

平成17年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

ふりがな（ローマ字）		NOMURA YASUYUKI					
①研究代表者氏名		野村 靖幸		②所属研究機関・部局・職 北海道大学・大学院薬学研究科・教授			
③研究課題名	和文	脳神経細胞の生死制御機構解明：新規因子発見と脳変性疾患モデル作出					
	英文	Studies on the Regulatory Mechanism of Neuronal Death: Isolation of Novel Factors and Title of Preparation of Model of Neurodegenerative Disease					
④研究経費		平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	総合計
17年度以降は内約額 金額単位：千円		25,000	21,300	21,300	18,700	0	86,300
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
野村 靖幸	北海道大学・大学院薬学研究科・教授	細胞薬理学・神経化学	当研究の連絡・調整・統括およびニューロン生死に関わるグリア細胞内新規因子の探索・同定				
高橋 良輔	京都大学・大学院医学研究科・教授	分子神経生物学	ニューロン死へのミトコンドリア由来新規因子の関与の機構解明とパーキンソン病治療への応用研究				
大熊 康修	北海道大学・大学院薬学研究科・助教授	細胞薬理学・神経化学	脳虚血・小胞体ストレスに対する自然免疫系TLR受容体の機能解析				
上原 孝	北海道大学・大学院薬学研究科・助教授	分子薬理学・神経化学	分子シャペロン／カスパーゼ結合蛋白質の探索・同定と遺伝子改変動物の作出				
金子 雅幸	北海道大学・大学院薬学研究科・助手	分子薬理学・神経化学	小胞体ストレス応答遺伝子の探索・同定と機能解析				
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>高齢化社会において老人性疾患とくにアルツハイマー病、パーキンソン病ならびに、脳血管性痴呆症などの脳変性疾患患者の多発が危惧されている。しかしながら、これら疾患の発症機序の詳細に関し不明な点が多く残されており、診断・予防・治療の面からも早急な解明が求められている。これらの疾患におけるニューロン死誘発機序には新規蛋白質などの未知シグナルの関与が推定される。そこでこれら脳疾患の発症、とくにニューロンの生死制御とその破綻に関わる新規因子の単離・同定、これら因子の関与の細胞・分子機構、さらにこれら因子を移入／欠失した病態モデル動物、細胞を作出することにより、脳変性疾患を診断、予防、治療することを目指した研究を展開する。このために具体的には、ニューロンのアポトーシス惹起機構、ならびにニューロンと密接に相互作用するグリア細胞のアポトーシス惹起機構を解明するのみでなく、ニューロン・グリア細胞相関の観点から分子シャペロン、ニューロトロフィン、サイトカイン、細胞接着関連分子はもとより、これら以外の新規因子のニューロン死、グリア細胞死への関与などの機構を解明する。このように脳細胞死制御機構への遺伝子・分子生物学的な基礎的アプローチを行い、その成果を基盤に脳変性疾患の予防・治療薬に関する分子・薬理学的研究にまで発展させることを目指す。</p>							

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

野村グループ（野村・大熊・上原・金子）

- 1) 脳変性疾患に伴って起こる細胞死惹起機構を明らかにするために細胞死実行因子であるカスパーゼ-2を bait にした酵母2-ハイブリッド法を行い、glucocorticoid modulatory element-binding protein 1 (GMEB) を単離した。その結合特異性を検討した結果、GMEB1 はカスパーゼ-2ばかりでなく、カスパーゼ-8や-9とも結合できる性質を有していた。さらに、FK506 誘導体（化学物質、試薬）が FKBP に特異的に結合する性質を利用し、リガンド依存的にカスパーゼ-2を活性化できる系を構築し、その結合部位の同定を試みた。興味深いことに、GMEB1 はこれらカスパーゼ-2の活性化に重要なプロドメインに結合することが明らかとなった。この結果から、GMEB1 はカスパーゼの多量化に必至なプロドメインに結合することで、カスパーゼの活性化を抑制し、アポトーシスを制御していることが示唆された。事実、GMEB1 の強制発現はカスパーゼ-2由来のアポトーシスを顕著に抑制する。したがって、GMEB1 は内在性のカスパーゼ調節因子として機能し、その活性化制御に深く関わっている可能性が推定された。
- 2) 脳虚血モデル・低酸素虚血モデルを用いて、ケミカルシャペロンとして知られている 4-フェニル酪酸の神経細胞死への作用を検討した結果、4-フェニル酪酸に脳虚血障害改善作用が認められた。さらに4-フェニル酪酸の作用機序を明らかにする目的で、小胞体ストレス反応における GRP78 誘導、転写因子 CHOP の誘導、小胞体ストレスセンサーIRE1 の下流で惹起される XBP-1 のスプライシング、eIF2 α リン酸化に及ぼす4-フェニル酪酸の作用を検討した結果、4-フェニル酪酸はこれらの小胞体ストレス応答を軽減した。脳梗塞治療薬として適用されているエダラボンは free radical scavenger としての作用に加えて、新たな脳虚血神経保護作用機構として、特異的に小胞体機能障害を防御する作用を有することが認められた。また、エダラボンの小胞体ストレス防御作用はシャペロン様活性に基づくことが示唆された。さらに、4-フェニル酪酸が研究分担者の高橋が見出したパエル受容体の凝集を抑制し、その結果、パエル受容体蓄積による小胞体ストレスを抑制することを見出した。以上のことから、小胞体は脳虚血治療に対して新たな標的であることが示唆されたが、ケミカルシャペロンは、変性タンパク質の凝集・蓄積に起因する神経変性疾患に対し、新しい治療薬物となり得る可能性があると考えられた。
- 3) 小胞体の折りたたみ不完全蛋白質を分解する小胞体関連分解（ユビキチン-プロテアソーム系）に重要なユビキチンリガーゼ（HRD1）の発現が、小体ストレスによって誘導され IRE1-XBP1 の経路によって誘導されることが明らかになった。さらに、脳虚血モデル動物および低酸素負荷した神経細胞・グリア細胞において HRD1 mRNA 発現が誘導されることが分かった。また、研究分担者の高橋との共同研究により、HRD1 がパーキンソン病における神経変性部位であり、パエル受容体の発現が見られる黒質に多く発現が見られることが判明した。さらに、HRD1 がパエル受容体をユビキチン化し、分解を促進することが示された。また、パエル受容体が小胞体ストレス応答転写因子 ATF6 および XBP1 による遺伝子誘導により分解が促進され、その分解に HRD1 が関与することが分かった。このことから、HRD1 が脳神経細胞において、パエル受容体などの変性タンパク質の分解に働き、神経細胞死を抑制する可能性が示唆された。

高橋グループ

家族性若年性パーキンソン病 AR-JP の原因物質候補として同定したパエル受容体をショウジョウバエ脳に導入することで、ドーパミンニューロンが特異的に変性するパーキンソン病のモデルを作製した。さらにパエル受容体のトランスジェニックマウスとノックアウトマウスを作製・解析した結果、パエル受容体がドーパミンの生合成を正に調節する機能を有することを見出した。またパエル受容体を発現するアデノウイルスをパーキンノックアウトマウスと野性型マウスに打ち込むことにより、パーキンノックアウトマウスの黒質ドーパミンニューロンがパエル受容体の毒性に対して脆弱であることを見出した。以上の結果は、パーキンソン病の黒質変性におけるパエル受容体の病理的役割の解明を進めるとともに、パエル受容体の刺激や抑制がドーパミンレベルの制御による創薬の可能性を示しており、パエル受容体の研究では世界をリードしている。

HtrA2 に関しては、IAP が HtrA2 の基質になることを見出し、また、HtrA2 によって切断されることにより、ミトコンドリア膜の透過性を変化させる未同定の基質の存在も明らかにした。これは HtrA2 の細胞死誘導作用のメカニズムに関する新たな発見として注目されている。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

野村グループ

カスパーゼ-2の調節機構を明らかにする目的で、酵母2-ハイブリッド法を駆使して **glucocorticoid modulatory element-binding protein 1(GMEB1)**の単離・同定に成功した。詳細な解析を進めた結果、本蛋白質 **GMEB1** はイニシエーターカスパーゼの多量体化に重要なプロドメインに結合する性質を有し、活性化を抑制することを明らかにした。したがって、**GMEB1** は生体内カスパーゼ調節因子として機能していることが示唆され、そのユニークな特徴を提示することとなった。事実、**GMEB1** 強制発現細胞は **Fas** のような細胞死誘導リガンドばかりでなく低酸素などのストレスによるアポトーシスを効率よく抑制することができることを確認している。今後の動物個体を使用した研究成果を基にして、**GMEB1** 発現機構ならびに外来性誘導物質が同定されるに至れば、抗アポトーシス因子（神経変性疾患予防薬）の開発に繋がる可能性がある。

野村らはこれまでに、小胞体ストレス応答機構と応答遺伝子について、特に **ERAD** に関与する遺伝子に注目し、それらの単離・同定とその機能、誘導機構の解析を行ってきた。これらの結果より得た知見から、**ERAD** 関連分子が神経変性疾患などの原因となる変性蛋白質の蓄積を防ぐことによって、神経細胞死を抑制できることを示し、それによって神経変性疾患の根本的な治療法に応用しようとする点が、本研究の特徴と新しいアプローチである。さらに、**ERAD** 関連分子の誘導機構の解明により、**ERAD** 関連遺伝子の誘導を調節する画期的な神経変性疾患治療薬の開発につながる事が期待できる。一方、ケミカルシャペロンを用いたフォールディング病に対する研究は末梢組織における疾患でも臨床において行われているが、脳虚血や神経変性疾患にはまだ応用されていない。本研究では中枢に対する効果を証明し、神経変性疾患に対しても臨床応用可能であることを示すことができたと考えられる。

また、今回確立した脳虚血モデルは、もともと幼弱ラットにおける **hypoxia/ischemia** 虚血モデルであったが、今回、成熟マウスを用いた薬物評価系として有用であることが明らかとなり、遺伝子改変マウスを用いた脳虚血評価系としても有用であると考えられることから、この分野への応用が注目されよう。

高橋グループ

不溶化したパエル受容体のような G 蛋白質共役型受容体の蓄積が小胞体ストレスを介して神経変性を引き起こすという仮説は高橋グループがはじめて提唱したもので、国際的共同研究を交えてその検証をすすめており、国際的にも注目され、評価の高い独創的な研究である。またパエル受容体の本来の機能がドーパミン代謝に関わるというデータはイタリアのグループのデータとも一致しており、パエル受容体を介して、ドーパミンシステムを制御することにより、パーキンソン病を治療できる見通しが生まれた。さらにパエル受容体の拮抗因子は統合失調症の新たな薬物になる可能性を秘めており、将来の応用面での発展性も高い。**HtrA2** は最近、ノックアウトマウスが神経変性疾患になることがわかり、**HtrA2** がミトコンドリア内にあるときは生存を助ける因子であることが示された。あらたな基質を明らかにすることで、**HtrA2** が神経細胞の生存を促進するメカニズムが明らかになり、神経変性疾患治療に結びつく成果が生まれる可能性がある。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

野村グループ

原著

- 1) Nemoto, T., Shimma, N., Horie, S., Saito, T., Okuma, Y., Nomura, Y., and Murayama, T., Involvement of the system L amino acid transporter on uptake of S-nitroso-L-cysteine, an endogenous S-nitrosothiol, in PC12 cells. **Europ. J. Pharmacol.** 458, 17-24 (2003).
- 2) Nomura, J., Okuma, Y., Hosoi, T. and Nomura, Y., The presence and functions of mnscairic receptors in human T cells : The involvement in IL-2 and IL-2 receptor system. **Life Sci.** 72, 2121-2126 (2003).
- 3) Nomura, J., Hosoi, T., Okuma, Y. and Nomura, Y., Ab-induced TNF-a expression and acetylcholine action in mouse glial cells. **Life Sci.** 72, 2117-2120 (2003).
- 4) Kaneko, M., Niinuma, Y. and Nomura, Y., Activation signal of nuclear factor-kB in response to endoplasmic reticulum stress is transduced via IRE1 and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2. **Biol. Pharm. Bull.** 26, 931-935 (2003).
- 5) Hosoi, T., Okuma, Y., Wada, S. and Nomura, Y., Inhibition of leptin-induced IL-1b expression by glucocorticoids in the brain. **Brain Res.** 969, 95-101 (2003).
- ⑥) Furuta, Y., Uehara, T. and Nomura, Y., Correlation between delayed neuronal cell death and selective decrease in phosphatidylinositol 4-kinase expression in the CA1 subfield of the hippocampus after transient forebrain ischemia. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** 23, 962-971 (2003).
- 7) Miyazaki, H., Okuma, Y., Nomura, J., Nagashima, K. and Nomura, Y., Age-related alterations in the expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in the senescence-accelerated mouse brain. **J. Pharmacol. Sci.** 92, 28-34 (2003).
- 8) Zhan, L., Hosoi, T., Okuma, Y. and Nomura, Y., Cholecystokinin inhibits food intake independent of interleukin-1b expression in the brain. **Biol. Pharm. Bull.** 26, 1181-1183 (2003).
- 9) Kitamura, Y., Taniguchi, T., Shimohama, S., Akaike, A. and Nomura, Y., Neuroprotective mechanisms of antiparkinsonian dopamine D2-receptor subfamily agonists. **Neurochem. Res.** 28, 1035-1040 (2003).
- 10) Kitamura, Y. and Nomura, Y., Stress proteins and glial functions: possible therapeutic targets for neurodegenerative disorders. **Pharmacol. Therap.** 97, 35-53 (2003).
- 11) Horie, S., Yasuda, S., Tsurumaki, Y., Someya, A., Saito, T., Okuma, Y., Nomura, Y., Hirabayashi, T. and Murayama, T., Contraction of isolated guinea-pig ileum by urotensin II via activation of ganglionic cholinergic neurons and acetylcholine release. **Neuropharmacology.** 45, 1019-1027 (2003).
- 12) Shimma, N., Akiyama, N., Umezawa, M., Okuma, Y., Nomura, Y., Saito, T., Horie, S. and Murayama, T., Possible role of interleukin-6 in PC12 cell death induced by MPP+ and tetrahydroisoquinoline. **J. Pharmacol. Sci.** 93, 471-477 (2003).
- 13) Nakajima, T., Iwabuchi, S., Miyazaki, H., Okuma, Y., Kuwabara, M., Nomura, Y. and Kawahara, K., Preconditioning prevents ischemia-induced neuronal death through persistent Akt activation in the penumbra region of the rat brain. **J. Vet. Med. Sci.** 66, 521-527 (2004).
- 14) Ko, H. S., Uehara, T., Tsuruma, K. and Nomura, Y., Ubiquilin interacts with ubiquitylated proteins and proteasome through its ubiquitin-associated and ubiquitin-like domains. **FEBS Lett.** 566, 110-114 (2004).
- 15) Hosoi, T., Suzuki, S., Nomura, J., Ono, A., Okuma, Y., Akira, S. and Nomura, Y., Bacterial DNA induced iNOS expression through MyD88-p38 MAP kinase in primary mouse cultured glial cells. **Brain Res.** 124, 159-164 (2004)
- 16) Ogino, S., Tsuruma, K., Uehara, T. and Nomura, Y., Herbimycin A abrogates NF-kB activation by preferentially interacting with the IKKb subunit. **Mol. Pharmacol.** 65, 1344-1351 (2004).
- 17) Qi, X., Okuma, Y., Hosoi, T. and Nomura, Y., Edaravone protects against cerebral ischemia-induced endoplasmic reticulum dysfunction. **J. Pharmacol. Exp. Therap.** 311, 388-393 (2004).
- ⑩) Qi, X., Hosoi, T., Okuma, Y., Kaneko, M. and Nomura, Y., Sodium 4-phenylbutyrate protects against cerebral ischemic injury. **Mol. Pharmacol.** 66, 1-10 (2004).
- 19) Qi, X., Okuma, Y., Kaneko, M., Hosoi, T. and Nomura, Y., Induction of murine HRD1 in experimental cerebral ischemia. **Mol. Brain Res.** 130, 30-38 (2004).
- ⑫) Shimizu, T., Uehara, T. and Nomura, Y., Possible involvement of pyruvate kinase in acquisition of tolerance to hypoxic stress in glial cells. **J. Neurochem.** 91, 167-175 (2004).
- 21) Hosoi, T., Wada, S., Suzuki S., Akira S., Matsuda T., and Nomura, Y., Bacterial endotoxin induces IL-20 expression in the glial cells. **Mol. Brain Res.** 130, 23-29 (2004).

- 22) Kaneko, M., Takahashi, T., Niinuma, Y. and Nomura, T., Manganese superoxide dismutase is induced by endoplasmic reticulum stress through IRE1-mediated nuclear factor (NF)- κ B and AP-1. **Biol. Pharm. Bull.** 27, 1202-1206 (2004).
- 23) Ono, A., Okuma, Y., Hosoi, T., and Nomura, Y., Effect of subdiaphragmatic vagotomy on bacterial DNA-induced IL-1 β expression in the mouse hypothalamus. **Brain Res.** 1028, 233-237 (2004).
- 24) Tsuruma, K., Nakagawa, T., Shirakura, H., Hayashi, N., Uehara, T. and Nomura, Y., Regulation of procaspase-2 by glucocorticoid modulatory element-binding protein 1 through the interaction with caspase recruitment domain. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 325, 1246-1251 (2004).
- 25) Tomobe, K., Isobe, M., Okuma, Y., Kitamura, K., Oketani, Y. and Nomura, Y., Genetic analysis of learning and memory deficits in senescence-accelerated mouse (SAM). **Physiol. Behav.** in press.
- 26) Hosoi, T., Okuma, Y., Kawagishi, T., Qi, X., Matsuda, T. and Nomura, Y., Bacterial endotoxin induces STAT3 activation in the mouse brain. **Brain Res.** in press.
- 27) Sako, K., Okuma, Y., Hosoi, T. and Nomura, Y., STAT3 activation and c-FOS expression in the brain following peripheral administration of bacterial DNA. **J. Neuroimmunol.** in press.
- 28) Tanaka, J., Okuma, Y., Tomobe, K. and Nomura, Y., The age-related degeneration of oligodendrocytes in the hippocampus of the senescence-accelerated mouse (SAM) P8: a quantitative immunohistochemical study. **Biol. Pharm. Bull.** in press.
- 29) Hosoi, T., Okuma, Y., Ono, A. and Nomura, Y., Alteration of leptin-induced STAT3 activation in the brain of senescence-accelerated mouse (SAM) P8. **Brain Res.** in press.
- 30) Hosoi, T., Okuma, Y., Matsuda, T. and Nomura, Y., Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion. **Auton. Neurosci.** in press.
- 31) Shirakura, H., Hayashi, N., Ogino, S., Tsuruma, K., Uehara, T., and Nomura, Y., Caspase recruitment domain of procaspase-2 could be a target for SUMO-1 modification through Ubc9. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** in press.

総説

- 1) Kitamura, Y. and Nomura, Y., Stress proteins and glial function: possible therapeutic targets for neurodegenerative disorders. **Pharmacol. Therap.** 97, 35-53 (2003).
- 2) Kaneko, M. and Nomura, Y., ER signaling in unfolded protein. **Life Sci.** 74, 199-205 (2003).
- 3) Hosoi, T. and Nomura, Y., Functional role of acetylcholine in the immune system. **Frontiers in Bioscience.** 9, 2414-2419. September 1, (2004).
- 4) Nomura, Y., Neuronal apoptosis and protection: effects of nitric oxide and endoplasmic reticulum-related proteins. **Biol. Pharm. Bull.** 27(7), 961-963 (2004).
- 5) Nomura, Y., Senescence-accelerated Mouse (SAM) P8 and P10: Neurochemical and Pharmacological Aspects. **Methods and Findings** 26. Suppl. 2, 60-62 (2004)

高橋グループ

原著

- 1) Yang, Y., Nishimura, I., Imai, Y., Takahashi, R. and Lu, B. (2003) Parkin suppresses dopaminergic neuron-selective neurotoxicity induced by Pael-R in Drosophila. **Neuron** 37, 911-924.
- 2) Misawa, H., Nakata, K., Toda, K., Matsuura, J., Oda, Y., Inoue, H., Taneno, M. and Takahashi, R. (2003) VAcH-T-Cre.Fast and VAcH-T-Cre.Slow: Postnatal expression of Cre recombinase in somatomotor neurons with different onset. **Genesis** 37 44-50.
- 3) Suzuki, Y., Takahashi-Niki, K., Akagi, T., Hashikawa, T. and Takahashi, R. (2003) The mitochondrial protease Omi-HtrA2 enhances caspase activation through multiple pathways. **Cell Death Differ.** 11, 208-216.
- 4) Imai, Y., Soda, M., Murakami, T., Shoji, M., Abe, K. and Takahashi, R. (2003) A product of the human gene vadjacent to parkin is a component of Lewy bodies and suppresses Pael receptor-induced cell death. **J. Biol. Chem.** 278, 51901-51910.
- 5) Inoue, H., Tsukita, K., Iwasato, T., Suzuki, Y., Tomioka, M., Tateno, M., Nagao, M., Kawata, A., Saido, T.C., Miura, M., Misawa, H., Itohara, S. and Takahashi, R. (2003) The crucial role of caspase-9 in the disease progression of transgenic ALS mouse model. **EMBO J.**, 22, 6665-6674.
- 6) Yokota, T., Sugawara, K., Takahashi, R., Ariga, H. and Mizusawa, H. (2003) Down Regulation of DJ-1 enhances the cell death by oxidative stress, ER-stress and proteasome inhibition. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 312, 1342-1348.
- 7) Yokota, T., Miyagishi, M., Hino, T., Matsumura, R., Andria, T., Urushitani, M., Rao, R. V., Takahashi, R., Bredesen, D. E., Taira, K. and Mizusawa, H. (2004) siRNA-based inhibition specific for mutant SOD1 with single nucleotide alternation in familial ALS, compared with ribozyme and DNA enzyme. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 314, 283-291.
- 8) Murakami, T., Shoji, M., Imai, Y., Inoue, H., Kawarabayashi, T., Matsubara, E., Harigaya, Y., Sasaki, A., Takahashi, R., Abe, K. (2004) Pael-R is accumulated in Lewy bodies of Parkinson's disease. **Ann. Neurol.**, 55, 439-442.
- 9) Urushitani, M., Kurisu, J., Tateno, M., Hatakeyama, S., Nakayama, K.I., Kato, S., Takahashi, R. (2004) CHIP promotes proteasomal degradation of familial ALS-linked mutant SOD1 by ubiquitinating Hsp/Hsc70. **J. Neurochem.**, 90, 231-244.
- 10) Hosokawa, Y., Suzuki, H., Suzuki, Y., Takahashi, R., Seto, M. (2004) Anti-apoptotic function of API2-MALT1 fusion protein involved int(11;14)(q21;q21) MALT lymphoma. **Cancer Res.**, 64, 3452-3457.
- 11) Vyas, S., Juin, P., Hancock, D., Suzuki, Y., Takahashi, R., Triller, A., Evan, G. (2004) Differentiation dependent sensitivity to apoptogenic factors in PC12 cells. **J. Biol Chem**, 279, 30983-30993.
- 12) Tateno, M., Sadakata, H., Tanaka, M., Itohara, S., Shin, R-M., Miura, M., Masuda, M., Aosaki, T., Urushitani, M., Misawa, H., Takahashi, R. (2004) Calcium-permeable AMPA receptors promote misfolding of mutant SOD1 protein and development of amyotrophic lateral sclerosis in a transgenic mouse model. **Hum. Mol. Genet.**, 13, 2183-2196
- 13) Yamamoto, A., Friedlein, A., Imai, Y., Takahashi, R., Kahle, P.J., Haass, C. (2004) Parkin phosphorylation and modulation of its E3 ubiquitin ligase activity. **J.Biol.Chem.**, in press
- 14) Hatakeyama, S., Matsumoto, M., Kamura, T., Murayama, M., Chui, D.H., Planel, E., Takahashi, R., Nakayama, K.I., Takashima, A. (2004) U-box protein carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP) mediates poly-ubiquitylation preferentially on four-repeat Tau and is involved in neurodegeneration of tauopathy. **J. Neurochem.**, 91, 299-307.

総説

- 1) Takahashi, R., Imai, Y., Hattori, N. and Mizuno, Y. (2003) Parkin and ER stress. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 991:101-106.
- 2) Takahashi, R. and Imai, Y. (2003) Pael receptor, ER stress and Parkinson's disease. **J. Neurol.** 250 Suppl 3:III25-III29.
- 3) Imai, Y. and Takahashi, R. (2004) How do Parkin mutation result in neurodegeneration? **Curr. Opin. Neurobiol.** 14:384-389. doi: 10.1016/j.conb.2004.04.0024.
- 4) Imai, Y. and Takahashi, R.: Parkin and ER strstress. In Molecular Mechanisms in Parkinson's disease, eds by Kahle, P. and Haass, C., Landes **Bioscience**, in press