唆されていた。サブシガルジンやツニカマイシンなどの小胞体ストレス誘導剤によって小胞体膜上で、IRE1-TRAF2-ASK1のコンプレックスが形成され、ASK1が強く活性化されること、ならびにASK1ノックアウト由来細胞がこれらの小胞体ストレスに対して強い抵抗性を示すことが判明し、ASK1が小胞体ストレスによるアポトーシスに必須の分子であることが判明した。

(6) ポリグルタミン発現によって誘導される神経細胞死における ASK1 の役割

テトラサイクリン誘導系を用いた PC12 細胞のポリグルタミン過剰発現系において、Q79 が小胞体ストレスを引き起こすこと、ならびに ASK1-SEK1-JNK キナーゼ経路を活性化することを明らかにした。さらにアデノウイルスベクターに導入したポリグルタミンの過剰発現系を用い、ASK1 ノックアウト由来神経細胞でのポリグルタミン感受性を検討したところ、ASK1 がポリグルタミン誘導性神経細胞死に必須の因子であることが示唆された。

以上の結果から、ASK1-MAP キナーゼ系が神経変性疾患治療のためのターゲット分子として極めてユニークかつ有力な候補分子であることが示唆された。

考察

ASK1ノックアウトマウスを用いた本研究結果から、ASK1がTNFや酸化ストレスによるJNK/p38MAPキナーゼの持続的活性化ならびにアポトーシスに極めて重要な働きをしていることが明らかになった。JNK/p38MAPキナーゼ経路の持続的活性化が如何なるメカニズムでアポトーシスシグナルに変換されるか、その分子機構解明が今後の重要な課題である。今後、この課題に取り組む具体的な方策として、ASK1ノックアウトマウス由来の細胞をTNFや酸化ストレス刺激し、野生型の細胞との間でディファレンシャルなプロテオーム解析ならびにDNAチップ解析を行い、JNK/p38MAPキナーゼ経路の持続的活性化によって特異的に誘導される細胞内分子変化を網羅的に解析する予定である。一方、MAPキナーゼカスケードにおける最上流キナーゼとしてのMAPKKKの活性化機構については不明な点が多いが、ASK1活性化機構の解析から、ASK1がオリゴマー形成に伴う自己リン酸化によって活性化されることが判明し、他のストレス応答性MAPキ

ナーゼ経路のMAPKKKにおいても同様の活性化機構が作動している可能性が示唆された。しかしながら、ASK1ノックアウトマウス由来の細胞にキナーゼ活性を持たないASK1を発現させた後、酸化ストレス刺激を入れると活性化ループのリン酸化がある程度見られることから、ASK1以外の細胞内キナーゼもASK1をリン酸化しうることが示唆され、今後MAPKKKとしてのASK1キナーゼの同定が期待される。いずれにしても、以上の研究成果は、ASK1-MAPキナーゼ系を標的とした神経変性疾患治療法の開発が極めてユニークかつ有効である可能性を示すものと考えられる。

3. 3 生のシグナル伝達機構の解析 (後藤グループ)

細胞の生死は細胞自身が内包する死のシグナル伝達と生のシグナル伝達という拮抗するふたつの生化学的活性の微妙なバランスの上に成り立っているという考えに基づき、死のシグナル伝達と生のシグナル伝達に関わる分子が、神経変性の過程でどのように関わるかを培養細胞モデルを用いて明らかにすること、また、神経幹細胞の運命(生死・増殖・分化)を制御するメカニズムの解析を通して、神経変性疾患治療への応用を目指すことを目的として実験を行った。

3. 3 1 細胞の生存シグナル伝達機構の解析

細胞の生存シグナルは、多様な死シグナル伝達の複数のプロセスを同時に抑制する。従って、生存シグナルの活性化によって効率的に様々な細胞死を抑制できることが期待される。本研究グループは生存シグナル伝達の分子機構を解析し、以下の結果を得た。

Aktは、様々な系で強力に生存を促進するキナーゼである。近年、Aktがアポトーシス誘導に関与するForkhead等の転写因子をリン酸化することが報告されている。本研究では、アポトーシス誘導に関与することが知られている転写因子Nur77が、Aktのターゲットのひとつであることを明らかにした。Aktは、Nur77のSer350をリン酸化することによって、Nur77の転写活性およびアポトーシス誘導活性を抑制した。AktによるNur77のSer350リン酸化は、Nur77のDNA結合活性を抑制するとともに、Nur77の14-3-3結合を誘導し、転写活性の抑制を引き起こすことが示された(図14)。

カスパーゼは、アポトーシスの実行に関わるプロテアーゼのファミリーである。カスパーゼはカスケードを構成しており、カスパーゼ9はカスパーゼカスケードの起点に位置する分子である。種々のアポトーシス刺激は、ミトコンドリアからcytochrome

c の放出を促し、cytochrome c による Apaf-1/ カスパーズ 9 複合体の活性化を誘導する。我々のグループは以前に、Akt が cytochrome c によるカスパーズカスケードの活性化を抑制することを見いだしている。本研究において Akt がカスパーズ 9 の二つの部位を特異的にリン酸化し、カスパーズ 9 の Apaf-1 への結合能を抑制していることをはじめで示した。この結果は、Akt がミトコンドリアから下流のアポトーシスシグナルを抑制する分子機構を説明するものである。

我々は、 γ 線やエトポシドなどの DNA 損傷により引き起こされるアポトーシスが Akt により抑制されること、DNA 損傷応答において重要な役割を果たす p53 のアポトーシス誘導活性及び転写活性を Akt が抑制すること、を以前に報告した。そこでさらに、Akt が p53 を抑制するメカニズムについて検討した。

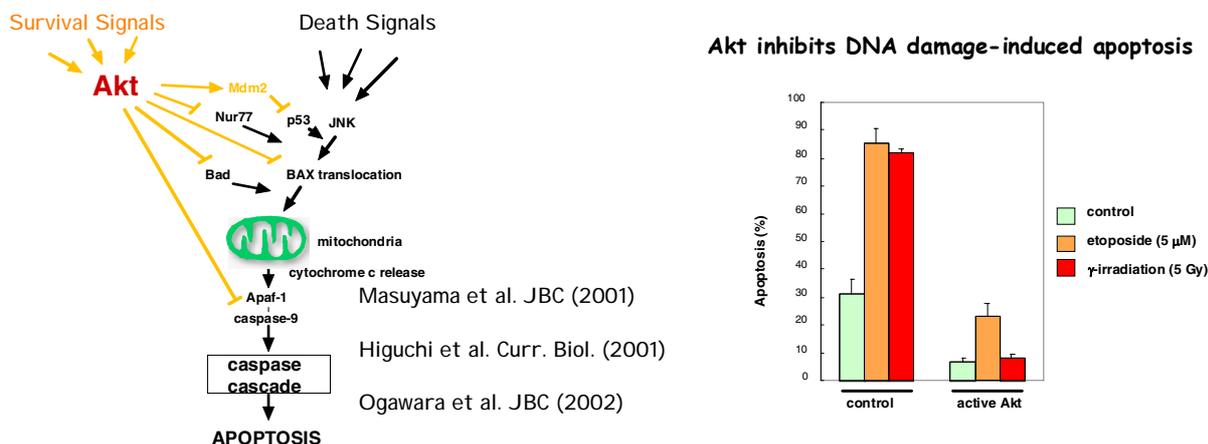


図 14 Akt による細胞死シグナルの抑制

Akt は、p53 の mRNA 量には影響しなかったが、蛋白質レベルを低下させた。p53 の半減期を調べたところ、Akt が p53 の分解を促進していることが明らかになった。逆に、PI3 キナーゼの阻害剤を細胞に添加し、Akt の活性化を阻害すると、内在性 p53 の寿命が延び、タンパク質分解が阻害されたことが示唆された。

Akt が p53 の分解を促進するメカニズムについて、まず p53 が Akt の直接の基質となっている可能性を検討したが、in vitro で Akt は p53 をリン酸化しなかった。そこで、p53 の分解において中心的な役割を果たす Mdm2 (p53 のユビキチンリガーゼ) が、Akt のターゲットとなっている可能性を検討した。まず、精製した活性型 Akt は in vitro でリコンビナント Mdm2 をリン酸化した。Mdm2 には、Akt の基質コンセンサス配列

(RXXRXS/T)が2カ所存在する。そのうち、human Mdm2 の Ser186 に相当する配列は、種間で高度に保存されていた。そこで Akt が Mdm2 の Ser186 をリン酸化するかを検討するために、リン酸化 Ser186 を特異的に認識する抗体を作成した。この抗体は Akt でリン酸化された Mdm2 を認識したが、Ser186 を Ala に置換した Mdm2 はリン酸化しなかった。また、in vivo においても活性型 Akt の発現は、Mdm2 の Ser186 リン酸化を誘導した。

次に Akt による Mdm2 のリン酸化による活性等に対する影響を調べた。活性型 Akt を発現しても Mdm2 の細胞内局在は変化せず、また Ser186 の変異 Mdm2 の局在は野生型 Mdm2 と同じであったので、このリン酸化は Mdm2 の細胞内局在には影響を与えないと結論した。一方、活性型 Akt の発現は、Mdm2 と相乗的に p53 のユビキチン化を促進した。Ser186 を Ala に置換した Mdm2 は、p53 ユビキチン化活性が低下しており、さらに Akt により活性化を受けなかったので、Akt による Ser186 リン酸化が Mdm2 の p53 ユビキチン化活性を促進することが強く示唆された。また、Mdm2 の p53 分解促進活性に関しても同様に、Akt により促進され、Ser186 変異によって阻害された。

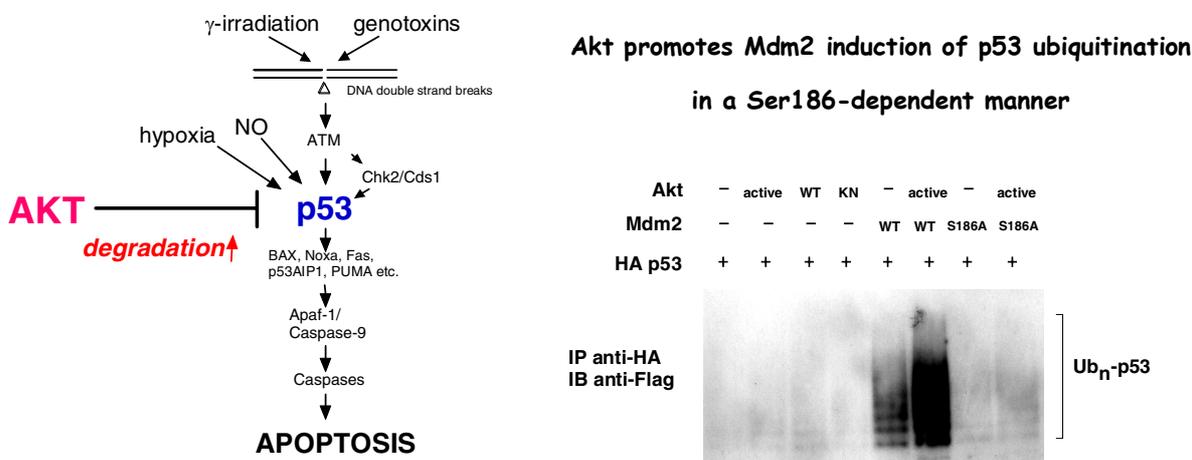


図 15 Akt は p53 のユビキチン化・分解を介して死シグナルを抑制する

以上のように Akt がアポトーシス促進に働く Nur77, Bad, Bax, caspase-9 を直接間接に抑制することを明らかにした。また、Akt が癌遺伝子 Mdm2 のリン酸化により、Mdm2 の p53 ユビキチンリガーゼ活性を上昇させることを見いだした (図 15)。しかし様々な

状況証拠から、リン酸化された Mdm2 のターゲットは p53 にとどまらないことが示唆された。そこで、Mdm2 の p53 以外のターゲットを調べたところ、転写因子 E2F ファミリーの分解を制御することを見いだした。

3. 3 2 神経系前駆細胞の生存促進機構の解析

哺乳類の中樞神経系を構成する神経およびグリア細胞を生み出すのは、神経系前駆細胞（神経幹細胞）と呼ばれる多分化能・増殖能を持つ細胞集団である。この神経系前駆細胞は発生過程で細胞死を起こすことが示唆されており、人為的に細胞死を抑制したマウスでは過剰な神経を生じ脳の肥大奇形をまねく。よって神経系前駆細胞の未分化状態を維持しつつ適切な細胞数を保つことは個体発生の上で重要であり、その生死を制御するメカニズムが存在すると考えられる。我々はその生存を促進するシグナル伝達経路の解明を目的とし、マウス胎生 11 日目の神経上皮細胞の初代培養系を用いて解析を行った。神経系前駆細胞を *in vitro* で培養する際、bFGF や EGF などの増殖因子が不可欠であるが、我々は培養系からこれらの増殖因子を除去することによりアポトーシスを観察した。そこで bFGF 受容体からいかなるシグナル伝達で生存を促進しているかを検討し、Akt 経路とそれ以外の生存シグナル伝達が重要であることが明らかになった。増殖因子以外にも、細胞密度依存的な生存促進因子の存在が示唆され、細胞間相互作用に関わる分子 Notch の生存促進効果が認められた。そこで Notch による神経系前駆細胞の生存促進メカニズムについて検討した。Notch の活性型を発現した場合には、増殖因子を完全に除去しても神経幹細胞の生存は維持され、また増殖因子存在下の生存促進効果は、Notch 経路の阻害剤である gamma-secretase 阻害剤を加えても抑制されなかった。従って、Notch 経路と増殖因子経路は独立に神経幹細胞の生存を促進していると考えられる。Notch 経路による生存促進においては、少なくとも Akt 経路、STAT 経路、NFκB 経路の活性化は必要ではなかった。

また興味深いことに、Notch の生存促進効果には、Notch による分化抑制に重要な RBP-J/Hes 経路は必要ないことが分かった。そこで次に Notch の変異体を用い、Notch のどの部位が生存促進に重要かを検討したところ、RAM ドメインが必要であることが明らかになった。また、活性型 Notch の発現により、生存促進型 Bcl-2 ファミリーメンバーの Bcl-2 および Mcl-1 の発現が誘導されることも示された。Notch による Bcl-2、Mcl-1 の発現にも、Notch の RAM ドメインが必要であった。更に Bcl-2、Mcl-1 の発現量を RNA 干渉法によって減少させると Notch による神経系前駆細胞の生存促進効果が

キャンセルされることがわかった。従って、細胞間相互作用による Notch シグナルの活性化は、これまでよく知られていた Notch 下流経路 (Hes 経路) ではなく、新規の経路を介して Bcl-2、Mcl-1 の発現を誘導し、神経系前駆細胞の生存を促進していることが明らかになった (図 16)。

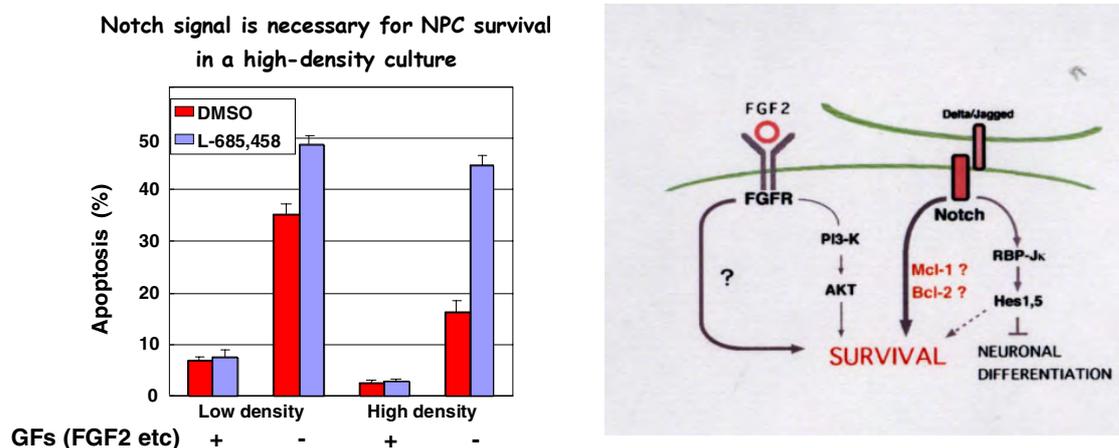


図 16 Notch シグナルは神経系前駆細胞の生存を促進する

また、興味深いことに、人為的に細胞死を抑制したマウス (カスパー 9 ノックアウトマウス) においては、通常殆ど分化ニューロンの局在しない脳室層に、ニューロンマーカー陽性細胞が多く局在するという予備的な知見を得た。従って、発生上の細胞死が神経系前駆細胞を量的に制御するとともに、間違ってもニューロン分化した細胞を取り除くといった質的な制御にも関与するという可能性が考えられる。今後この可能性を検討し、神経系前駆細胞の生死制御の生理的意義についても明らかにしたい。

3. 3 3 死シグナルの解析と生死シグナルのバランス

(1) JNK と神経変性疾患

神経変性疾患における蛋白質凝集および小胞体ストレスの重要性が示されてきているが、それらがいかなるメカニズムで細胞死を誘導しているかは必ずしも明らかではない。幾つかの蛋白質凝集体および小胞体ストレスは、共通にJNKを含むキナーゼカスケードを活性化する。本研究グループはこれまでにM. E. Greenbergとの共同研究で、アルツハイマー病に関与すると言われるβアミロイド凝集体による神経細胞死において、JNKが活性化し、かつJNK活性が細胞死誘導に必要であることを示してきた。例えば、凝集型βアミロイドによるマウス大脳皮質由来神経上皮細胞の細胞死は、JNK3遺伝子を

破壊した細胞で有意に抑制された。本研究においてはJNKがいかなるメカニズムで細胞死を誘導するかをより詳細に検討した。

(2) JNK による細胞死制御メカニズム

JNK は MAP キナーゼファミリーに属し、紫外線照射・小胞体ストレスなど様々なストレス刺激により活性化されアポトーシスを誘導する。これまで、活性化した JNK は c-Jun など転写因子のリン酸化を介した遺伝子発現の制御によってアポトーシスを制御していることが報告されている。一方で、JNK によるアポトーシス誘導には転写因子を介さない経路も存在するが、この場合の標的分子に関してはほとんどわかっていない。

ミトコンドリアを介したアポトーシス制御において、Bcl-2 ファミリーのメンバーが中心的な役割を担うことが知られている。アポトーシス誘導型 Bcl-2 ファミリーのメンバーである Bax と Bak のダブルロックアウト細胞において、非常に広範な刺激によるアポトーシスが抑制されたことから、Bax と Bak が細胞死の鍵分子であることが確立してきた。しかし、これらの分子がどのようにアポトーシス誘導刺激に応答して制御されているかは必ずしも明らかでない。Bax は健康な細胞では細胞質に局在し、アポトーシス刺激を受けた細胞ではミトコンドリアに移行する。ミトコンドリア膜上で Bax は多量体を形成し、cytochrome c を放出するチャンネルの形成に関与する。従って、Bax の細胞質からミトコンドリアへの移行は細胞死誘導において非常に重要なステップである。

我々は JNK によるアポトーシス誘導機構を調べるために活性型 JNK を細胞に発現させたところ、Bax のミトコンドリア移行が起こることを見いだした。逆に JNK 活性を阻害すると、anisomycin、staurosporine といったストレス刺激による Bax のミトコンドリアが抑制された。JNK による Bax のミトコンドリア移行は JNK のキナーゼ活性に依存しており、c-Jun・カスパーゼ活性非依存的であった。従って JNK が c-Jun 以外の何らかの基質をリン酸化することにより Bax の局在を制御していると考えられる。

最近、Bax は 14-3-3 に結合することによって細胞質に局在することが清水・辻本らによって提唱されている。即ち、健康な細胞では Bax は 14-3-3 に細胞質でアンカーされているが、アポトーシス誘導刺激を受けた細胞では何らかのメカニズムによって Bax が 14-3-3 から解離し、free になった Bax がミトコンドリアへ移行する、というモデルである。Bax は 14-3-3 の C 末端ドメインに結合するが、その近くに JNK でリン酸化される配列 Ser-Pro が存在した。しかも 14-3-3 beta, zeta に関しては、この Ser 残基(S184

あるいは S186)が *in vivo* でリン酸化されていることが既に報告されていたが、いかなるキナーゼがこの残基をリン酸化しているかについては不明であった。そこで我々は JNK が 14-3-3 zeta の Ser184, 14-3-3 sigma の Ser186 を直接リン酸化しうるかを *in vitro* で検討したところ非常に効率よくリン酸化することがわかった。更にこれらのリン酸化を抗リン酸化 14-3-3 抗体を作製して検討したところ、anisomycin 等のストレス刺激で 14-3-3 がリン酸化され、かつこのリン酸化は JNK 活性を阻害すると抑制された。次に JNK による 14-3-3 リン酸化によって、14-3-3 と Bax の結合に影響を及ぼすかを検討した。活性型 JNK を発現した細胞では Bax と免疫共沈される 14-3-3 が減少し、また *in vitro* においても JNK でリン酸化した組み換え 14-3-3 には Bax が結合しにくくなることが示され、JNK によるリン酸化によって、14-3-3 と Bax の解離が起こることが明らかになった。実際ストレスによって、JNK が 14-3-3 を標的にする可能性を検討した。その結果、JNK は 14-3-3 を直接リン酸化し、それによって Bax が 14-3-3 から遊離することが明らかとなった。もし JNK が Bax のミトコンドリア移行を誘導する際に、14-3-3 が JNK の主なターゲットであるのならば、リン酸化部位を変異させた 14-3-3 を細胞に発現することで、JNK による Bax の移行が抑制されることが期待される。そこで、14-3-3 zeta および sigma のリン酸化部位変異体を細胞に発現させ、JNK によって引き起こされる Bax のミトコンドリア移行を抑制するか検討した。その結果、14-3-3 の変異体を発現させた細胞は、活性型 JNK による Bax のミトコンドリア移行を顕著に抑制することが示された。このことから 14-3-3 が JNK による Bax のミトコンドリア移行を制御する主なターゲットである可能性が示唆された。活性型 JNK を細胞に発現すると、ミトコンドリアからの cytochrome c の放出および細胞死も誘導された。またこれらの現象は、Bax の移行と同様に caspase 活性非依存的であった。活性型 JNK による cytochrome c 放出ならびに細胞死の誘導も、14-3-3 リン酸化部位変異体の発現によって顕著に抑制された。以上の結果から、JNK が 14-3-3 を標的に Bax のミトコンドリア移行を促進し、cytochrome c 放出を促し、アポトーシスを誘導している可能性が考えられる。

次に BH3 only サブタイプの細胞死誘導型 Bcl-2 ファミリーメンバーの Bad に注目して JNK の機能を検討した。Bad はこれまでに、神経栄養因子等の生存促進シグナル存在下で活性化する Akt により直接にリン酸化を受け、このリン酸化依存的に 14-3-3 タンパク質に結合することで不活性化する事が知られている。我々は細胞死シグナルによって活性化した JNK が 14-3-3 の Ser185 をリン酸化することを見いだしたので、このリン酸化によって 14-3-3 と Bad の結合に影響が及ぼされるかを検討した。活性型 JNK を細胞に発現した場合、あるいは JNK の活性化するストレス刺激（アニソマイシンな

ど)を加えた場合に、14-3-3 と Bad の結合が低下する事が免疫共沈法によって明らかになった。また精製した 14-3-3 と Bad のリコンビナントタンパク質を用いた再構成実験においても 14-3-3 の JNK による Ser185 のリン酸化によって、Akt によりリン酸化を受けている Bad の結合が低下する事が示された。さらに JNK 経路が活性化すると細胞内での Bad の局在が細胞質からミトコンドリアへと移行する事も明らかになった (図 17)。

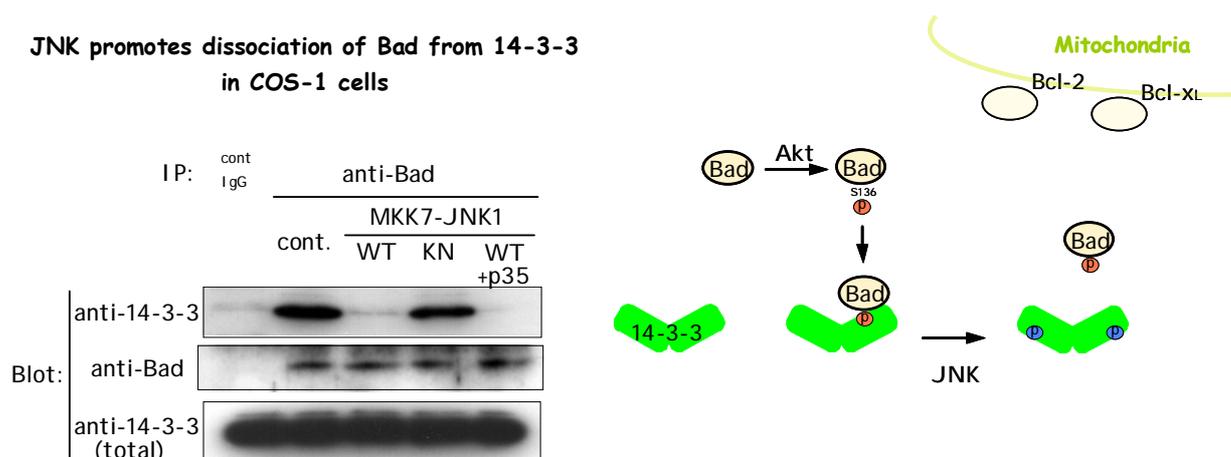


図 17 JNK は 14-3-3 のリン酸化を介して死シグナルを誘導する

(3) 生死シグナルのバランス

ミトコンドリアの上流において生存シグナルと死シグナルが拮抗するメカニズムは、ほほ哺乳類細胞の生死決定機構を理解する上で非常に重要である (図 18)。本研究において、Akt を介した生存シグナルと JNK を介した死シグナルが 14-3-3 に収束し、拮抗的に働くことが示された。Akt によってリン酸化される事で 14-3-3 に結合する細胞死誘導タンパク質は Bad にとどまらず、神経死に関与する ASK1 など数多くの分子が知られている。従って本研究で明らかになった拮抗メカニズムは、これらの分子に共通に当てはまる一般的な機構である可能性があると考えている。今後、Akt および JNK の生死制御機構を更に解析し、その知見を基に、神経変性疾患に伴う細胞死を抑制する手段の開発を目指したい。

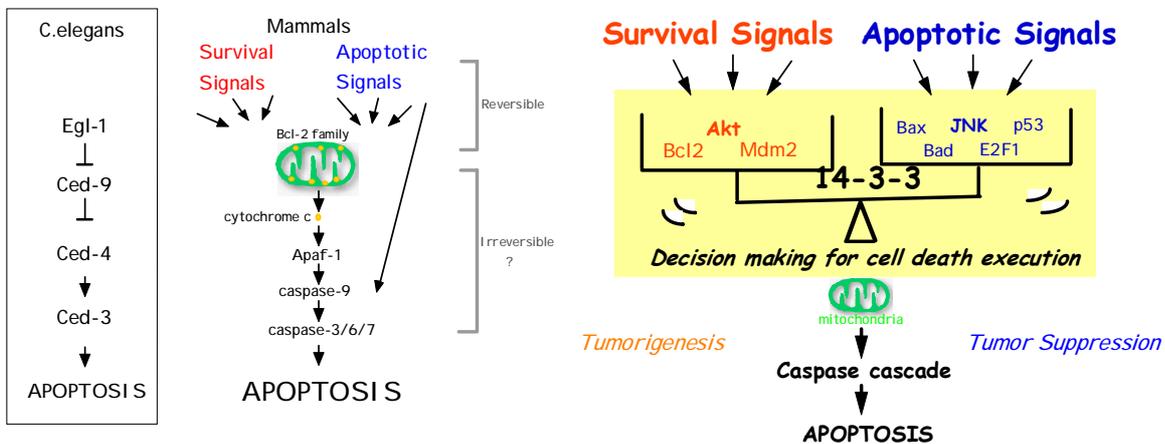


図 18 生存シグナルと死シグナルのバランスが細胞の生死を決定する

3. 3 4 神経幹細胞の運命制御メカニズム

Notch-Hes 経路および JAK-STAT3 経路は、神経幹細胞の運命を制御する代表的なシグナルである。我々は、Notch-Hes 経路が STAT3 を活性化すること、この活性化は Hes が JAK と STAT3 のスキャホールドタンパク質として機能するためであることを見いだした。このクロストークは神経幹細胞の未分化性維持やグリア分化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(1) Notch と増殖因子による STAT3 の協調的活性化

神経系前駆細胞（神経幹細胞とも呼ばれる）は、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへと分化する多分化能と、未分化状態を保ちつつ増殖する自己複製能を持った細胞である。ほ乳類の中樞神経系を構成する多種多様な細胞は、もとは比較的均一な神経系前駆細胞が、胎生期から周産期にかけて分化し生じたものである。近年、成体脳においても神経系前駆細胞が発見されているが、このことは胎生期に生じた神経系前駆細胞が自己複製能を保ちつつ長期にわたり維持されているということを示している。この自己複製および分化を制御する分子メカニズムの解明は神経発生、再生医療の二つの観点から興味深い問題である。

神経系前駆細胞の自己複製を促進するシグナルとしては、Notch シグナルや、FGF2、

EGF などの増殖因子が知られているが、特に FGF2 と EGF は、神経系前駆細胞を *in vitro* で培養する際、未分化性を維持したまま増殖させるのに必須の因子として用いられている。しかしこれら増殖因子の下流でどのようなシグナル分子が未分化性の維持や増殖に寄与するのかについては、これまでほとんど明らかにされていなかった。

我々は神経系前駆細胞を用いて、FGF2 と EGF が STAT3 の転写を活性化すること、さらにそこに Notch の活性型を発現させることにより、FGF2 と EGF による STAT3 の活性化がより増強されることを見いだした。このことは、増殖因子と Notch シグナルが協調的に STAT3 を活性化することを示唆している。この STAT3 の活性化は、Notch (とおそらくは増殖因子) による未分化性の維持に重要であることが分かった (後述)。この Notch と STAT3 のクロストークの分子メカニズムについて以下述べる。

(2) Notch-Hes 経路による STAT3 の活性化

STAT3 は上流のチロシンキナーゼである JAK ファミリー分子などにより、705 番目のチロシン残基がリン酸化されることにより活性化する転写因子である。神経上皮細胞の培養系に Notch の活性型、及びその下流で発現が誘導される転写因子 Hes1、Hes5 を導入したところ、STAT3 の転写活性およびリン酸化の上昇が観察された。一方、 γ -secretase 阻害剤の処理により内在性 Notch の活性化を阻害すると、内在性の Hes1 の発現が減少するのに伴って、STAT3 の転写活性の低下およびリン酸化の減少が観察された。内在性の Hes1 の量を、RNA 干渉法で減少させても、STAT3 のリン酸化量は顕著に減少した。また、STAT3 の核への移行、DNA 結合能ともに Hes の発現により促進された。これらのことから、Notch-Hes 経路が STAT3 を活性化することが示唆された (図 19)。

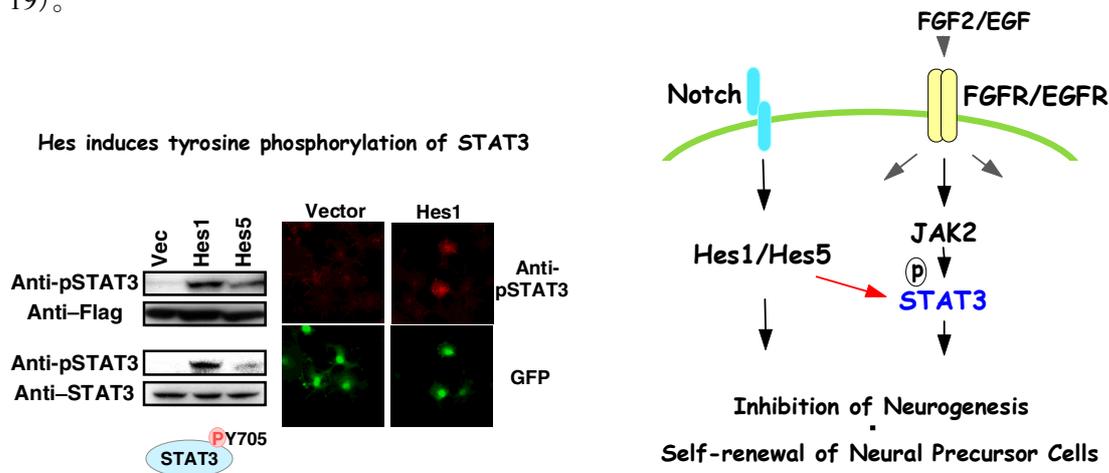


図 19 Notch-Hes 経路と STAT3 経路のクロストーク

面白いことに、Notch の下流で誘導されることが知られている他の bHLH 転写因子である HERP1、HERP2 によっても、STAT3 が強く活性化されることが分かった。しかし同じ bHLH であっても、ニューロン分化を促進する (proneural) 転写因子である Ngn1、Mash1、NeuroD などでは全く STAT3 の活性化は誘導されなかった。また、Hes1 の C 末端にある Groucho (コリプレッサー) の結合領域を削っても STAT3 を活性化することから、Hes の転写抑制因子としての活性は STAT3 の活性化には必要ないことも分かった。これは Hes ファミリー分子のこれまで知られていなかった全く新しい機能を示唆するものである。

(3) Hes による STAT3 の活性化メカニズム

では、Hes はどのように STAT3 のチロシンリン酸化を促進しているのだろうか。調べてみると、意外なことに Hes を過剰発現させても STAT3 の上流のキナーゼである、gp130 や JAK ファミリー分子、EGF 受容体などの活性化 (チロシンリン酸化の増加) は特に観察されなかった。そこで Hes-STAT の直接の interaction の可能性を考え、免疫共沈実験を行った。その結果、Hes の免疫沈降物に STAT3 が検出され、Hes と STAT3 が細胞内で結合していることが示唆された。またリコンビナントタンパクを用いた結合実験から、Hes-STAT3 が直接結合し得ることが分かった。しかしながら、転写因子である Hes にはキナーゼ活性はない。そこで何らかのキナーゼが Hes に結合している可能性が考えられた。実際に、細胞に発現させた Hes1、Hes5 を免疫沈降し、STAT3 を基質に *in vitro* キナーゼアッセイを行ったところ、Hes の免疫沈降物には STAT3 の Tyr705 に対するリン酸化活性があることが分かった。さらに、免疫沈降実験から、Hes と JAK2 が共沈することが分かり、Hes に結合していた STAT3 キナーゼが JAK2 であることが分かった。また、STAT3 と共沈してくる JAK2 の量は、Hes1 の発現量依存的に著しく増加することが分かった。これらの結果から Hes が JAK2-STAT3 の scaffold 様の機能を持っており、JAK2 による STAT3 のリン酸化を促進することが示唆された。ここで留意したいのは、上にも述べたように Hes は JAK2 の活性自体には影響を与えない。あくまで JAK2-STAT3 interaction の効率を上げるだけであり (scaffold の役割)、STAT3 がリン酸化されるためには、増殖因子などによる JAK2 の活性化が必須である。その証拠に、JAK 阻害剤 AG490 の存在下では、JAK 2、STAT3、Hes の 3 者が過剰に細胞に発現していても、Hes による STAT3 のリン酸化促進は全く観察されない。

(4) Notch の下流での STAT3 の機能

実際に神経系前駆細胞において、STAT3 の活性化が Notch 経路の機能に必要かどうかを調べるために、in Utero のエレクトロポレーションを用いて遺伝子導入し解析を行った。Notch を導入した脳室層（未分化な神経系前駆細胞が多い領域）の細胞は、Fishell らによって報告されているように、ほとんどニューロンへ分化しないため、脳室層に大多数の細胞が未分化のまま留まっている様子が観察される。そこに STAT3 の優性抑制型を導入すると、この Notch による分化抑制の効果がキャンセルされ、分化した細胞の上層への移動が観察された。これらの結果から、Notch の下流で STAT3 がニューロン分化を抑制し、自己複製を促進していることが示唆された。よって、Notch-Hes 経路は、これまで知られていた「Hes による proneural bHLH の抑制」という機能に加えて、「Hes による STAT3 の活性化」も、神経系前駆細胞の維持に重要であると考えられる。しかし、この際の STAT3 のターゲットについては不明である。

Notch については最近、アストロサイトの分化を促進することが報告がされている。我々は、in vitro の培養系で、Notch や Hes により誘導されたアストロサイトの分化を優性抑制型の STAT3 が抑制することを見いだしている。よって、未分化性の維持のみならず、アストロサイト分化においても STAT3 が Notch の下流で神経系前駆細胞の運命を制御している可能性が示唆された。

Notch 及び STAT3 は、神経系以外にも様々な細胞で、細胞の生存、増殖、分化の制御に関わる多様な役割を持つシグナル分子である。特に両者ともに腫瘍形成能を持つことや、免疫系細胞の分化を制御することがよく知られている。我々は Notch-Hes 経路と JAK-STAT3 経路のクロストークを見出したが、このクロストークはこれらの神経系以外の系でも機能している可能性があり、今後の解析が期待される。

(5) 大脳皮質神経幹細胞のニューロン分化制御

胎生期の脳皮質発生において、神経幹細胞はまず自己複製して幹細胞のプールを増やし（自己複製期 expansion phase）、発生中期になるとニューロンを生み出し（ニューロン分化期 neurogenic phase）、発生後期（周産期）になるとグリアを生み出す（グリア分化期 gliogenic phase）。神経幹細胞の自己複製期からニューロン分化期への運命転換がいつ起こるかは、最終的な脳の大きさを決定する重要な要因である。例えば極端に言えば、脳においてすべての（神経幹）細胞がたった一回余剰の分裂を行っただけで、脳の大きさは倍になってしまうことになる。また、分化した時期に依存して異なる

る性質を持つニューロンに分化することも知られている。そこで、それぞれのニューロンを必要な数生み出すために、神経幹細胞の分裂停止と分化のタイミングは非常に厳密に制御されている。本研究では、この神経幹細胞の増殖停止と分化のタイミングがいかなる分子メカニズムで制御されているかを明らかにすることを検討した（図 20）。

我々はこれまでに、大脳皮質由来神経幹細胞のニューロン分化誘導因子として Wnt7a を同定した(Hirabayashi et al. Development 2004)。また、上記のように、神経幹細胞の自己複製において重要な Notch の下流シグナル伝達を解析し、転写因子 STAT3 が主要な役割を果たすことを明らかにした(Kamakura et al. Nat.Cell Biol. 2004)。ここで特筆すべき点は、これらのシグナル分子による神経幹細胞の運命制御が、神経幹細胞の“時期”に依存しているという結果である。すなわち、Wnt シグナルは、早期の神経幹細胞においては自己複製を促進するのに対して、後期の神経幹細胞においては逆に自己複製を抑制し分化を促進した。また Notch-STAT3 経路も早期の神経幹細胞においては自己複製の促進に働き、後期においてはアストロサイト分化に働いた。以上の結果は、神経幹細胞の自己複製からニューロン分化への運命転換が、分化誘導因子の発現上昇や自己複製促進因子の発現低下だけで説明されるものではなく、むしろ同じシグナル分子に対する神経幹細胞側の応答性の時期依存的な変化 (intrinsic な細胞状態の変化) が、増殖から分化への運命転換の鍵を握っていることを示唆している。

In vitroにおいて Wnt pathway は大脳神経系前駆細胞のニューロン分化を促進する

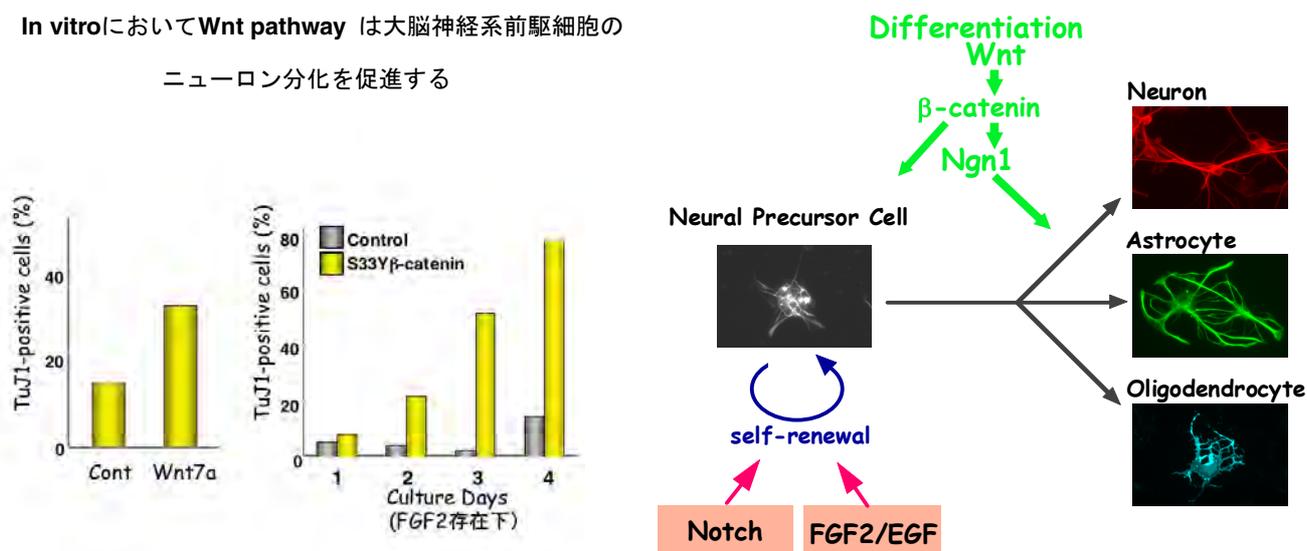
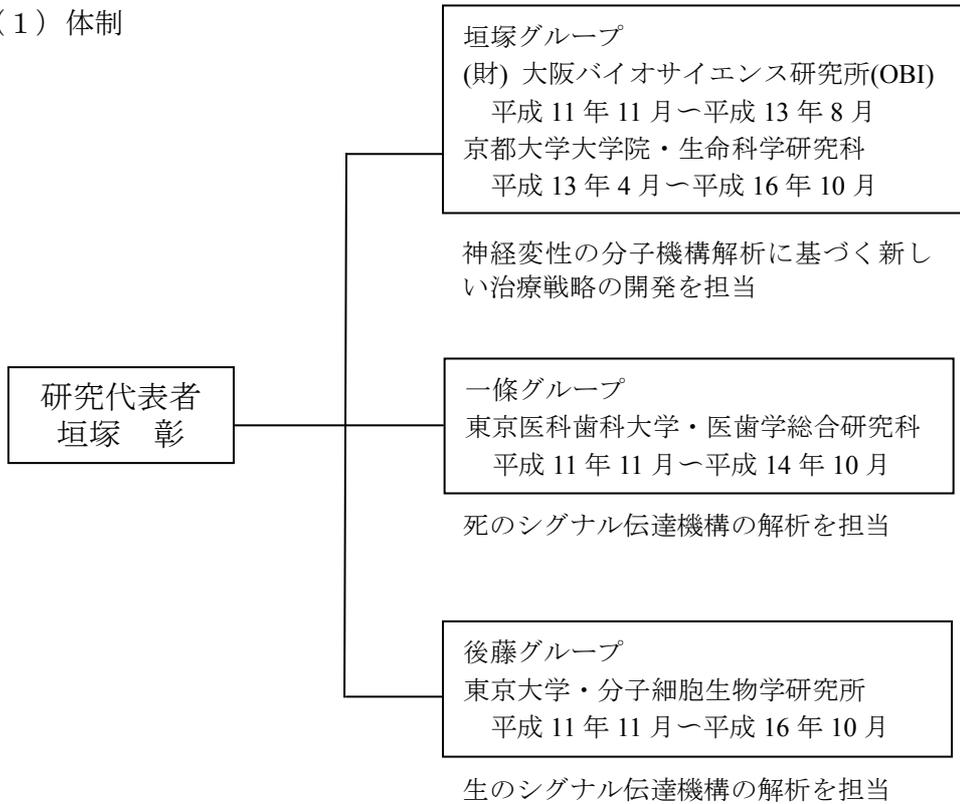


図 20 神経系前駆細胞の運命を制御するシグナル伝達

4. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

① 垣塚グループ (OBI/京都大学大学院生命科学研究科)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
垣塚 彰	OBI/京大・院・生命	部長/教授	研究の総括	平成11年11月～ 平成16年10月
田辺 康人	OBI	副部長	疾患関連遺伝子の解析	平成11年11月～ 平成12年4月
堀 清次	OBI/京大・院・生命	研究員 /講師	薬物のスクリーニング	平成11年11月～ 平成16年10月
田中 敬子	OBI	博士研究員	疾患関連遺伝子の解析	平成11年11月～ 平成13年5月
山本 幸男	OBI	博士研究員	疾患関連遺伝子の解析	平成11年11月～ 平成13年5月
平林 美穂	OBI	博士研究員	疾患関連蛋白質の解析	平成11年11月～ 平成12年7月
根本 朋幸	OBI/京大・院・生命	博士研究員 /JST研究員	疾患動物の解析	平成11年11月～ 平成16年1月
東山 浩之	OBI	博士研究員	疾患動物の解析	平成11年11月～ 平成12年9月
井上 浄	OBI	博士研究員	疾患動物の解析	平成11年11月～ 平成13年8月
中本 美香	OBI	博士研究員	疾患関連遺伝子の解析	平成11年11月～ 平成13年8月
中根多佳子	OBI	実験助手	実験の補助	平成11年11月～ 平成13年8月
保田 真吾	OBI	大学院生	疾患蛋白質の解析	平成11年11月～ 平成12年6月
尾崎 彰彦	OBI	大学院生	疾患動物の解析	平成11年11月～ 平成12年6月
前田 浩	OBI	大学院生	疾患動物の解析	平成11年11月～ 平成13年11月

ポピエル 明子	OBI	大学院生	疾患関連遺伝子の解 析	平成11年11月～ 平成13年3月
前田 良太	OBI/京大・院・ 生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解 析	平成11年11月～ 平成16年10月
灘波知寿子	OBI/京大・院・ 生命	CREST 技術員	疾患関連遺伝子の解 析	平成12年2月～ 平成14年6月
秦 立	OBI	CREST 技術員	薬物のスクリーニン グ	平成12年4月～ 平成12年12月
長谷川 潤	OBI	博士研究員	疾患関連遺伝子の解 析	平成12年4月～ 平成13年1月
永井 義隆	OBI	博士研究員	疾患関連蛋白質の解 析	平成12年4月～ 平成13年1月
好井 晴美	OBI	CREST 実験補助員	チームの事務	平成12年4月～ 平成13年3月
谷 昭子	OBI	実験助手	疾患動物の解析	平成12年4月～ 平成13年8月
成田 真一	OBI/京大・院・ 生命	大学院院	疾患動物の解析	平成12年4月～ 平成14年3月
藤掛 伸宏	OBI/京大・院・ 生命	大学院院	疾患動物の解析	平成12年4月～ 平成14年3月
杉本 恵美	京大・院・生命	CREST 実験補助員	チームの事務	平成13年4月～ 平成16年10月
亀井 康富	OBI	研究員	疾患動物の解析	平成13年4月～ 平成13年8月
山口 綾	京大・院・生命	CREST 研究補助員	実験の補助	平成13年4月～ 平成14年2月
大泉 宏	OBI/京大・院・ 生命	博士研究員 /助手	疾患関連蛋白質の解 析	平成13年4月～ 平成16年10月
小林 妙子	京大・院・生命	博士研究員	疾患関連蛋白質の解 析	平成13年4月～ 平成16年10月
加藤 成芳	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解 析	平成13年4月～ 平成16年10月

野口 昌克	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成13年4月～ 平成16年10月
森 千穂	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成13年4月～ 平成16年10月
戎家 美紀	京大・理	学部生	疾患関連遺伝子の解析	平成13年5月～ 平成14年3月
佐藤みず穂	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成10年12月～ 平成12年3月
黒岩 圭子	京大・院・生命	CREST 研究補助員	実験の補助	平成14年4月～ 平成16年10月
北川久美子	京大・院・生命	CREST 研究補助員	実験の補助	平成14年4月～ 平成15年12月
平野 朋子	京大・院・生命	大学院生	疾患関連遺伝子の解析	平成14年4月～ 平成16年10月
福士 順平	京大・院・生命	大学院生	疾患動物の解析	平成14年4月～ 平成16年10月
安田 邦彦	京大・院・生命	博士研究員	疾患関連蛋白質の解析	平成14年9月～ 平成16年10月
山崎 大介	京大・院・生命	大学院生	疾患関連遺伝子の解析	平成15年4月～ 平成16年3月
宮澤 晴久	京大・院・生命	大学院生	薬物のスクリーニング	平成15年4月～ 平成16年10月
東前 直樹	京大・院・生命	大学院生	疾患動物の解析	平成15年4月～ 平成16年10月
嶋田 深志	京大・院・生命	大学院生	薬物のスクリーニング	平成15年4月～ 平成16年10月
大沼 洋平	京大・院・生命	大学院生	疾患関連遺伝子の解析	平成15年4月～ 平成16年10月
小池 雅昭	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成15年4月～ 平成16年10月
鎧坂 将史	京大・院・生命	大学院生	疾患動物の解析	平成16年4月～ 平成16年10月

萬野 篤	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成16年4月～ 平成16年10月
中谷 恵美	京大・院・生命	大学院生	薬物のスクリーニング	平成16年4月～ 平成16年10月
村上 克洋	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成16年4月～ 平成16年10月
大滝 佳代	京大・院・生命	大学院生	薬物のスクリーニング	平成16年4月～ 平成16年10月
高田 尚寛	京大・院・生命	大学院生	疾患関連遺伝子の解析	平成16年4月～ 平成16年10月
岡本 暁彦	京大・院・生命	大学院生	疾患関連蛋白質の解析	平成16年4月～ 平成16年10月

②一條グループ（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
一條 秀憲	医歯大・院・歯	教授	グループの総括	平成11年11月～ 平成14年10月
武田 弘資	医歯大・院・歯	助手	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年10月
西頭 英起	医歯大・院・歯	博士研究員 /助手	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年10月
巽 圭子	医歯大・院・歯	事務補佐員	グループの事務	平成11年11月～ 平成14年10月
松浦 宙	医歯大・院・歯	大学院生/ 博士研究員	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年10月
畑井多喜子	医歯大・院・歯	大学院生/ 博士研究員	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年3月
高橋 巧	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年10月
斉藤 正夫	医歯大・院・歯	博士研究員	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成12年3月

丸岡秀一郎	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成12年3月
持田 欣幸	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成13年3月
森田 圭一	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成13年3月
井下 聖司	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成13年3月
飛梅 圭	医歯大・院・歯	博士研究員	死のシグナル解析	平成11年11月～ 平成13年9月
春宮 覚	医歯大・院・歯	技官	死のシグナル解析	平成12年4月～ 平成14年10月
公田 有子	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成12年4月～ 平成14年10月
飯塚 秀治	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成12年4月～ 平成14年10月
西原 順子	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成12年4月～ 平成14年10月
逸見 麻希	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成12年4月～ 平成13年8月
三枝かおる	医歯大・院・歯	博士研究員	死のシグナル解析	平成13年4月～ 平成14年10月
松沢 厚	医歯大・院・歯	博士研究員	死のシグナル解析	平成13年4月～ 平成14年10月
野口 拓也	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成13年4月～ 平成14年10月
門脇 寿枝	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成13年4月～ 平成14年10月
真島 昭裕	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成13年4月～ 平成14年10月
谷本佳奈美	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成13年4月～ 平成14年10月

阿曾紀久子	医歯大・院・歯	技術補助員	実験の補助	平成13年8月～ 平成14年10月
Karolina Björklund	医歯大・院・歯	外国人 研究者	死のシグナル解析	平成13年10月～ 平成14年10月
貞光 千春	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成14年4月～ 平成14年10月
大坂 直生	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成14年4月～ 平成14年10月
水村 賢司	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成14年4月～ 平成14年10月
長井 敦史	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成14年4月～ 平成14年10月
上田 郁美	医歯大・院・歯	大学院生	死のシグナル解析	平成14年4月～ 平成14年10月

③後藤グループ（東京大学分子細胞生物学研究所）

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
後藤由季子	東大・分生研	助教授	グループの総括	平成11年11月～ 平成16年10月
増山 典久	東大・分生研	助手	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成16年10月
浦 誠司	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年3月
鶴田 文憲	東大・分生研	大学院生/ 博士研究員	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成16年10月
樋口麻衣子	東大・分生研	大学院生/ 博士研究員	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成16年10月
大石 康二	東大・分生研	大学院生/ 博士研究員	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成16年10月
小川原陽子	東大・分生研	大学院生/ 博士研究員	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成16年10月

森 靖典	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成16年10月
砂澤 裕子	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成11年11月～ 平成14年3月
鎌倉 幸子	東大・分生研	博士研究員	生のシグナル解析	平成12年4月～ 平成16年3月
岸下 昇平	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成12年4月～ 平成14年3月
斎藤 剛志	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成12年4月～ 平成14年3月
砂山 潤	東大・分生研	大学院生/ 博士研究員	生のシグナル解析	平成13年4月～ 平成16年10月
栗田-吉松 剛志	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成13年4月～ 平成16年10月
平林 祐介	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成13年4月～ 平成16年10月
田中 美帆	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成13年4月～ 平成15年3月
大西 啓介	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成14年4月～ 平成16年10月
伊藤 靖浩	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成14年4月～ 平成16年10月
青木 一郎	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成14年4月～ 平成16年10月
是常 裕子	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成15年4月～ 平成16年10月
綿谷 健治	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成15年4月～ 平成16年10月
大橋淳一郎	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成15年4月～ 平成16年10月
加藤 智子	東大・分生研	技術補助員	実験の補助	平成15年4月～ 平成16年10月

川口 大地	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成16年4月～ 平成16年10月
森永光一郎	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成16年4月～ 平成16年10月
桑原 篤	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成16年4月～ 平成16年10月
岩井 謙一	東大・分生研	大学院生	生のシグナル解析	平成16年4月～ 平成16年10月

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

特になし

(2) 招聘した研究者等

特になし

6. 主な研究成果物、発表等

(1) 論文発表 (海外73件、国内68件)

English Original Paper

1. Sanchez, I., Xu, C.-J., Juo, P., Kakizuka, A., Blenis, J., & Yuan, J. Caspase-8 is required for cell death induced by expanded polyglutamine repeats. *Neuron* 22: 623-633, 1999.
2. Ogasawara, Y., Hanazono, Y., Kodaira, H., Urabe, M., Mano, H., Kakizuka, A., & Kume, A., Ozawa, K. Potential application of dominant negative retinoic acid receptor genes for ex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Gene Therapy Molec. Biol.* 3: 293-300, 1999.
3. Yasuda, S., Inoue, K., Hirabayashi, M., Higashiyama, H., Yamamoto, Y., Fuyuhiko, H., Komure, O., Tanaka, F., Sobue, G., Tsuchiya, K., Hamada, K., Sasaki, H., Takeda, K., Ichijo, H., & Kakizuka, A. Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies. *Genes to Cells* 4: 743-756, 1999.
4. Fujii, M., Takeda, K., Imamura, T., Aoki, H., Sampath, T.K., Enomoto, S., Kawabata M., Kato, M., Ichijo, H., & Miyazono, K. Roles of bone morphogenetic protein type I receptors and smad proteins in osteoblast and chondroblast differentiation. *Mol. Biol. Cell*, 10: 3801-3813, 1999.
5. Asada, M., Yamada, T., Ichijo, H., Delia, D., Miyazono, K., Fukumuro, K., & Mizutani, S. Apoptosis inhibitory activity of cytoplasmic p21Cip1/WAF1 in mono-cytic differentiation. *EMBO J.* 18: 1223-1234, 1999.
6. Wang, T.H., Popp, D.M., Wang, H.S., Saitoh, M., Mural, J.G., Henley, D.C., Ichijo, H., & Wimalasena, J. Microtubule dysfunction induced by paclitaxel initiates apoptosis through both c-jun N-terminal kinase (JNK)-dependent and -independent pathways in ovarian cancer cells. *J. Biol. Chem.* 274: 8208-8216, 1999.
7. Chen, Z., Seimiya, H., Naito, M., Mashima, T., Kizaki, A., Dan, S., Imaizumi, M., Ichijo, H., Miyazono, K., & Tsuruo, T. ASK1 mediates apoptotic cell death induced by genotoxic stress. *Oncogene* 18: 173-180, 1999.
8. Nakahara, S., Yone, K., Sakou, T., Wada, S., Nagamine, T., Niiyama, T., & Ichijo, H. Induction of apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) after spinal cord injury in rats: possible involvement of ASK1-JNK and -p38 pathways in neuronal apoptosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58: 442-450, 1999.
9. Yamamoto, K., Ichijo, H., & Korsmeyer, S.J. BCL-2 is phosphorylated and inactivated by

- an ASK1/JNK pathway normally activated at G2/M. *Mol. Cell Biol.* 19: 8469-8478, 1999.
10. Kawasaki, H., Fujii, H., Gotoh, Y., Morooka, T., Shimohama, S., Nishida, E., & Hirano, T. Requirement for mitogen-activated protein kinase in cerebellar long term depression. *J. Biol. Chem.* 274: 13498-13502, 1999.
 11. Maeda, H., Segawa, T., Kamoto, T., Yoshida, H., Kakizuka, A., Ogawa, O., & Kakehi, Y. Rapid detection of candidate metastatic foci in the orthotopic inoculation model of androgen-sensitive prostate cancer cells introduced with green fluorescent protein. *The Prostate* 45: 335-340, 2000.
 12. Liu, H., Nishitoh, H., Ichijo, H., & Kyriakis, J.M. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) by tumor necrosis factor receptor- associated factor 2 (TRAF2) requires prior dissociation of the ASK1 inhibitor Thioredoxin. *Mol. Cell. Biol.* 20: 2198-2208, 2000.
 13. Kanamoto, T., Mota, M., Takeda, K., Rubin, L.L., Miyazono, K., Ichijo, H., & Bazenet, C.E. Role of apoptosis signal-regulating kinase in regulation of the c-Jun N-terminal Kinase pathway and apoptosis in sympathetic neurons. *Mol. Cell. Biol.* 20: 196-204, 2000.
 14. Takeda, K., Hatai, T., Hamazaki, S., Nishitoh, H., and Saitoh, M., & Ichijo H. Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1) Induces Neuronal Differentiation and Survival of PC12 Cells. *J. Biol. Chem.* 275: 9805-9813, 2000.
 15. Hatai, T., Matsuzawa, A., Inoshita, S., Mochida, Y., Kuroda, T., Sakamaki, K., Kuida, K., Yonehara, S., Ichijo, H., & Takeda, K. Execution of ASK1-induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation. *J. Biol. Chem.* 275: 26576-26581, 2000.
 16. Cai, Y., Zhang, C., Nawa T., Aso, T., Tanaka, M., Oshiro, S., Ichijo, H., & Kitajima, S. Homocysteine-responsive ATF3 gene expression in human vascular endothelial cells: activation of c-Jun NH2 terminal kinase and promoter response element. *Blood* 96: 2140-2148, 2000.
 17. Mochida, Y., Takeda, K., Saitoh, M., Nishitoh, H., Amagasa, T., Ninomiya-Tsuji, J., Matsumoto, K., & Ichijo, H. ASK1 inhibits IL-1-induced NF-kB activity through disruption of TRAF6-TAK1 interaction. *J. Biol. Chem.* 275: 32747-32752, 2000.
 18. Yamamoto, Y., Hasegawa, H., Tanaka, K., & Kakizuka, A. Isolation of neuronal cells with high processing activity for the Machado-Joseph disease protein. *Cell Death Differ.* 8: 871-873, 2001.
 19. Hirabayashi, M., Inoue, K., Tanaka, K., Nakadate, K., Ohsawa, Y., Kamei, Y., Popiel, A. H., Sinohara, A., Iwamatsu, A., Kimura, Y., Uchiyama, Y., Hori, S., & Kakizuka, A.

- VCP/p97 in abnormal protein aggregates, cytoplasmic vacuoles, and cell death, phenotypes relevant to neurodegeneration. *Cell Death Differ.* 8: 977-984, 2001.
20. Maeda, H., Hori, S., Nishitoh, H., Ichijo, H., Ogawa, O., Kakehi, Y., & Kakizuka, A. Tumor growth inhibition by arsenic trioxide (As_2O_3) in the orthotopic metastasis model of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 61: 5432-5440, 2001.
 21. Kimura, Y., Koitabashi, S., Kakizuka, A., & Fujita, T. Initial process of polyglutamine aggregate formation in vivo. *Genes Cells* 6:887-897, 2001.
 22. Sayama, K., Hanakawa, Y., Shirakata, Y., Yamasaki, K., Sawada, Y., Sun, L., Yamanishi, K., Ichijo, H., & Hashimoto, K. Apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) is an intracellular inducer of keratinocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 276: 999-1004, 2001.
 23. Sawada, Y., Nakamura, K., Doi, K., Takeda, K., Tobiume, K., Saitoh, M., Morita, K., Komuro, I., De Vos, K., Sheetz M., & Ichijo, H. Rap1 is involved in cell stretching modulation of p38 but not ERK or JNK MAP kinase. *J. Cell Sci.* 114: 1221-1227, 2001.
 24. Geleziunas, R., Xu, W., Takeda, K., Ichijo, H., & Greene W.C. HIV-1 nef inhibits ASK1-dependent death signaling providing a potential mechanism for protecting the infected host cell. *Nature* 410: 834-838, 2001.
 25. Noguchi, K, Kokubu, A, Kitanaka, C, Ichijo H., & Kuchino, Y. ASK1-Signaling Promotes c-Myc Protein Stability during Apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 281: 1313-1320, 2001.
 26. Cho, S.-G., Lee, Y., Park, H.-S., Ryoo, K., Kang, K., Park, J., Eom, S.-J., Kim, M., Chang, T.-S., Choi, S.-Y., Shim, J., Kim, Y., Dong, M.-S., Lee, M.-J., Kim, S., Ichijo, H., & Choi, E.-J. Glutathione s-transferase mu modulates the stress-activated signals by suppressing apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1). *J. Biol. Chem.* 276: 12749-12755, 2001.
 27. Tobiume, K., Matsuzawa, A., Takahashi, T., Nishitoh, H., Morita, K., Takeda, K., Minowa, O., Miyazono, K., Noda, T., & Ichijo, H. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis. *EMBO reports* 2: 222-228, 2001.
 28. Zou, X., Tsutsui, T., Ray, D., Blomquist, J.F., Ichijo, H., Ucker, D.S., & Kiyokawa, H. The cell cycle-regulatory CDC25A phosphatase inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1). *Mol. Cell. Biol.* 21: 4818-4828, 2001.
 29. Arvidsson, Y., Hamazaki, T.S., Ichijo, H., & Funa, K. ASK1 resistant neuroblastoma is deficient in activation of p38 kinase. *Cell Death Differ.* 8: 1029-1037, 2001.
 30. Morita, K., Saitoh, M., Tobiume, K., Matsuura, H., Enomoto, S., Nishitoh, H., & Ichijo, H. Negative feedback regulation of ASK1 by protein phosphatase 5 (PP5) in response to

- oxidative stress. *EMBO J.* 20: 6028-6036, 2001.
31. Hatai, T., Yokozeki, M., Funato, N., Baba, Y., Moriyama, K., Ichijo, H., & Kuroda, T. Apoptosis of periodontal ligament cells induced by mechanical stress during tooth movement. *Oral Diseases* 7: 287-290, 2001.
 32. Ura, S., Masuyama, N., Graves, J., & Gotoh, Y. MST1-JNK promotes apoptosis via caspase-dependent and -independent pathways. *Genes to Cells* 6: 519-530, 2001.
 33. Fujishiro, M., Gotoh, Y., Katagiri, H., Sakoda, H., Ogihara, T., Anai, M., Onishi, Y., Ono, H., Funaki, M., Inukai, K., Fukushima, Y., Kikuchi, M., Oka, Y., & Asano, T. MKK6/3 and p38 MAPK Pathway Activation is not Necessary for Insulin-Induced Glucose Uptake, but Regulates Glucose Transporter Expression. *J. Biol. Chem.* 276: 19800-19806, 2001.
 34. Graves, J.D., Draves, K.E., Gotoh, Y., Krebs, E.G., & Clark, E.A. Both phosphorylation and caspase-mediated cleavage contribute to regulation of the Ste-20-like Protein Kinase Mst1 during CD95/Fas-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 276: 14909-14915, 2001.
 35. Ura, S., Masuyama, N., Graves, J., & Gotoh, Y. Caspase Cleavage of MST1 Promotes Nuclear Translocation and Chromatin Condensation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98: 10148-10153, 2001.
 36. Masuyama, N., Oishi, K., Mori, Y., Ueno, T., Takahama, Y., & Gotoh, Y. Akt Inhibits the Orphan Nuclear Receptor Nur77 and T cell Apoptosis. *J. Biol. Chem.* 276: 32799-32805, 2001.
 37. Morishima, Y., Gotoh, Y., Barrett, T., Takano, H., Davis, R.J., Shirasaki, Y., & Greenberg, M.E. β -Amyloid Induces Neuronal Apoptosis Via JNK Pathway Activation and the Subsequent Induction of Fas Ligand. *J. Neurosci.* 21: 7551-7560, 2001.
 38. Higuchi, M., Masuyama, N., Suzuki, A., & Gotoh, Y. Akt mediates Rac/Cdc42-Regulated Cell Motility in Growth Factor-Stimulated Cells and in Invasive PTEN-Knockout Cells. *Curr. Biol.* 11: 1958-1962, 2001.
 39. Higashiyama, H., Hirose, F., Yamaguchi, M., Inoue, Y., Fujikake, N., Matsukage, A., & Kakizuka, A. Identification of ter94, *Drosophila* VCP, as a modulator of polyglutamine-induced neurodegenerations in *Drosophila*. *Cell Death Differ.* 9: 264-273, 2002.
 40. Nakamoto, M., Nakano, S., Kawashima, S., Ihara, M., Nishimura, Y., Shinde, A., & Kakizuka, A. Unequal crossing-over in unique PABP2 Mutations: a possible cause of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Arch. Neurol.* 59: 474-477, 2002.
 41. Kimura, Y., Koitabashi, S., Kakizuka, A., & Fujita, T. Circumvention of chaperone

- requirement for aggregate formation of a short polyglutamine tract by the co-expression of a long polyglutamine tract. *J. Biol. Chem.* 277: 37536-37541, 2002.
42. Kobayashi, T., Tanaka, K., Inoue, K., & Kakizuka, A. Functional ATPase activity of p97/VCP is required for the quality control of endoplasmic reticulum in neuronally differentiated mammalian PC12 cells. *J. Biol. Chem.* 277: 47358-47365, 2002.
 43. Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Tobiume, K., Saegusa, K., Takeda, K., Inoue, K., Hori, S., Kakizuka, A., & Ichijo, H. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes & Dev.* 16: 1345-1355, 2002.
 44. Tobiume, K., Saitoh, M., & Ichijo, H. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 by the stress-induced activating phosphorylation of pre-formed oligomer. *J. Cell. Physiol.* 191: 95-104, 2002.
 45. Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Tobiume, K., Takeda, K., & Ichijo, H. Physiological roles of ASK1-mediated signal transduction in oxidative stress- and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: advanced findings from ASK1 knockout mice. *Antioxid. Redox Signal* 4: 415-425, 2002.
 46. Kuranaga, E., Kanuka, H., Igaki, T., Sawamoto, K., Ichijo, H., Okano, H., & Miura, M. Reaper-mediated inhibition of DIAP1-induced DTRAF1 degradation results in activation of JNK in *Drosophila*. *Nat. Cell Biol.* 4: 705-710, 2002.
 47. Matsuura, H., Nishitoh, H., Takeda, K., Matsuzawa, A., Amagasa, T., Ito, M., Yoshioka, K., & Ichijo, H. Phosphorylation-dependent scaffolding role of JSAP1/JIP3 in the ASK1-JNK signaling pathway: a new mode of regulation of the MAP kinase cascade. *J. Biol. Chem.* 277: 40703-40709, 2002.
 48. Inoshita, S., Takeda, K., Hatai, T., Terada, Y., Sano, M., Hata, J., Umezawa, A., & Ichijo, H. Phosphorylation and Inactivation of Mcl-1 by c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in response to oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 277: 43730-43734, 2002.
 49. Gilot, D., Loyer, P., Corlu, A., Glaise, D., Lagadic-Gossman, D., Atfi, A., Morel, F., Ichijo, H., & Guguen-Guillouzo, C. Liver protection from apoptosis requires both blockage of initiator caspase activities and inhibition of ASK1/JNK pathway via glutathione S-transferase regulation. *J. Biol. Chem.* 277: 49220-49229, 2002.
 50. Jibiki, I., Hashimoto, S., Maruoka, S., Gon, Y., Matsuzawa, A., Nishitoh, H., Ichijo, H., & Horie, T. Apoptosis signal-regulating kinase 1-mediated signaling pathway regulates nitric oxide-induced activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Am. J.*

- Respir. Crit. Care Med. 167: 856-861, 2002.
51. Saeki, K., Kobayashi, N., Inazawa, Y., Zhang, H., Nishitoh, H., Ichijo, H., Saeki, K., Isemura, M., & Yuo, A. Oxidation-triggered c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways for apoptosis in human leukaemic cells stimulated by epigallocatechin-3-gallate (EGCG): a distinct pathway from those of chemically induced and receptor-mediated apoptosis. *Biochem. J.* 368: 705-720, 2002.
 52. Shinohara, M., Terada, Y., Iwamatsu, A., Shinohara, A., Mochizuki, N., Higuchi, M., Gotoh, Y., Ihara, S., Nagata, S., Itoh, H., Fukui, Y., & Jessberger, R. SWAP-70 is a guanine nucleotide exchange factor that mediates signaling of membrane ruffling. *Nature* 416: 759-763: 2002.
 53. Mizuno, Y., Hori, S., Kakizuka, A., & Okamoto, K. Vacuole-creating protein in neuro-degenerative diseases. *Neurosci. Lett.* 343: 77-80, 2003.
 54. Kamei, Y., Ohizumi, H., Fujitani, Y., Nemoto, T., Tanaka, T., Takahashi, N., Kawada, T., Miyoshi, M., Ezaki, O., & Kakizuka, A. PGC-1 β /ERRL1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 12378-12383, 2003.
 55. Higuchi, M., Onishi, K., Masuyama, N., & Gotoh, Y. The phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)-Akt pathway suppresses neurite branch formation in NGF-treated PC12 cells. *Genes Cells* 8: 657-669, 2003.
 56. Suzawa, M., Takada, I., Yanagisawa, J., Ohtake, F., Ogawa, S., Yamaguchi, T., Kadowaki, T., Takeuchi, Y., Shibuya, H., Gotoh, Y., Matsumoto, K., & Kato, S. Cytokines suppress adipogenesis and PPAR-gamma function through the TAK1/TAB1/NIK cascade. *Nat. Cell Biol.* 5: 224-230, 2003.
 57. Fujishiro, M., Gotoh, Y., Katagiri, H., Sakoda, H., Ogihara, T., Anai, M., Onishi, Y., Ono, H., Abe, M., Shojima, N., Fukushima, Y., Kikuchi, M., Oka, Y., & Asano, T. Three Mitogen-Activated Protein kinases inhibit Insulin signaling by different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Endocrinology* 17: 487-497, 2003.
 58. Sakoda, H., Gotoh, Y., Katagiri, H., Kurokawa, M., Ono, H., Onishi, Y., Anai, M., Ogihara, T., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Abe, M., Shojima, N., Kikuchi, M., Oka, Y., Hirai, H., & Asano, T. Differing roles of Akt and SGK in glucose metabolism, DNA synthesis and oncogenic activity. *J. Biol. Chem.* 278: 25802-25807, 2003.
 59. Katome, T., Obata, T., Matsushima, R., Masuyama, N., Cantley, L.C., Gotoh, Y., Kishi, K., Shiota, H., & Ebina, Y. Use of RNA-interference-mediated gene silencing and adenoviral

- overexpression to elucidate the roles of AKT/PKB-isoforms in insulin actions. *J. Biol. Chem.* 278: 28312-28323, 2003.
60. Maeda, H., Hori, S., Ohizumi, H., Segawap, T., Kakehi, Y., Ogawa, O., & Kakizuka, A. Effective treatment of advanced solid tumors by the combination of Arsenic Trioxide and L-Buthionine-Sulfoximine. *Cell Death Differ.* 7: 737-746, 2004.
 61. Matsumoto, M., Yada, M., Hatakeyama, H., Ishimoto, H., Tanimura, T., Tsuji, S., Kakizuka, A., Kitagawa, M., & Nakayama, K.I. Molecular clearance of ataxin-3 is regulated by a mammalian E4. *EMBO J.* 23: 659-669, 2004.
 62. Sato, A., Imaizumi, M., Hoshi, Y., Rikiishi, T., Fujii, K., Kizaki, M., Kagechika, H., Kakizuka, A., Hayashi, Y., & Inuma K. Alteration in thee cellular response to retinoic acid of a human acute promyelocytic leukemia cell line, UF-1, carrying a patient-derived mutant PML-RAR α chimeric gene. *Leukemia Res.* 9: 959-967, 2004.
 63. Kimura, Y., Koitabashi, S., Kakizuka, A., & Fujita, T. The role of pre-existing aggregates in Hsp104-dependent polyglutamine aggregate formation and epigenetic change of yeast prions. *Genes Cells* 8: 685-696, 2004.
 64. Ogihara, T., Asano, T., Katagiri, H., Sakoda, H., Anai, M., Shojima, N., Ono, H., Fujishiro, M., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Kikuchi, M., Noguchi, N., Aburatani, H., Gotoh, Y., Komuro, I., & Fujita, T. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 5: 794-805, 2004.
 65. Miyagi, S., Saito, T., Mizutani, K., Masuyama, N., Gotoh, Y., Iwama, A., Nakauchi, H., Masui, S., Niwa, H., Nishimoto, M., Muramatsu, M., & Okuda, A. The sox-2 regulatory regions display their activities in two distinct multipotent stem cells. *Mol. Cell. Biol.* 24: 4207-4220, 2004.
 66. Hirabayashi, Y., Itoh, Y., Tabata, H., Nakajima, K., Akiyama, T., Masuyama, N., & Gotoh, Y. The Wnt-beta-catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells. *Development* 131: 2791-2801, 2004.
 67. Tsuruta, F., Sunayama, J., Mori, Y., Shimizu, S., Tsujimoto, Y., Yoshioka, K., Masuyama, N., & Gotoh, Y. JNK promotes Bax translocation to mitochondria through phosphorylation of 14-3-3 proteins. *EMBO J.* 23: 1889-1899, 2004.
 68. Kamakura, S., Oishi, K., Yoshimatsu, T., Nakafuku, M., Masuyama, N., & Gotoh, Y. Hes binding to STAT3 mediates crosstalk between Notch and JAK-STAT signaling. *Nat. Cell Biol.* 6: 547-554, 2004.

(reviews)

69. Matsuzawa, A. & Ichijo, H. Molecular Mechanisms of the Decision between Life and Death: Regulation of Apoptosis by Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1. *J. Biochem.* 130: 1-8, 2001.
70. Ichijo, H. From receptors to stress-activated MAP kinases. *Oncogene* 18: 6087-6093, 1999.
71. Takeda, K. & Ichijo, H. Neuronal p38 MAPK signalling: an emerging regulator of cell fate and function in the nervous system. *Genes Cells* 7: 1099-1111, 2002.
72. Kobayashi, T. & Kakizuka, A. Molecular analyses of Machado-Joseph disease. *Cytogenet. Genome Res.* 100: 261-275, 2003.
73. Kimura, Y. & Kakizuka, A. Polyglutamine diseases and molecular chaperones. *IUBMB Life* 55: 337-345, 2003.

(和文総説)

74. 垣塚 彰 伸長したCAG リピート：遺伝性神経変性疾患と精神疾患に共通する遺伝子変異？ *実験医学* 17: 779-787, 1999.
75. 垣塚 彰 遺伝性神経変性疾患の発症における共通分子機構と治療への展望 *細胞工学* 18: 782-788, 1999.
76. 垣塚 彰、保田真吾 ポリグルタミン病：CAGリピートが引き起こす細胞死 *細胞工学* 18: 790-795, 1999.
77. 西頭英起、一條秀憲 MAPキナーゼキナーゼの活性化機構—ASK1を制御する分子とメカニズム— *実験医学* 17: 105-112, 1999.
78. 西頭英起、一條秀憲 TNFおよびFasシグナルにおけるASK1の活性化を制御する分子と機構 *臨床免疫* 31: 584-592, 1999.
79. 一條秀憲 細胞はいかにして死を迎えるか？ *日本歯科医師会雑誌* 52: 131-137, 1999.
80. 一條秀憲 アポトーシスのメカニズム *THE BONE* 13: 39-45, 1999.
81. 一條秀憲 アポトーシスの細胞内分子メカニズムの解明が疾患の診断・治療に役立つ *日経サイエンス* 29: 60, 1999.
82. 澤田泰宏、一條秀憲 TGF- β と骨代謝 *Osteoporosis Japan* 7: 378-379, 1999.
83. 井下聖司、一條秀憲 アポトーシスにおけるキナーゼASK-1の役割 「臨床遺伝子学 '99—免疫研究の最前線—」 *最新医学* 54: 2321-2329, 1999.

84. 一條秀憲 アポトーシスの制御機構 循環 20: 14-20, 1999.
85. 後藤由季子 細胞の生存シグナル伝達 実験医学 17: 1919-1924, 1999.
86. 増山典久、後藤由季子 神経細胞のアポトーシス制御 細胞工学 8: 1024-1025, 1999.
87. 垣塚 彰 ヒト疾患の遺伝的解析からのアプローチ：神経変性疾患 蛋白質・核酸・酵素 45: 792-797, 2000.
88. 垣塚 彰 ポリグルタミン病発症の分子機構 脳 2 1 3: 165-170, 2000.
89. 垣塚 彰 遺伝性神経変性疾患の分子解析 北野紀要 45: 42-60, 2000.
90. 垣塚 彰 優性遺伝性運動失調症の発症機構 神経研究の進歩 44: 993-998, 2000.
91. 森田圭一、一條秀憲 セリン・スレオニンキナーゼを介したアポトーシス制御機構 医学のあゆみ 194: 314-318, 2000.
92. 松沢 厚、一條秀憲 神経細胞におけるアポトーシス制御因子とその制御機構 生体の科学 51: 266-272, 2000.
93. 一條秀憲 (初耳辞典) Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) 生体の科学 51: 343, 2000.
94. 後藤由季子、高橋良輔 細胞死の分子メカニズム---多様性への理解--- Molecular Medicine 37: 384-390, 2000.
95. 鶴田文憲、増山典久、後藤由季子 生存シグナルとアポトーシスシグナルのクロストーク 実験医学 18: 1384-1390, 2000.
96. 浦 誠司、後藤由季子 PI3K-Akt経路のシグナル伝達 現代科学 37: 95-103, 2000.
97. 森 靖典、後藤由季子 サバイバルシグナルとアポトーシス---生のシグナル：Aktを中心に--- Apoptosis Watch for Cancer Chemotherapy 3: 14-15, 2000.
98. 垣塚 彰 トリプレットリピートの遺伝子発現とその意義 神経研究の進歩 45: 923-926, 2001
99. 垣塚 彰 ポリグルタミン病における神経細胞死 実験医学 19: 1772-1778, 2001
100. 垣塚 彰 ポリグルタミン病：PIP-1/VCPの解析から神経変性疾患に共通する分子機構を解く 細胞工学 20: 1479-1484, 2001.
101. 一條秀憲 ストレスが誘導するアポトーシスシグナル Apoptosis Watch 3: 12-13, 2001.
102. 飛梅 圭、一條秀憲 ストレス応答MAPKKK分子ASK1に依存するアポトーシス 実験医学 19: 1720-1725, 2001.
103. 森田圭一、一條秀憲 酸化ストレスとアポトーシス---ストレスキナーゼASK1の解析から--- 臨床免疫 38: 107-112, 2002.

104. 大石康二、後藤由季子 神経生存と死のシグナル伝達 医学のあゆみ、198: 345-348, 2001.
105. 後藤由季子、松本邦弘 シグナル伝達研究の新展開 実験医学 19: 1816-1819, 2001.
106. 浦 誠司、後藤由季子 JNK経路と細胞死制御 実験医学 19: 1839-1844, 2001.
107. 砂澤裕子、増山典久、後藤由季子 Aktによる生存シグナル伝達の分子機構 実験医学 19: 1708-1712, 2001.
108. 西頭英起、一條秀憲 小胞体ストレスによる細胞死の分子機構と疾患 実験医学 20: 352-358, 2002.
109. 一條秀憲 序: 新たなアポトーシスシグナル発信地としての小胞体と疾患 細胞工学 21: 360-363, 2002.
110. 西頭英起 MAPキナーゼを介した小胞体ストレス誘導性アポトーシスのメカニズム 細胞工学 21: 377-381, 2002.
111. 一條秀憲 アポトーシスと疾患とのかかわり Molecular Medicine 39: 626-628, 2002.
112. 松沢 厚、一條秀憲 ストレス応答キナーゼによるアポトーシスシグナルの制御と疾患—ASK1依存性アポトーシスシグナルと疾患との関連— Molecular Medicine 39: 660-670, 2002.
113. 松浦 宙、一條秀憲 神経細胞死におけるMAPキナーゼ経路の役割とその制御機構 脳21 5: 319-323, 2002.
114. 松沢 厚、一條秀憲 MAPキナーゼによるアポトーシスシグナルの制御機構—ストレス誘導性アポトーシスにおけるASK1の生理的役割— 臨床免疫 38: 79-90, 2002.
115. 鎌倉幸子、後藤由季子 神経系前駆細胞の生存と死の制御 神経研究の進歩 46: 194-201, 2002.
116. 吉松剛志、後藤由季子 神経系前駆細胞の生存に関する分子機構 医学のあゆみ 201: 391-394, 2002
117. 垣塚 彰 Machado-Joseph病の分子解析から挑む神経変性疾患に共通する発症メカニズムの解明 (2002年度第39回ベルツ賞受賞論文) 最新医学 58: 331-356, 2003.
118. 増山典久、後藤由季子 神経系細胞の生存シグナル 実験医学 21: 258-264, 2003.
119. 樋口麻衣子、後藤由季子 PI3K-Akt経路による癌の悪性化 実験医学 21: 2499-2504, 2003.
120. 垣塚 彰 異常蛋白質センサーとしてのVCP 神経進歩 48: 55-62, 2004.

121. 垣塚 彰、森 正敬 フォールディング病としての神経変性疾患とオルガネラ病
蛋白質・核酸・酵素 49: 1077-1085, 2004.
122. 堀 清次、垣塚 彰 ポリグルタミン病における創薬標的 蛋白質・核酸・酵素
49: 1118-1121, 2004.
123. 亀井康富、垣塚 彰 肥満のモデル動物—新たな抗肥満モデル、ERRL1マウス 現
代医療 36: 1881-1886, 2004.
124. 垣塚 彰 神経変性疾患と細胞死 実験医学 22: 1585-1589, 2004.
125. 垣塚 彰 コンフォメーション病 細胞工学 23: 1394-1399, 2004.
126. 大石康二、後藤由季子 脳発生と細胞死 実験医学 22: 1634-1639, 2004.
127. 鎌倉幸子、吉松剛志、後藤由季子 神経幹細胞の運命を制御するNotch-Hes経路と
JAK-STAT3経路のクロストーク 実験医学 22: 2167-2170, 2004.
128. 大橋淳一郎、後藤由季子 生存シグナル 生体の科学 55: 450-451, 2004.

(日本語著書)

129. 澤田泰宏、一條秀憲 TGF- β 、アクチビン 「最新骨粗鬆症」(編者:折茂 肇、
須田立雄、井上哲郎 他) ライフサイエンス出版 209-212, 1999.
130. 西頭英起、一條秀憲 MAPK, JNK, p38, PKCのキナーゼアッセイ 「新アポトーシ
ス実験法」(編者:辻本賀英, 刀弥重信, 山田武) 羊土社 180-184, 1999.
131. 山本一仁、一條秀憲 アポトーシスを制御するシグナル伝達 「細胞内シグナル伝
達がわかる」(編者:山本雅, 秋山徹) 羊土社 97-103, 1999.
132. 垣塚 彰 ポリグルタミン病とポリグルタミン凝集の分子メカニズム 「神経難病
の分子機構」(編者:石浦章一) シュプリンガー・ファエラーク東京 183-191, 2000.
133. 平林美穂、垣塚 彰 ポリグルタミン病と分子シャペロン 「分子シャペロンによ
る細胞機能制御」(編者:永田和宏、森正敬、吉田賢右編) 157-163, 2001.
134. 垣塚 彰 シグナル伝達と疾患 「シグナル伝達:細胞運笑みと細胞機能を制御す
る仕組み」(バイオサイエンスの新世紀シリーズ9)(編者:西田栄介、大野茂男)
158-171, 2001.
135. 畑井多喜子、一條秀憲 キナーゼによる制御 「アポトーシスがわかる」羊土社
83-92, 2001.
136. 春宮 覚、一條秀憲 アポトーシス研究 「先端バイオ研究の進めかた」, 羊土社
24-29, 2001.
137. 松沢 厚、森田圭一、一條秀憲 ASK1によるストレス誘導性アポトーシスと疾患
—ASK1ノックアウトマウスの解析から— 「酸化ストレスフリーラジカル医学

- 生物学の最前線」 医歯薬出版 76-81, 2001.
138. 一條秀憲 ASK1 「免疫学辞典（第2版）」（編者：大沢利昭他） 東京化学同人 13, 2001.
139. 垣塚 彰 ポリグルタミン病 「これだけは知って起きたい遺伝子医学の基礎知識」（監修：本庶 佑、編集：有井滋樹、武田俊一、平井久丸、三木哲朗） メディカルドゥ 282-286, 2003.
140. 垣塚 彰 神経変性疾患の神経細胞死 「脳神経科学」（監修：伊藤正男、編集：金澤一郎、篠田義一、廣川信隆、御子柴克彦、宮下保司） 三輪書店 228-236, 2003.
141. 垣塚 彰 神経の基本的な性質と働き 「生命科学」（編集：柳田充弘、佐藤文彦、石川冬木） 東京化学同人 174-181, 2004.

(2)口頭発表

招待・口頭講演 （国際24件、国内146件）

ポスター発表 （国際4件、国内52件）

招待・口頭講演(国際)

1. Hidenori Ichijo “Regulation of apoptosis by the MAPkinase system” The 7th International Cancer Symposium of Korea Cancer Center, Korea Cancer Center (Korea) Sep. 17, 1999.
2. Akira Kakizuka “Molecular Analysis of APL cell death” The 5th Japan-Korea Cancer Research workshop 2000, Cheju (Korea) Dec. 9, 2000.
3. Akira Kakizuka “Identification of PIP1 as an effector of neurodegenerative phenotypes in polyglutamine-expressing neuronal cells.” AAA ATPase meeting, Kyoto Garden Hotel (Kyoto) Mar. 14, 2001.
4. Gelezianas, R., Xu, W., Ferrell, S., Takeda, K., Ichijo, H., & Greene, C. “HIV-1 Nef attenuates Fas and TNF α induced apoptosis by inhibiting apoptosis-signal regulating kinase 1 (ASK1): Potential role in prolonging survival of the HIV-1-infected cell.” Keystone Meeting: Novel biological approaches to HIV-1 infection based on new insights into HIV biology, Keystone (U.S.A.) April 4-10, 2000.
5. Ichijo, H. “Cell death control by ASK1-MAP kinase cascade” German-Japanese Workshop 2000 “Carcinogenesis, a Process Akin to Evolution”, Wurzburg (Germany) Nov. 17-20, 2000.
6. Akira Kakizuka “As₂O₃ recruits Daxx and ASK1 to re-organized PML bodies and activates

- SEK1-JNK cell death kinase cascade in APL cells.” Joint International Congress on APL and Differentiation Therapy, Jolly Midas Hotel (Rome, Italy) Oct. 5, 2001.
7. Akira Kakizuka “Molecular analysis of polyglutamine diseases.” Japan-America Frontier of Science, Kokusaikaigi-mura (Tokyo) Oct. 12, 2001.
 8. Akira Kakizuka “Molecular analysis of p97/VCP, a potential common mediator of neurodegeneration” RIKEN BSI MNG Workshop, Wako (Saitama) Nov. 28, 2002.
 9. Akira Kakizuka “Control of lipid metabolism and obesity by a protein ligand of the nuclear receptors” The 1st conference for reviewing the Graduate School of Biostudies Kyoto University, Shiran-kaikan (Kyoto) Dec. 1, 2002.
 10. Ichijo, H. “Regulation of stress-induced cell death by the ASK1-MAP kinase cascade.” The 11th Cancer Research Institute Cancer Symposium, “Novel Molecular Targets for Cancer Therapy”, Seoul (Korea) Apr. 26-27, 2002.
 11. Ichijo, H., Nishitoh, H., Matsuzawa, A., & Takeda, K. “Stress-induced apoptosis by the ASK1-MAP kinase cascade.” First International Cell Death and Differentiation Conference “Apoptosis in Cancer and Conference”, Capri (Italy) Oct. 6-10, 2002.
 12. Yukiko Gotoh “Regulation of cell death in neural precursor cells.” The Virtual Research Institute of Aging, Annual Meeting 2002, Four Seasons Hotel (Tokyo), Sep. 12-13, 2002.
 13. Akira Kakizuka “Potential Modulation of VCP functions in neurodegenerative disorders.” The 5th international meeting on AAA proteins, Airlie Center, VA (U.S.A.) Jun. 18, 2003.
 14. Taeko Kobayashi & Akira Kakizuka “Functional ATPase activities of p97/VCP is required for the quality control of endoplasmic reticulum in neuronally differentiated mammalian PC12 cells.” The 5th international meeting on AAA proteins, Airlie Center, VA (U.S.A.) Jun. 18, 2003.
 15. Akira Kakizuka “Identification of PGC-1 β /ERRL1 as an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice.” Hot Topics in Endocrinology, Hotel DelCoronado, SanDiego, CA (U.S.A.) Oct. 10, 2003.
 16. Yukiko Gotoh, Sachiko Kamakura, Koji Oishi, Takeshi Yoshimatsu, Masato Nakafuku, & Norihisa Masuyama “Notch signaling in the mammalian neural precursor cells.” The 26th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Jul. 23-25, 2003.
 17. Yukiko Gotoh “Cell Death Regulation by Phosphorylation.” Stanford Seminar, Palo Alto (U.S.A.) Nov. 2003.

18. Fuminori Tsuruta, Yoko Ogawara, Jun Sunayama, & Yukiko Gotoh “Cell death regulation by phosphorylation.” Swiss Japanese Meeting, Progress in Developmental Biology: Genes, Cells and Body Plan, Ohito Hotel (Shizuoka) Nov. 23-26, 2003.
19. Yoko Ogawara, Ichiro Aoki, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “Akt activates ubiquitin ligase activity of Mdm2 for E2F1.” Keystone Symposia, Cell Cycle and Development, Snowbird Resort, Utah (U.S.A.) Jan. 6-11, 2004.
20. Yukiko Gotoh “Regulation of cell death by phosphorylation.” 6th Joint Conferences of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association: Advances in Cancer Research 2004. Waikoloa, Hawaii (U.S.A.) Jan. 2004.
21. Yukiko Gotoh “Regulation of 14-3-3 function by phosphorylation.” Gordon Research Conference: Biology of 14-3-3 proteins. Ventura, CA (U.S.A.) Feb. 2004.
22. Yukiko Gotoh “Cell death regulation by kinases.” Molecular Cancer Therapeutics: A symposium celebrating 30 years of cooperation in Cancer Research sponsored by JSPS and NCI, Washington DC (U.S.A.) Mar. 2004.
23. Akira Kakizuka “Control of obesity and DM by protein ligands of the nuclear receptor.” 77th annual meeting of the Japan Endocrine Society, International Satellite Symposium “New Horizon in Endocrinology and Metabolism” Shiran-kaikan (Kyoto) Jun. 27, 2004.
24. Yukiko Gotoh “Regulation of cell death by phosphorylation.” 16th International Congress of the IFAA. (Kyoto) Aug. 22-27, 2004.

招待・口頭講演（国内）

25. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する普遍的分子機構を求めて」 兵庫県立高齢者脳機能研究センター学術講演会 兵庫県立高齢者脳機能研究センター（兵庫）平成 11 年 9 月 3 日
26. 垣塚 彰 「神経変性疾患発症の分子機構解析と治療への展望」 滋賀医科大学第 3 内科セミナー 滋賀医科大学（滋賀）平成 11 年 9 月 9 日
27. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病における神経細胞死のメカニズム」 第 42 回日本神経化学会 広島国際会議場（広島）平成 11 年 9 月 17 日
28. 垣塚 彰 「神経変性疾患の総括的な治療にむけての戦略」 ゲノム創薬フォーラム 日本薬学会長井記念館ホール（東京）平成 11 年 9 月 28 日
29. 垣塚 彰 「癌とアポトーシス」 第 58 回日本癌学会総会 広島国際会議場（広

- 島) 平成 11 年 9 月 30 日
30. 垣塚 彰 「神経変性疾患と細胞死」第 72 回日本生化学会 パシフィコ横浜 (横浜) 平成 11 年 10 月 7 日
 31. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症の分子機構」第 12 回千里ライフサイエンスセミナー 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 平成 11 年 10 月 15 日
 32. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症機構の分子解析と予防・治療戦略の構築を目指して」第 6 回鳥取大学医学部遺伝子医療セミナー 鳥取大学 (鳥取) 平成 11 年 10 月 22 日
 33. 垣塚 彰 「神経変性疾患と細胞死」大阪大学蛋白質研究所セミナー「細胞死の分子機構」大阪大学蛋白質研究所 (大阪) 平成 11 年 11 月 5 日
 34. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病の分子病態機構」第 2 回名古屋大学医学部 COE 公開シンポジウム「神経変性疾患と悪性腫瘍の分子医学」鶴友会館 (名古屋) 平成 11 年 11 月 11 日
 35. 垣塚 彰 「神経変性疾患と神経細胞死の分子メカニズム」学術シンポジウム「アルツハイマー病のバイオロジー」都市センター (大阪) 平成 11 年 11 月 20 日
 36. 垣塚 彰 「モデル動物によるトリプレットリピート病の解明」第 5 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「創薬へ向けたモデル動物研究の最前線」東條会館ホール (東京) 平成 11 年 11 月 24 日
 37. 垣塚 彰 「遺伝性神経変性疾患の分子解析」荒木千里記念脳外科症例検討会歳末講演会 大阪商工会議所 (大阪) 平成 11 年 12 月 11 日
 38. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病の発症機構の分子解析と治療への展望」東北大学加齢研セミナー 東北大学加齢研 (仙台) 平成 12 年 2 月 29 日
 39. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症の分子機構解析と治療への展望」ニューロサイエンスセミナー徳島 徳島大学医学部 (徳島) 平成 12 年 3 月 6 日
 40. 垣塚 彰 「優性遺伝性運動失調症の発症機構」第 35 回脳のシンポジウム 北海道大学医学部 (札幌) 平成 12 年 3 月 11 日
 41. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞の生と死の制御」第 72 回日本生化学会 パシフィコ横浜 (横浜) 平成 11 年 10 月 7 日
 42. 一條秀憲 「アポトーシスのシグナル伝達」第 2 回 Cardio Vascular Research Forum ホテル仙台プラザ (仙台) 平成 11 年 12 月 18-19 日

43. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系によるストレスシグナル伝達」 京都大学原子炉実験所専門研究会「放射線応答の分子機構と発がん、細胞死－細胞がん化と細胞死の分子機構から放射線発がん、放射線誘発細胞死を考える－」 京都大学原子炉実験所（大阪） 平成 12 年 2 月 3 日
44. 武田弘資、一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞の生と死の制御」 第 4 回東海アポトーシス研究会ワークショップ 名古屋大学（名古屋） 平成 12 年 2 月 26 日
45. 一條秀憲 「ストレスシグナル伝達系としての ASK1-MAP キナーゼ系」 大阪サイエンスフロンティア研究会 ザリッツカールトンホテル（大阪） 平成 12 年 3 月 8 日
46. 後藤由季子 「生存シグナル伝達の分子機構の解析」 日本生化学会大会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 11 年 10 月 7 日
47. 増山典久 「PI-3 キナーゼ/Akt 経路による生存シグナル伝達機構」 日本分子生物学会年会 福岡ドーム、シーホークホテル&リゾート（福岡） 平成 11 年 12 月 7-10 日
48. 後藤由季子 「神経細胞の生存シグナル伝達」 千里ライフサイエンスセミナー 千里ライフサイエンスセンター（大阪） 平成 12 年 1 月 14 日
49. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病の分子機構」 第一回梅園和彦氏メモリアルコンフェレンス けいはんな都ホテル（生駒） 平成 12 年 4 月 23 日
50. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症の分子機構解析」 第 41 回日本神経病理学会総会 米子コンベンションセンター（米子） 平成 12 年 6 月 2 日
51. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症の分子機構」 広島大学医学部生化学セミナー 広島大学医学部（広島） 平成 12 年 6 月 15 日、
52. 垣塚 彰 「細胞死における PML body の役割」 第 3 回造血器セミナー ホテルニューオータニ札幌（札幌） 平成 12 年 7 月 1 日
53. 垣塚 彰 「神経変性疾患の分子メカニズムの解明と新しい治療戦略の構築をめざして」 第 2 回京都大学生命科学研究科シンポジウム 京大会館（京都） 平成 12 年 7 月 12 日
54. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病」 第 27 回岡山脳研究セミナー 岡山大学医学部（岡山） 平成 12 年 8 月 1 日
55. 垣塚 彰 「神経筋疾患におけるアポトーシス」 第 17 回小児神経筋疾患懇話会

経団連会館（東京） 平成 12 年 8 月 19 日

56. 垣塚 彰 「ポリグルタミンが引き起こす細胞死の分子機構解析」 第 59 回日本癌学会総会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 12 年 10 月 4 日
57. 垣塚 彰 「overview：神経細胞死研究の過去・現在・未来」 第 73 回日本生化学会大会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 12 年 10 月 12 日、
58. 垣塚 彰 「神経変性疾患における細胞死研究の新たな潮流」 第 1 回泌尿器科分子病態カンファレンス東北 秋田グランドホテル 平成 12 年 11 月 25 日
59. 垣塚 彰 「overview」 第 23 回日本分子生物学会年会 神戸国際会議場（神戸） 平成 12 年 12 月 13 日
60. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：空胞形成を伴う細胞死」 第 44 回千里神経懇話会 千里ライフサイエンスセンター（千里） 平成 13 年 1 月 26 日
61. 垣塚 彰 「神経変性疾患における細胞死」 第 5 回東海アポトーシス研究会 名古屋大学医学部（名古屋） 平成 13 年 2 月 10 日
62. 垣塚 彰 「Triplet repeat の遺伝子発現とその病態」 第 36 回脳のシンポジウム九州大学医学部（博多） 平成 13 年 3 月 18 日
63. 垣塚 彰 「神経細胞死の分子機構：異常な蛋白質の凝集と神経細胞の空胞形成・細胞死をつなぐ分子の同定」 第 74 回日本薬理学会年会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 13 年 3 月 21 日
64. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞の生と死と文化の制御機構」 生化学若い研究者の会第 40 回夏の学校（神戸） 平成 12 年 8 月 4 日
65. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞の生と死と分化の制御機構」 第 4 回 Molecular Cardiovascular Conference（北海道） 平成 12 年 9 月 1-3 日
66. 一條秀憲、西頭英起、武田弘資 「ASK1-MAP キナーゼ系によるアポトーシスシグナルの制御機構」 第 42 回歯科基礎医学会学術大会シンポジウム「21 世紀にかけるシグナリングの架け橋」（大阪） 平成 12 年 9 月 30 日
67. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞の生と死の調節機構」 第 73 回日本生化学会大会シンポジウム「神経細胞死」 パシフィコ横浜（横浜） 平成 12 年 10 月 11-14 日
68. 一條秀憲 「酸化ストレスのシグナル伝達機構としての MAP キナーゼ系」 第 13 回 SCS 硬組織セミナー 平成 12 年 12 月 5 日

69. 一條秀憲 「脱リン酸化酵素による酸化ストレスシグナル伝達の負の制御機構」
第3回 Cardiovascular Research Forum (CVRF) (東京) 平成12年12月9-10日
70. 一條秀憲 「ASK1-MAPキナーゼ系によるERストレスの情報伝達」 バイオテクノロジーセミナー「ストレスから細胞死へのセルシグナリング」 第23回日本分子生物学会年会 神戸国際会議場(神戸) 平成12年12月13-16日
71. 西頭英起、松沢 厚、飛梅 圭、武田弘資、一條秀憲 「ASK1を介した小胞体ストレスによるJNK活性化ならびにアポトーシスの分子機構」 第23回日本分子生物学会年会 神戸国際会議場(神戸) 平成12年12月13-16日
72. 一條秀憲 「ASK1のリン酸化・脱リン酸化による活性制御とアポトーシスのシグナル伝達」 第23回日本分子生物学会年会 神戸国際会議場(神戸) 平成12年12月13-16日
73. 後藤由季子 「神経系細胞の生存を制御するシグナル伝達」 第74回日本薬理学会年会 パシフィコ横浜(横浜) 平成13年3月21日～23日
74. 垣塚 彰 「異常蛋白質の凝集と神経細胞の空胞形成・細胞死をつなぐ分子の同定」
「脳を知る」・「脳を守る」合同シンポジウム：脳の機能とその異常 国立京都国際会館(京都) 平成13年4月28日
75. 垣塚 彰 「神経変性疾患における新しい細胞死シグナリング：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子機構」 第3回先端技術セミナー ワシントンホテル(東京) 平成13年5月21日
76. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：空胞形成を伴う細胞死」 第54回日本細胞生物学会ワークショップ：アポトーシス誘導と阻害の分子細胞生物学的新展開 長良川国際会議場(岐阜) 平成13年5月30日
77. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死へのシグナリング」 第7回生化学セミナー 広島大学医学部(広島) 平成13年6月8日
78. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死へのシグナリング」 第3回京都大学大学院生命科学研究科シンポジウム 京大会館(京都) 平成13年7月3日
79. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症の分子機構」 第28回生体分子科学討論会 金沢大学医学部記念館(金沢) 平成13年7月6日
80. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への

- 分子シグナル」 第5回心臓血管病カンファランス ホテルグランヴィア京都（京都） 平成13年7月14日
81. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 第19回大分 Brain Science Conference 大分県医師会館（大分） 平成13年8月3日
82. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 平成13年度生理学研究所研究会 生理学研究所（岡崎） 平成13年8月7～8日
83. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 先端脳夏のワークショップ NASPA ニューオータニ（越後湯沢） 平成13年8月22日
84. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会 国立京都会議場（京都） 平成13年9月27日
85. 垣塚 彰 「ポリグルタミン病発症の分子機構」 第24回日本分子生物学会年回パシフィコ横浜（横浜） 平成13年12月9日
86. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 平成13年度特定領域研究(B) 公開シンポジウム「蛋白質分解の最前線」 京都大学医学部芝蘭会館（京都） 平成13年12月21日
87. 垣塚 彰 「APL 発症と寛解の分子機構」 第6回血液疾患とサイトカイン研究会 ホリデイイン金沢（金沢） 平成14年2月2日
88. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 第24回ニューロクラブ 京都国際ホテル（京都） 平成14年2月15日
89. 一條秀憲 「酸化ストレスとアポトーシス」（教育講演）第22回日本炎症・再生医学会（東京） 平成13年7月2-3日
90. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系によるストレス誘導性細胞死の制御機構」 平成13年度特定領域研究(C)領域別シンポジウム（がん生物・先端がん）（東京） 平成13年7月3日
91. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による神経細胞の生と死と分化のリン酸化制御～酸化ストレス、小胞体ストレスの分子機構解析から神経変性疾患治療へ～」

お茶の水ニューロサイエンスセミナー（東京） 平成 13 年 7 月 26 日

92. 西頭英起、一條秀憲 「ポリ Q 蛋白質による神経細胞死のメカニズム」 平成 13 年度生理学研究所研究会「細胞死の分子機構と病態生理」 生理学研究所（岡崎）平成 13 年 8 月 7-8 日
93. 武田弘資、一條秀憲 「MAP キナーゼシグナル伝達系による生と死と分化の制御機構」 第 12 回日本口腔病理学会総会・学術大会 シンポジウム「口腔癌の分子生物学」（鹿児島） 平成 13 年 8 月 23-24 日
94. 一條秀憲 「アポトーシスシグナルのリン酸化制御」 第 5 回 Molecular Cardiovascular Conference （北海道） 平成 13 年 8 月 31-9 月 2 日
95. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞死制御機構—サイトカイン、酸化ストレス、小胞体ストレスから神経変性へ—」 共立薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム「酸化ストレスに対する生体防御機構の解明と創薬研究」（東京）平成 13 年 9 月 14 日
96. 一條秀憲 「ASK1 キナーゼカスケードと小胞体ストレス」 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会（京都） 平成 13 年 9 月 26-28 日
97. 西頭英起、一條秀憲 「小胞体ストレスによる神経細胞死の分子メカニズム」 第 74 回日本生化学会大会 京都国際会議場（京都） 平成 13 年 10 月 25-28 日
98. 松浦 宙、西頭英起、武田弘資、天笠光雄、喜岡克次、一條秀憲 「ASK1 シグナル伝達系における JSAP1/JIP3 の役割とその機能解析」 第 74 回日本生化学会大会 京都国際会議場（京都） 平成 13 年 10 月 25-28 日
99. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞死の制御機構」 —新適塾— 第 49 回千里神経懇話会 千里ライフサイエンスセンター（大阪） 平成 13 年 11 月 26 日
100. 一條秀憲 「ストレスによる細胞死のリン酸化制御」 第 24 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 13 年 12 月 9-12 日
101. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞死のリン酸化制御」 第 6 回東海アポトーシス研究会（名古屋） 平成 14 年 2 月 2 日
102. 一條秀憲 「ASK1-MAP キナーゼ系による細胞死の制御機構—酸化ストレス、小胞体ストレスの分子機構解析から神経変性疾患治療へ—」 東京都臨床研セミナー 東京都臨床研（東京） 平成 14 年 2 月 8 日
103. 鎌倉幸子、大石康二、砂澤裕子、増山典久、岡野栄之、中福雅人、後藤由季子「嘔

- 乳類神経系前駆細胞の生存維持機構の解析」 第 54 回日本細胞生物学会大会 長良川国際会議場 (岐阜) 平成 13 年 5 月 29 日～6 月 1 日
104. 後藤由季子、大石康二、鎌倉幸子、砂澤裕子、増山典久 「神経系前駆細胞の生死の制御機構」 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 国立京都国際会館 (京都) 平成 13 年 9 月 26 日～28 日
105. 垣塚 彰 「神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質の蓄積から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 CREST 脳を守る領域シンポジウム 日本科学未来館 (お台場) 平成 14 年 4 月 25 日
106. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する分子メカニズムの解明をめざして」 第 43 回日本神経学会総会 札幌厚生年金会館 (札幌市) 平成 14 年 5 月 29 日
107. 垣塚 彰 「神経細胞死の普遍的な分子機構：異常蛋白質の蓄積から空胞形成・細胞死への分子シグナル」 第 25 回富山県臨床神経懇話会 ボルファート富山 (富山市) 平成 14 年 6 月 7 日
108. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する普遍的な分子機構の解明をめざして」 広島大学医学部 (広島市) 平成 14 年 6 月 10 日
109. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する 発症メカニズムの解明を目指して」 第 4 回生命科学研究所シンポジウム 京大会館 (京都) 平成 14 年 7 月 3 日
110. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する普遍的な分子機構を追い求めて」 第 8 回動物細胞工学シンポジウム「老化の科学」 京都工業繊維大学 (京都) 平成 14 年 7 月 10 日
111. 垣塚 彰 「神経変性疾患の共通メディエーターとしての VCP の分子解析」 平成 14 年度生理学研究所研究会 岡崎生理学研究所 (岡崎) 平成 14 年 9 月 11 日
112. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する普遍的な分子機構を追い求めて」 熊本大学遺伝子実験施設セミナー 熊本大学医学部 (熊本) 平成 14 年 9 月 26 日
113. 垣塚 彰 「核内受容体プロテインリガンドによる肥満・エネルギー代謝の調節機構」 日本肥満学会 京都グランビアホテル (京都) 平成 14 年 10 月 4 日
114. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する発症機構」 第 75 回日本生化学会 京都国際会議場 (京都) 平成 14 年 10 月 15 日
115. 垣塚 彰 「高齢化社会を健康に生きるための新薬の開発法：ついに可能となった癌・痴呆・肥満・糖尿病・寝たきりを予防する薬の開発」 JST 本社 (東京) 平成 14 年 10 月 21 日

116. 垣塚 彰 「核内受容体蛋白性リガンド ERRL1 をターゲットとした運動模倣薬 (exercise mimics)の開発」 第 3 回バイオコンペ 大阪商工会議所 (大阪) 平成 14 年 12 月 12 日
117. 垣塚 彰 「神経変性疾患における VCP/p97 の役割」 第 25 回日本分子生物学会 パシフィコ横浜 (横浜) 平成 14 年 12 月 13 日
118. 垣塚 彰 「高齢化社会の分子医学：痴呆と肥満への挑戦」 第 51 回スカイクラブ・ホテルグリーンプラザ上越 (上越) 平成 15 年 2 月 7 日
119. 松浦宙、西頭英起、武田弘資、天笠光雄、喜岡克次、一條秀憲 「ASK1 経路における JSAP1 のリン酸化依存的なスキャホールドイング機能：MAP キナーゼカスケードの新しい制御様式」 第 61 回日本癌学会総会 (東京) 平成 14 年 10 月 1-3 日
120. 後藤由季子 「Akt による癌化機構の解析」 第 8 回成人病の病因・病態の解明に関する研究会 八甲田ホテル (青森) 平成 14 年 7 月 6 日-7 日
121. 後藤由季子 「Akt による癌化のメカニズムと細胞生存」 第 3 回メルク分子生物学セミナー 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 平成 14 年 7 月 16 日
122. 後藤由季子 「Akt による癌化のメカニズムと細胞生存」 第 3 回メルク分子生物学セミナー 東京歯科大学血脇記念ホール (東京) 平成 14 年 7 月 19 日
123. 後藤由季子 「Akt による癌化のメカニズム」 第 21 回分子病理学研究会 花王霞ヶ浦研修所 (茨城) 平成 14 年 7 月 20-21 日
124. 後藤由季子 「Akt による癌化メカニズム」 文部科学省がん研究に係る特定領域研究 「がん生物」・「先端がん」領域合同シンポジウム 学士会館 (東京) 平成 14 年 7 月 25-26 日
125. 後藤由季子 「神経系前駆細胞の生存と分化を制御するシグナル」 文部科学省特定領域研究「先端脳」主催ワークショップ「神経幹細胞生物学の先端的研究」 慶應義塾大学医学部 (東京) 平成 14 年 8 月 6 日
126. 後藤由季子 「細胞の生死を制御するシグナル伝達」 第 3 回 Molecular Cardiovascular Conference キロロ「ホテルピアノ」(北海道) 平成 14 年 8 月 30 日-9 月 1 日
127. 後藤由季子 「細胞死制御の分子機構」 第 44 回歯科基礎医学会学術大会 学術総合センター (東京) 平成 14 年 10 月 5 日
128. 後藤由季子 「リン酸化による細胞死制御」 第 7 回金沢神経科学シンポジウム

金沢市立ふるさと偉人館（金沢） 平成 14 年 10 月 13-14 日

129. 後藤由季子 「神経細胞死シグナル研究の現在」 第 75 回日本生化学会大会、国立京都国際会館（京都） 平成 14 年 10 月 15-17 日
130. 後藤由季子 「神経系前駆細胞の生死制御機構の解析」 第 33 回病態代謝研究会研究報告会 経団連会館（東京） 平成 14 年 10 月 19 日
131. 後藤由季子、鶴田文憲、砂山 潤、増山典久 「JNK による BAX のミトコンドリア移行メカニズム」 平成 14 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」班会議 学士会館分館（東京） 平成 14 年 12 月 6 日
132. 後藤由季子 「癌化に関与する Akt と Notch の機能解析」 第 25 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 14 年 12 月 11-14 日
133. 垣塚 彰 「トリプレットリピートの遺伝子発現と神経細胞死」 第 26 回日本医学学会総会 福岡国際会議場（福岡） 平成 15 年 4 月 5 日
134. 垣塚 彰 「神経変性疾患に共通する分子メカニズムの解明をめざして」 大東ケミックス（福井市） 平成 15 年 5 月 9 日
135. 垣塚 彰 「Searching for common molecular mechanisms underlying neuro-degenerative diseases」 第 56 回細胞生物学会 ピアザ淡海（大津市） 平成 15 年 5 月 15 日
136. 垣塚 彰 「高齢化社会の分子医学：痴呆と肥満への挑戦」 生命科学研究所東京シンポジウム ホテルガーデンパレス（湯島・東京） 平成 15 年 6 月 28 日
137. 垣塚 彰 「高齢化社会の分子医学：痴呆と肥満への挑戦」 第 5 回生命科学研究所シンポジウム 京大会館（京都） 平成 15 年 7 月 1 日
138. 垣塚 彰 「アポトーシスとがんの制御」 第 62 回日本癌学会モーニングレクチャー 名古屋国際会議場（名古屋市） 平成 15 年 9 月 27 日
139. 垣塚 彰 「神経変性疾患における VCP 蛋白質の役割」 平成 15 年度生理学研究所研究会 岡崎生理学研究所（岡崎市） 平成 15 年 9 月 29 日
140. 垣塚 彰 「核内受容体プロテインリガンドによる肥満・エネルギー代謝の調節機構」 第 2 回生活習慣病研究会 新丸ビル（東京） 平成 15 年 12 月 20 日
141. 垣塚 彰 「神経変性の分子機構解析に基づく新しい治療戦略の開発」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 16 年 1 月 23 日
142. 垣塚 彰 「caspase 非依存性細胞死に関与する AAA ATPase VCP/p97」 第 6 回癌

治療増感研究シンポジウム・猿沢荘（奈良市） 平成 16 年 2 月 7 日

143. Yukiko Gotoh “Cell fate regulation of neural precursors.” Frontier Research in IMCB : Its Relation to the World Scene 東京大学分子細胞生物学研究所 50 周年記念シンポジウム 弥生講堂（東京） 平成 15 年 5 月 9 日
144. 鎌倉幸子、大石康二、吉松剛志、中福雅人、増山典久、後藤由季子 「神経系前駆細胞における Notch シグナル伝達経路の解析」 第 56 回日本細胞生物学会大会 ピアザ淡海（滋賀） 平成 15 年 5 月 14-16 日
145. 鶴田文憲、砂山 潤、森 靖典、清水重臣、辻本賀英、喜岡克次、増山典久、後藤由季子 「JNK による細胞死誘導機構の解析」 第 56 回日本細胞生物学会大会 ピアザ淡海（滋賀） 平成 15 年 5 月 14-16 日
146. 吉松剛志、鎌倉幸子、大石康二、増山典久、後藤由季子 「神経性前駆細胞の自己複製制御機構の解析」 第 1 回幹細胞シンポジウム 千里ライフサイエンスセンター（大阪） 平成 15 年 5 月 29-30 日
147. 後藤由季子 「がん化における Akt のシグナルネットワーク」 第 62 回日本癌学会総会 名古屋国際会議場（名古屋） 平成 15 年 9 月 25-27 日
148. 後藤由季子 「細胞死の誘導と制御・その分子機構と生理病理機能」 平成 15 年度生理学研究所研究会 生理学研究所（岡崎） 平成 15 年 9 月 29-30 日
149. 後藤由季子 「細胞の「生と死」について」 第 76 回日本生化学会大会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 15 年 10 月 15-18 日
150. 鎌倉幸子、吉松剛志、大石康二、増山典久、後藤由季子 「神経系前駆細胞の自己複製制御機構の解析」 第 24 回日本炎症・再生医学会 国立京都国際会館（京都） 平成 15 年 11 月 26-27 日
151. 後藤由季子 「増殖因子シグナル伝達における Akt の活性化と機能」 第 26 回日本分子生物学会年会 神戸ポートアイランド（神戸） 平成 15 年 12 月 10-13 日
152. 後藤由季子 「神経系前駆細胞の運命制御」 さきがけ班会議（名古屋） 平成 16 年 1 月 15 日-16 日
153. 後藤由季子 「PI3K-Akt 経路による細胞運動制御」 1 分子 GFP バイオイメージングのフロンティア 東京国際フォーラム（東京） 平成 16 年 3 月 5 日
154. 後藤由季子 「神経系前駆細胞の運命制御」 慶應義塾大学医学部（東京） 平成 16 年 3 月 10 日
155. 垣塚 彰 「癌・神経変性疾患における VCP 蛋白質の役割」 第 6 回生命科学研

究科シンポジウム 京大会館（京都）平成 16 年 6 月 30 日

156. 垣塚 彰 「神経変性疾患の普遍的な発症メカニズムの探求」 Tanabe Medical Frontier Conference 軽井沢プリンスホテル（軽井沢）平成 16 年 7 月 4 日
157. 垣塚 彰 「神経変性疾患の発症における VCP 蛋白質の役割」 第 13 回日本アポトーシス研究会 名古屋国際会議場（名古屋）平成 16 年 7 月 31 日
158. 後藤由季子 「キナーゼによる細胞死制御」 筑波大学先端学際領域研究センター（つくば）平成 16 年 4 月 16 日
159. 平林祐介、伊藤靖浩、増山典久、後藤由季子 「神経系前駆細胞における Wnt シグナルの役割」 第 2 回幹細胞シンポジウム 経団連会館（東京）平成 16 年 4 月 26-27 日
160. 後藤由季子 「神経系前駆細胞の運命制御」 神経幹細胞セミナー ホテルマンハッタン（幕張）平成 16 年 6 月 8 日
161. 後藤由季子 「キナーゼによる細胞死制御」第 7 回脳病態科学リサーチコアセミナー 九州大学医学部（福岡）平成 16 年 6 月 10 日
162. 後藤由季子 「神経系前駆細胞の運命制御」 Tanabe Medical Frontier Conference 軽井沢プリンスホテル（軽井沢）平成 16 年 7 月 3-4 日
163. 後藤由季子 「Akt によるガン化メカニズム」 名古屋大学神経疾患・腫瘍分子医学研究センターセミナー 名古屋大学医学部（名古屋）平成 16 年 7 月 5 日
164. 後藤由季子 「細胞死と分化を制御するシグナル伝達」宮崎大学大学院医学研究科セミナー 宮崎大学医学部（宮崎）平成 16 年 7 月 8 日
165. 後藤由季子 「キナーゼによる細胞死制御」東京大学薬学系研究科セミナー 東京大学薬学部 平成 16 年 7 月 20 日
166. 後藤由季子 「MAP Kinase ファミリーを中心とした細胞内シグナル伝達神経細胞の生死と分化の制御機構」北海道大学遺伝子病制御研究所（札幌）平成 16 年 7 月 23 日
167. 後藤由季子 「細胞運動性制御における原癌遺伝子 Akt の活性化と機能」 第 63 回日本癌学会学術総会 福岡国際会議場（福岡）平成 16 年 9 月 29 日～10 月 1 日
168. 後藤由季子 「細胞運命を制御するタンパク質リン酸化シグナル」平成 16 年度「植物－病原微生物」若手の会 KKR 江ノ島ニュー向洋（藤沢）平成 16 年 10 月 18-19 日

169. Yukiko Gotoh “Fate Regulation of Neural Precursor Cells in Embryonic Forebrain.” 骨と関節の先端的疾患分子医科学第2回 ABJS 国際セミナー 医科歯科大学歯学部（東京） 平成16年10月25日
170. 垣塚 彰 「神経変性の分子機構解析に基づく新しい治療戦略の開発」 CREST 脳3領域合同シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成16年11月4日

（ポスター発表：国際）

171. Akira Kakizuka “Identification of PIP1 as an effector of neurodegenerative phenotypes in polyglutamine-expressing neuronal cells.” CSH meeting: Therapeutic opportunities in neurodegenerative diseases. Cold Spring Harbor Lab (U.S.A.) Dec. 1, 2000.
172. Akira Kakizuka “Identification of PIP1 as an effector of neurodegenerative phenotypes in polyglutamine-expressing neuronal cells.” Keystone symposia: Molecular Mechanisms of Apoptosis, Keystone Resort (U.S.A.) Jan. 18, 2001.
173. Yoko Ogawara, Ichiro Aoki, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “Direct ubiquitination and degradation of E2F1 by Akt-phosphorylated Mdm2.” The 5th UK-Japan Cell Cycle Workshop, Nara-ken New Public Hall (Nara) Apr. 13-16, 2004
174. Keisuke Onishi, Maiko Higuchi, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “Novel functions of PAK in Akt and cell motility regulation.” The 3rd Japanese Biochemical Society Biofrontier Symposium New Aspect of Phospholipid Biology 2004, Kamakura Prince Hotel (Kamakura) May 10-12, 2004.

（ポスター発表：国内）

175. 後藤由季子 「生存シグナル」 日米先端科学技術シンポジウム つくば国際会議場（筑波） 平成11年10月1～3日
176. 浦 誠司 「MST1 のシグナル伝達と細胞死における役割」 第22回日本分子生物学会年会 福岡ドーム（福岡） 平成11年12月7-10日
177. 浦 誠司、後藤由季子 「MST1 による細胞死-Caspase 依存的及び非依存的経路の関与」 第59回日本癌学会総会 パシフィコ横浜（横浜） 平成12年10月4-6日
178. 増山典久、大石康二、森靖典、上野智雄、高浜洋介、後藤由季子 「未成熟 T 細胞における生存シグナル伝達機構の解析」 第73回日本生化学会大会 パシフィコ

横浜（横浜） 平成 12 年 10 月 11-14 日

179. 大石康二、鎌倉幸子、増山典久、後藤由季子 「神経幹細胞の生存機構の解析」 第 53 回日本細胞生物学会大会 アクロス福岡（福岡） 平成 12 年 10 月 31 日～11 月 2 日
180. 増山典久、大石康二、森靖典、後藤由季子 「Akt による Nur77 のリン酸化と T 細胞のアポトーシス制御」 第 53 回日本細胞生物学会大会 アクロス福岡（福岡） 平成 12 年 10 月 31 日～11 月 2 日
181. 小川原陽子、増山典久、後藤由季子 「PI3K-Akt 経路による p53 の機能制御機構の解析」 第 53 回日本細胞生物学会大会 アクロス福岡（福岡） 平成 12 年 10 月 31 日～11 月 2 日
182. 鎌倉幸子、大石康二、増山典久、川口綾乃、岡野栄之、中福雅人、後藤由季子 「哺乳類神経系前駆細胞の生存維持機構の解析」 第 23 回日本分子生物学会年会 神戸国際会議場（神戸） 平成 12 年 12 月 13-16 日
183. 砂澤裕子、杉森道也、中福雅人、増山典久、後藤由季子 「脳の初期発生における細胞死の役割」 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 国立京都国際会館（京都） 平成 13 年 9 月 26-28 日
184. 森島義行、後藤由季子、高野博通、Davis,R.J.、白崎康文、Greenberg, M.E. 「 β アミロイドによる神経細胞死の機序における JNK および Fas リガンドの役割」 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 国立京都国際会館（京都） 平成 13 年 9 月 26-28 日
185. 後藤由季子、大石康二、鎌倉幸子、砂澤裕子、増山典久 「神経系前駆細胞の生死の制御機構」 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会 国立京都国際会館（京都） 平成 13 年 9 月 26-28 日
186. 樋口麻衣子、小川原陽子、岸下昇平、増山典久、後藤由季子 「PI3 キナーゼ-Akt 経路による細胞運動と生死の制御」 第 24 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 13 年 12 月 9-12 日
187. 大石康二、鎌倉幸子、増山典久、岡野栄之、中福雅人、後藤由季子 「哺乳類神経系前駆細胞の生存維持機構の解析」 第 24 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜（横浜） 平成 13 年 12 月 9-12 日
188. 浦 誠司、増山典久、後藤由季子 「MST1 の Caspase による切断に伴う核移行と染色体凝集の誘導」 第 24 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜（横浜） 平

成 13 年 12 月 9-12 日

189. 藤掛伸宏、福土順平、堀 清次、垣塚 彰 「ショウジョウバエを用いたポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の遺伝学的解析」 「脳を守る」シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 14 年 4 月 25-26 日
190. 小林妙子、垣塚 彰 「ATPase 活性を消失した p97/VCP は、神経細胞に小胞体ストレスと小胞体の異常な拡張を伴う細胞死を引き起こす」 「脳を守る」シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 14 年 4 月 25-26 日
191. 西頭英起、門脇寿枝、一條秀憲 「神経変性疾患における ASK1 を介した神経細胞死の分子メカニズム」 「脳を守る」シンポジウム 科学未来館（東京） 平成 14 年 4 月 25-26 日
192. 武田弘資、一條秀憲 「カルシウムシグナルによる ASK1-p38MAP キナーゼ系の制御」 「脳を守る」シンポジウム 科学未来館（東京） 平成 14 年 4 月 25-26 日
193. 大石康二、鎌倉幸子、増山典久、後藤由季子 「終脳神経上皮細胞の生存を制御するシグナル伝達」 「脳を守る」シンポジウム 科学未来館（東京） 平成 14 年 4 月 25-26 日
194. Hisae Kadowaki, Hideki Nishitoh, & Hidenori Ichijo “ASK1 is essential for amyloid beta-induced neuronal death” 山中湖カンファレンス「癌化と老化の切札：シグナリングからみた生命現象」 山中湖 平成 14 年 9 月 6-7 日
195. Naguro, I., Ichijo, H., & Adachi-Akahane, S. “The role of β subunit in the PKA-modulation of cardiac L-type Ca^{2+} channels.” 山中湖カンファレンス「癌化と老化の切札：シグナリングからみた生命現象」 山中湖 平成 14 年 9 月 6-7 日
196. Matuskawa, J., Ichijo, H., & Urushidani, T. “Role of ADP-ribosylation factor 6 and phospholipase D in gastric acid secretion.” 山中湖カンファレンス「癌化と老化の切札：シグナリングからみた生命現象」 山中湖 平成 14 年 9 月 6-7 日
197. 権 容源、近藤則彦、一條秀憲、豊国伸哉、淀井淳司、増谷弘 “ASK1 and thioredoxin regulate p53-dependent apoptosis induced by 3-methylcholanthrene.” 第 61 回日本癌学会総会 東京 平成 14 年 10 月 1-3 日
198. 公田有子、西頭英起、一條秀憲 「TRAF2 シグナル伝達機構の解明」 第 44 回歯科基礎医学会学術大会 東京 平成 14 年 10 月 3-5 日
199. 邊見麻希、飛梅圭、畑井多喜子、西頭英起、武田弘資、大山紀美栄、一條秀憲：マウス Apoptosis Signal-regulating Kinase (ASK) 2 の遺伝子構造解析, 第 44 回歯科基礎

- 医学会学術大会, 平成 14 年 10 月 3-5 日, 東京.
200. 栗田智子、落合邦康、天野 滋、一條秀憲、福島和雄 「酪酸誘導アポトーシスにおけるミトコンドリア、セラミド、JNK の関与」 第 44 回歯科基礎医学会学術大会 東京 平成 14 年 10 月 3-5 日
 201. 高松 肇、長尾 拓、一條秀憲、赤羽悟美 「Ca²⁺-induced Ca²⁺ release 制御における Ca²⁺チャネルの Ca²⁺依存性不活性化機構の役割」 第 107 回日本薬理学会関東部会 山梨 平成 14 年 10 月 3 日
 202. 山口真司、長尾 拓、一條秀憲、赤羽悟美 「Ca²⁺チャネルアゴニストの Ca²⁺チャネル・ゲーティング過程修飾作用における L 型 Ca²⁺チャネル_{v1C}サブユニット (Cav1.2) IIIIS5-S6 P ループ領域の役割」 第 107 回日本薬理学会関東部会 山梨 平成 14 年 10 月 3 日
 203. 石井 絢、西澤友宏、長尾 拓、一條秀憲、漆谷徹郎 「Parchorin のリン酸化部位の決定及び未知のキナーゼの同定」 第 107 回日本薬理学会関東部会 山梨 平成 14 年 10 月 3 日
 204. 門脇寿枝、西頭英起、一條秀憲 「アミロイドβによる ASK1 を介した神経細胞死の分子機構」 第 75 回日本生化学会大会 京都 平成 14 年 10 月 14-17 日
 205. 佐伯晃一、小林徳彦、佐伯久美子、一條秀憲、伊勢村 護、湯尾 明 「EGCG によるアポトーシス誘導における p38 および JNK 経路の関与」 第 75 回日本生化学会大会 京都 平成 14 年 10 月 14-17 日
 206. 浅田 穰、Domenico Delia、絵野沢 伸、鈴木盛一、一條秀憲、湯尾明、水谷修紀 「BRAP2 による p21 の細胞質発現」 第 75 回日本生化学会大会 京都 平成 14 年 10 月 14-17 日
 207. 門脇寿枝、西頭英起、一條秀憲 「神経変性疾患における ASK1 を介した神経細胞死の分子機構」 沖縄 平成 14 年 10 月 27-30 日
 208. 小川原陽子、後藤由季子 「Akt による E2F1 タンパク質分解制御の解析」 第 62 回日本癌学会総会 名古屋国際会議場 (名古屋) 平成 15 年 9 月 25-27 日
 209. 小林妙子、萬野 篤、垣塚 彰 「タンパク質凝集体に対する VCP/p97 の機能解析」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館 (東京) 平成 16 年 1 月 23 日
 210. 野口昌克、萬野 篤、大泉 宏、堀 清次、垣塚 彰 「神経細胞障害における VCP 機能のレドックス制御の解析」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館 (東京) 平成 16 年 1 月 23 日

211. 前田良太、東前直樹、堀 清次、垣塚 彰 「神経変性疾患に関わる VCP の翻訳後修飾に関する解析」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成16年1月23日
212. 福土順平、森 千穂、鎧坂将史、垣塚 彰 「ショウジョウバエを用いた修飾 VCP のポリグルタミンによる細胞死に対する効果の解析」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成16年1月23日
213. 鎌倉 幸子、後藤 由季子 「神経系前駆細胞の運命制御」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成16年1月23日
214. 砂山 潤、後藤 由季子 「キナーゼによる細胞死制御」 脳を守るシンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成16年1月23日
215. Koji Oishi “Regulation of cortical neuronal fate by kinases.” 東京大学分子細胞生物学研究所第9回分生研シンポジウム The Making of the Brain 弥生講堂（東京） 平成16年5月13日
216. Maiko Higuchi, Keisuke Onishi, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “Novel functions of PAK in Akt and cell motility regulation.” 第57回日本細胞生物学会大会 千里ライフサイエンスセンター（豊中） 平成16年5月26-28日
217. Yusuke Hirabayashi, Yasuhiro Itoh, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “The Wnt β -catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells.” 第57回日本細胞生物学会大会 千里ライフサイエンスセンター（豊中） 平成16年5月26-28日
218. Jun Sunayama & Yukiko Gotoh “JNK promotes Bax translation to mitochondria through phosphorylation of 14-3-3 proteins.” 第57回日本細胞生物学会大会 千里ライフサイエンスセンター（豊中） 平成16年5月26-28日
219. Yoko Ogawara, Ichiro Aoki, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “Direct ubiquitination and degradation of E2F1 by Akt-phosphorylated Mdm2.” 第57回日本細胞生物学会大会 千里ライフサイエンスセンター（豊中市） 平成16年5月26-28日
220. Yasunori Mori, Norihisa Masuyama, & Yukiko Gotoh “Possible modulation of secretory vesicle fusion by c-Jun NH₂-terminal kinase in PC12 cells.” 第57回日本細胞生物学会大会 千里ライフサイエンスセンター（豊中市） 平成16年5月26-28日
221. 小林妙子、田中敬子、井上 浄、萬野 篤、垣塚 彰 「神経細胞のタンパク質分解における VCP の機能解析」 CREST 脳3領域合同シンポジウム 日本科学

未来館（東京） 平成 16 年 11 月 4 日

222. 安田邦彦、岡本暁彦、前田良太、垣塚 彰 「アセチル化修飾による VCP の機能制御機構について」 CREST 脳 3 領域合同シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 16 年 11 月 4 日
223. 小池雅昭、大泉 宏、垣塚 彰 「ポリグルタミンの発現によって誘導される VCP 修飾の解析」 CREST 脳 3 領域合同シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 16 年 11 月 4 日
224. 大沼洋平、高田尚寛、安田邦彦、垣塚彰 「酵母の遺伝学的手法を用いた VCP の機能に関わる分子の同定」 CREST 脳 3 領域合同シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 16 年 11 月 4 日
225. 砂山潤、鶴田文憲、後藤由季子 「JNK 経路と Akt 経路のバランスによる細胞死制御機構」 CREST 脳 3 領域合同シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 16 年 11 月 4 日
226. 平林祐介、伊藤靖浩、増山典久、後藤由季子 「Wnt シグナルによる大脳皮質神経系前駆細胞の運命制御」 CREST 脳 3 領域合同シンポジウム 日本科学未来館（東京） 平成 16 年 11 月 4 日

(2) 特許出願

(国内)

1. 「神経変性疾患の予防薬または治療薬の有効成分となる物質のスクリーニング法」出願人：JST, 大阪バイオサイエンス研究所 平成 12 年 8 月 24 日出願 特願 2000-0254412 号
2. 「固形癌治療用製剤」 出願人：JST, 大阪バイオサイエンス研究所 平成 12 年 8 月 30 日出願 特願 2000-261674 号
3. 「蛋白質切断活性を有する細胞のスクリーニング法」 出願人：JST, 大阪バイオサイエンス研究 平成 13 年 3 月 16 日出願 特願 2001-076906
4. 「受容体 ERR のリガンド分子 ERRL1 と薬剤スクリーニング法」 出願人：JST, 大阪バイオサイエンス研究 平成 14 年 8 月 8 日出願 特願 2002-231999 号
5. 「修飾化バロシン含有タンパク質に対する抗体」 出願人：JST 平成 15 年 12 月 19 日 出願 特願 2003-422365 号
6. 「VCP の修飾酵素とそれらの酵素を調節する薬剤のスクリーニング法」 出願人：JST, 平成 16 年 1 月 14 日出願 特願 2004-006874 号

(国際)

1. 「Method for screening substances useful as effective components of prophylactic or therapeutic drugs for neurodegenerative diseases.」出願人：JST, 大阪バイオサイエンス研究所 平成13年8月24日出願 PCT/JP01/07278
2. 「Method for screening substances.」出願人：JST,大阪バイオサイエンス研究所 平成15年8月8日 PCT/JP03/10163 出願
3. 「修飾化バロシン含有タンパク質に対する抗体」出願人：JST 平成16年12月20日 PCT 出願

(4) 新聞・テレビ報道等

1. 平成12年10月24日 日本産経新聞朝刊
2. 平成13年4月4日 読売新聞夕刊
3. 平成13年10月27日 読売新聞朝刊
4. 平成14年10月1日 朝日新聞夕刊
5. 平成14年10月1日 読売新聞夕刊
6. 平成14年12月16日 アエラ
7. 平成14年12月30日 朝日放送 「最終警告！たけしの本当は怖い家庭の医学」
8. 平成16年7月28日 NHK 「ためしてがってん」

(5) 受賞

垣塚 彰 平成14年11月20日 第39回ベルツ賞受賞

(6) その他特記事項

特になし。

7. 結び

我々のCREST研究グループがスタートとしてより5年の歳月が経過したが、その間、多くの方の協力と励ましに支えていただき、順調に成果を上げることができたと感じている。実際の成果としては、ポリグルタミン病のみならず多くの神経変性疾患発症の鍵を握る分子の候補として、AAA ATPaseのVCPを同定できたこと、そのATPase活性の低下が小胞体ストレスとその異常膨潤から細胞死を引き起こして

いること、その小胞体ストレスをASK1がSEK1-JNKというストレスキナーゼカスケイドのシグナルに変換していることを解明できた。一方、一條、後藤のグループは、細胞死と生のシグナル解析で数々の重要な知見を見出した。これらの成果は、グループ全体で73報の英文論文と220回を超える学会発表という形となり、それらの評価として、垣塚は京大教授に、一條は東大教授に選任された。この間、延べ110人が研究に関わり、将来の神経疾患の研究を担う研究者を輩出する我が国最大のグループに成長したと思う。我々の研究が多くの子の学生の興味を引きつけていることは疑いの余地が無く、これらの優秀な若い力を組み込み、伸ばしていくことで、独自性・独創性の高い研究を継続・発展させる基盤がますます盤石のものになるのみならず、今後世界をリードする脳・神経の研究者を育てていく上で極めて重要な集団になっていると考えている。

我々の研究グループが立ち上がった時は全員が40歳以下という非常に若い研究グループであったが、そのような若いグループをCREST研究に選んでいただいたことに感謝する一方、現在までがんばってこられたのは、全てCRESTの支援のおかげであることは全員の偽りの無い認識である。CRESTの研究支援体制は、現有する我が国の研究支援体制のなかで、最良かつ最も成果を上げていることは万人の認めるところであり、この体制が長く定着することを願って止まない。特に、脳研究の分野は、21世紀の世界の英知が結集する研究領域であることに疑いは無く、今後高齢化社会のピークに突入するわが国において、認知症（痴呆）を代表とする神経・精神疾患を患う患者の急激な増加が予想される今、十分な対応策を講じておかなければ、来るべき医療費と人的負担の膨大な増加は、わが国の存亡をも左右しかねない事態になるとの認識を強く持つべきである。そのような最重要領域の研究を推進するために、そして、基礎医学・脳・神経研究の将来を担う研究者の育成のために、今後もJSTの支援を期待したい。

末筆となりましたが、杉田秀夫先生の温かいご指導ご鞭撻に心から感謝申し上げます。また、田中建昭技術参事、渡森一事務参事を始めとする「脳を守る」事務所の方々、科学技術振興機構本部の多くの方々のご支援・ご協力にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。



垣塚研究代表チームメンバー
(平成16年7月16日杉田研究総括サイトビジット時撮影)