

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390162

研究課題名(和文) プロテオミクスによる酸化損傷蛋白質を指標としたパーキンソン病リスク評価法の開発

研究課題名(英文) Development of risk assessment methods for parkinson's disease using carbonylated protein, a protein oxidation product, as a predictive indicator

研究代表者

及川 伸二(OIKAWA, Shinji)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10277006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円、(間接経費) 4,350,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病は進行性の神経変性疾患であり、超高齢社会の我が国では患者数のさらなる増加が予想されている。パーキンソン病の原因のひとつとして酸化ストレスが関与していることから、本研究ではパーキンソン病患者血漿中の酸化損傷タンパク質の変動を解析した。その結果、補体成分C9やビタミンD結合タンパク質などがパーキンソン病患者において増加しており、これらの酸化損傷タンパク質は疾患バイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Oxidative stresses cause cell death of dopaminergic neurons of the substantia nigra (SN) in the brain of Parkinson's disease (PD). Therefore, we performed the identification and characterization of carbonylated protein, a protein oxidation product, in plasma of PD patients by using two-dimensional gel electrophoresis with immunochemical detection of protein carbonyls (2D Oxyblot). The specific oxidation level of complement component C9, vitamin D-binding protein, serum amyloid P-component, alpha-1-antichymotrypsin and fibrinogen beta chain were increased in plasma of PD patients, compared to the control. Therefore, some of these carbonylated proteins may serve as potential biomarkers helpful in the diagnosis of PD.

研究分野：予防医学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：パーキンソン病 酸化ストレス プロテオミクス解析 酸化損傷タンパク質 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで多い進行性の神経変性疾患であり、日本での有病率は人口 10 万当たり 100~150 名である。超高齢社会の到来に伴い今後も患者数の増加が危惧されている。本疾患の原因は、中脳黒質の緻密部においてドーパミン作動性神経細胞が減少することである。本疾患は振戦や筋固縮、動作緩慢など運動機能障害を主症状とするが、最近では認知機能障害などの非運動症状の合併も報告されている。これら運動機能や知的機能の障害は患者の QOL を著しく低下させるため、パーキンソン病の発症リスク評価法や予防法の確立は緊急の課題である。

パーキンソン病の発症機構に関しては未だ不明な点が多いが、酸化ストレスによるタンパク質の酸化やリン酸化などの損傷・修飾が重要な役割を果たしている (Bennett EJ. et al., *Nature*. 448, 704-709, 2007)。現在までに、発症機構の解明や疾患バイオマーカーの探索を目的に罹病者の脳脊髄液を用いたプロテオミクス解析が行われているが (van Dijk KD. et al., *Neurobiol. Dis.* 39, 229-241, 2010)、酸化損傷タンパク質に注目したプロテオミクス解析は未だなされていない。

2. 研究の目的

パーキンソン病の根治的治療法は現在もまだ確立されてはならず、症状を軽減し QOL を保つためには早期発見による治療が非常に重要な意味を持つ。また、パーキンソン病の診断のためには、問診や神経学的所見、CT や MRI 検査などを行うが、パーキンソン病と確定できる特異的な診断法はまだ無い。特に早期の段階ではパーキンソン症候群など紛らわしい疾患との鑑別が必要である。最近、PET (陽電子放射断層撮影法) やドーパミントランスポーターを可視化する DAT Scan などの検査法が開発されてきているが、スクリーニング的手法としては課題が多い。従って、パーキンソン病の早期発見のためには、集団検診にも利用可能な血液や尿中のバイオマーカー探索が、非常に重要で早急に成し遂げなければならない研究課題である。従って本研究では、パーキンソン病患者の血漿中のタンパク質の変動解析を行う。さらに酸化損傷タンパク質についても同様に解析を行う。

パーキンソン病の発症には黒質のドーパミン産生神経の細胞死が深く関与していることが知られている。この神経細胞は鉄イオンの含有量が多く活性酸素が発生し易いため、その病態に酸化ストレスが密接に関与していると考えられる。しかし、黒質の神経細胞死に関しては不明な点が多く、本疾患の発症機構の詳細は未だ明らかではない。本研究では、高度に酸化ストレスを暴露したサルの黒質を用いて、神経細胞の変性と壊死における酸化ストレスの役割を解明し、本疾患の発

症メカニズムを分子レベルで明らかにする。

3. 研究の方法

(1) パーキンソン病患者と健常者からの血液の採取と血漿の分離

三重大学附属病院の神経内科を受診したパーキンソン病患者と JA 三重厚生連いなべ総合病院健診センターを受診した健常者から血液を採取し、血漿成分を遠心分離した。問診票により性や年齢、喫煙状態などをマッチさせ表 1 に示した検体を解析に用いた。

表 1. 検体情報

PD (n=6)		Control (n=6)	
Age	Sex	Age	Sex
65	Male	65	Male
66	Male	66	Female
70	Female	68	Male
70	Male	68	Male
71	Female	68	Female
71	Male	69	Female

PD: パーキンソン病患者、Control: 健常者

(2) サル全脳虚血再灌流モデルの作成と組織の摘出

サルの一過性全脳虚血は分担研究者が開発した手法 (Yamashita T. et al., *Eur J Neurosci* 8, 1932-1944, 1996) により行った。すなわち、体重 5-10kg のサルを用い、全身麻酔下で無名動脈と左鎖骨下動脈とを確保する。両血管をブルドッグクランプにて 20 分間血流遮断した後、血流を再開する。レーザードップラー脳血流計を用いて、クランプ中の脳血流が 0.5ml/100g brain/min 以下であることを確認する。正常サルと虚血再灌流サルから経時的 (3 日目、7 日目、15 日目) に黒質などの組織を摘出し、直ちに液体窒素で凍結後、-80 にて保存した。各群 4 個体で実験を行った。正常サル (コントロール) は開胸のみで虚血は行わない。

(3) プロテオミクスによるタンパク質の発現量変化の解析

血漿中のタンパク質を濃縮精製キットを用いて濃縮し、蛍光色素 (Cy dye) でラベル後、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動解析システム (2D-DIGE) により、網羅的にタンパク質発現量の統計解析を行った。増減が認められたタンパク質については、CBB 染色液にて染色後、スポットを切り出し、トリプシンなどでペプチドまで消化し、飛行時間型質量分析装置 (TOF/TOF-MS) とデータベースを用いて個々のタンパク質を同定した。

(4) 酸化損傷タンパク質の解析

酸化損傷タンパク質 (カルボニル化タンパク質) を解析するため、血漿から濃縮したタンパク質を二次元電気泳動後 PVDF 膜に転写し、カルボニル基に結合した 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン (DNP) に特異的な抗体を用いて、ウエスタンブロットにて検出した。各

タンパク質について発現量で補正した後、カルボニル化量の増減が認められたタンパク質については、ペプチドマスフィンガープリンティング法にて解析、同定した。

4. 研究成果

(1) パーキンソン病患者血漿中のタンパク質発現量の変化

パーキンソン病患者と健常者の血漿中のタンパク質の変動を 2D-DIGE 法にて解析した結果を図 1 に示した (赤: パーキンソン病患者、緑: 健常者)。血漿中のタンパク質スポットとして 1879 個検出されたが、DeCyder を用いた発現量の統計解析では、2 倍以上有意 ($p < 0.05$) に増加または減少したスポットは認められなかった。

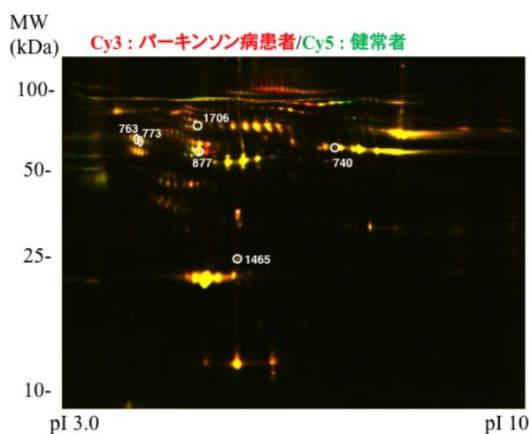


図1.タンパク質発現量の変化

(2) パーキンソン病患者血漿中の酸化損傷タンパク質の変化

パーキンソン病患者と健常者の血漿中のカルボニル化タンパク質 (酸化損傷タンパク質) の変動を二次元電気泳動及びウエスタンブロットの併用 (2D-0xyblot) 法にて解析した結果を図 2 に示した。

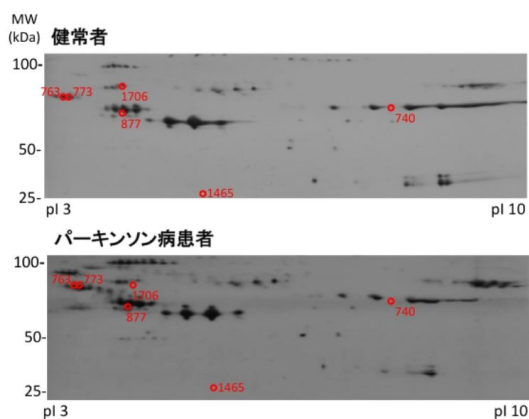


図2.カルボニル化タンパク質の検出

パーキンソン病患者においてカルボニル化タンパク質のスポットが 111 個検出された。それらのスポットを PDQuest version 8.0

(Bio-Rad Laboratories Ltd.) を用いて健常者と比較し、有意 ($p < 0.05$) に上昇しているスポットに注目した。さらに、これらのスポットについて (1) で行ったタンパク質発現量で補正し酸化損傷度を算出した (酸化損傷度 = カルボニル化タンパク質相対量 / タンパク質発現相対量)。次いで、MALDI-TOF/TOF-MS でタンパク質の同定を行ったところ 6 個のスポットにおいて同定が成功した (図 2、赤丸)。同定が成功したスポットは、スポット番号 740 がフィブリノーゲン鎖 (fibrinogen beta chain)、スポット番号 763 と 773 が α -1-アンチキモトリプシン (α -1-antichymotrypsin)、スポット番号 877 がビタミン D 結合タンパク質 (vitamin D-binding protein)、スポット番号 1465 が血清アミロイド P 構成成分 (serum amyloid P-component)、スポット番号 1706 が補体成分 C9 (complement component C9) であり、表 2 にそれらの特徴を示した。

表2. 酸化損傷タンパク質の同定

Spot No.	% Cov.	Protein name	MW	pI
740	15.1	Fibrinogen beta chain	55928	8.54
763	17.0	Alpha-1-antichymotrypsin	47651	5.33
773	10.6			
877	25.5	Vitamin D-binding protein	53544	5.65
1465	26.5	Serum amyloid P-component	25387	6.10
1706	6.0	Complement component C9	63173	5.43

補体成分 C9

補体成分 C9 (スポット番号 1706) の酸化損傷度は、パーキンソン病患者血漿中において健常者に比べ 4.09 倍増加していた (図 3)。従って、酸化損傷された補体成分 C9 はパーキンソン病の有用なバイオマーカーになる可能性がある。

補体は、外部から侵入した細菌などの微生物に反応し、生体を防御する事が知られている。成分 C9 は他の補体成分と結合し、膜侵襲複合体を形成する。補体成分 C9 の異常な活性がパーキンソン病患者の黒質において認められている事から (Loeffler DA. et al., J Neuroinflammation 3: 29, 2006)、補体成分 C9 の酸化損傷も黒質の神経細胞死を誘導する可能性が示唆される。

ビタミン D 結合タンパク質

ビタミン D 結合タンパク質 (スポット番号 877) の酸化損傷度は、パーキンソン病患者血漿中において 3.84 倍増加していた (図 3)。従って、酸化損傷されたビタミン D 結合タンパク質もまたパーキンソン病の有用なバイオマーカーになる可能性がある。

ビタミン D 結合タンパク質は、脂溶性であるビタミン D の輸送タンパク質であり、パーキンソン病ではビタミン D の血中濃度の低下が認められている事から (Sato Y. et al., Neurology 49, 1273-1278, 1997)、ビタミン D 結合タンパク質の酸化損傷もパーキンソン病の発症に関与している可能性がある。

その他のタンパク質

通常の血漿タンパク質である血清アミロイドP構成成分(スポット番号1465)の酸化損傷度は、パーキンソン病患者血漿中において2.65倍増加していた(図3)。このタンパク質は、アミロイド形成に關与する事が報告されている。

1 アンチキモトリプシンの酸化損傷度は、パーキンソン病患者血漿中においてスポット番号763が2.49倍、スポット番号773が2.14倍であった(図3)。1 アンチキモトリプシンは、セリンプロテアーゼインヒビターの1つであり、神経保護作用を持つことから、1 アンチキモトリプシンの酸化損傷は神経細胞死を誘導する可能性が示唆される。

フィブリノーゲン鎖(スポット番号740)の酸化損傷度は、パーキンソン病患者血漿中において2.77倍増加していた(図3)。このタンパク質は、血液凝固において中心的な役割を担っており、血液に存在するタンパク質の中で酸化損傷を受けやすい事が知られている。

これらのタンパク質も酸化損傷度が2倍以上増加しているため、パーキンソン病のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

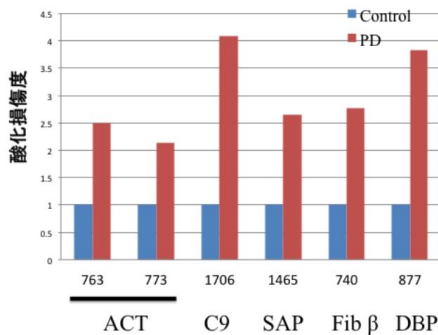


図3. 血漿中酸化損傷タンパク質の酸化損傷度の比較
PD:パーキンソン病患者、Control:健常者、ACT:α1アンチキモトリプシン、C9:補体成分C9、SAP:血清アミロイドP構成成分、Fib β:フィブリノーゲン鎖、DBP:ビタミンD結合タンパク質

(3) 酸化ストレス暴露サル黒質の神経細胞死と酸化損傷タンパク質の局在

虚血再灌流により酸化ストレスを暴露したサル黒質において、ドーパミン作動性神経細胞のマーカであるチロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase)の抗体を用いて組織染色を行ったところ、虚血再灌流後15日

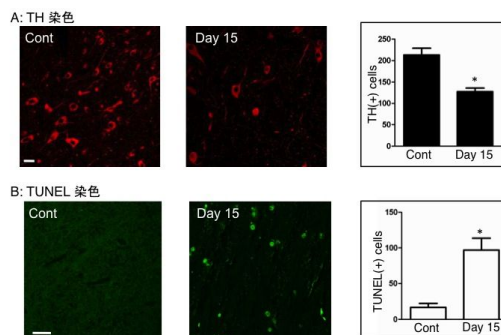


図4. 酸化ストレス暴露サル黒質の神経細胞死

間でドーパミン作動性神経細胞の有意な減少を認めた(図4(A))。さらに、TUNEL法を用いてアポトーシスの検出を行ったところ、同様に15日間でTUNEL陽性細胞が顕著に増加していた(図4(B))。

虚血再灌流後15日目の黒質中において、カルボニル化タンパク質の検出を行った結果、神経細胞の細胞質中で酸化損傷タンパク質の増加が認められた(図5、矢印)。

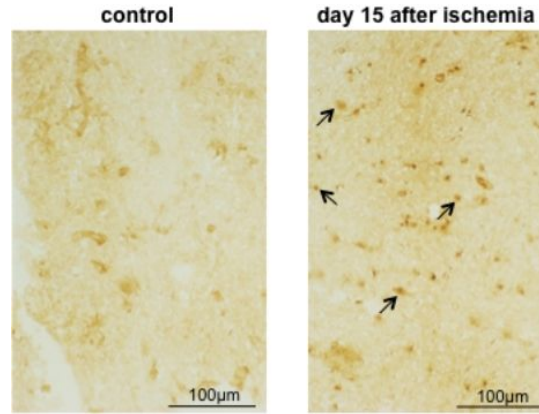


図5. 酸化ストレス暴露サル黒質中のカルボニル化タンパク質(矢印)

(4) 酸化ストレス暴露サル黒質中のタンパク質発現量の変化

酸化ストレスによる神経細胞死が認められた虚血再灌流後15日目の黒質タンパク質の発現変動を2D-DIGE法にて解析した結果を図6に示した(赤:コントロール、緑:虚血再灌流後15日目)。虚血再灌流後15日目で有意($p < 0.05$)に変動を示したタンパク質スポットは68個認められ、同定が成功したスポットは27個であった(図6、白丸)。その中で19個のスポットがコントロールの比ベタンパク質発現量が増加し、8個のスポットは減少していた(表3)。

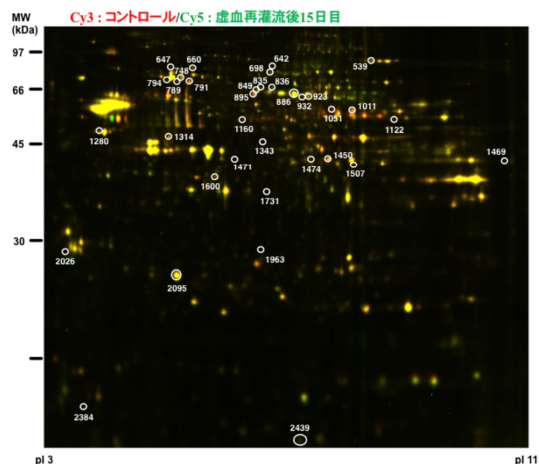


図6. 酸化ストレス暴露サル黒質中のタンパク質発現量の変化

これらのタンパク質のうち、エネルギー代謝に關与するタンパク質(NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit,

gamma-enolase, cytochrome b-c1 complex subunit 1, FBP aldolase C, isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1)が比較的多く認められた。その他、シナプス機能に関連するタンパク質 (disks large homolog 4, synapsin-2 and synaptosomal-associated protein 25) や細胞骨格 (glial fibrillary acidic protein and tubulin alpha-1) なども変動が認められた。また脂質代謝 (PI-PLC X domain-containing protein 3)、や含硫アミノ酸代謝 (cystathionine beta-synthase)、タンパク質糖鎖付加 (phosphomannomutase 2) などエネルギーに関連したタンパク質も変動していた。分子シャペロン (heat shock cognate 71 kDa protein)、細胞内チオールプロテアーゼ・インヒビター (cystatin-B)、GTPアーゼ (septin-8)、アストロサイトリンタンパク質 (astrocytic phosphoprotein PEA-15) なども変動していた。これらのタンパク質の変動は黒質神経細胞の変性に関与している可能性が示された。

表3. 酸化ストレス暴露サル黒質中のタンパク質発現量の変化

Spot no.	Av. Ratio ^{a)}	p-value	% Cov ^{b)}	Protein name
642	1.21	0.011	7.3	Disks large homolog 4
647	1.09	0.034	18.3	Heat shock cognate 71 kDa protein
660	1.07	0.032	20.1	NADH-ubiquinone oxidoreductase 75kDa subunit, mitochondrial
698	0.85	0.010	14.3	Dihydropyrimidinase-related protein 2
748	1.15	0.004	15.8	Heat shock cognate 71kDa protein
791	1.33	0.003	18.8	Glial fibrillary acidic protein
794	1.11	0.024	22.4	Tubulin alpha-1
835	0.90	0.012	17.3	Dihydropyrimidinase-related protein 2
836	0.85	0.025	20.8	Dihydropyrimidinase-related protein 2
886	0.90	0.044	32.0	Dihydropyrimidinase-related protein 2
923	0.96	0.027	17.8	Dihydropyrimidinase-related protein 2
932	0.79	0.004	9.3	Cystathionine beta-synthase
1051	1.24	0.017	12.5	Synapsin-2
1160	1.16	0.016	23.4	Septin-8
1280	1.15	0.037	19.8	Gamma-enolase
1314	1.07	0.010	38.1	Cytochrome b-c1 complex subunit 1, mitochondrial
1343	1.37	0.036	8.8	Phytanoyl-CoA hydroxylase-interacting protein-like
1471	1.20	0.027	14.7	Tubulin alpha-1
1474	1.16	0.003	31.9	Fructose-bisphosphate aldolase C
1507	1.10	0.033	13.5	Fructose-bisphosphate aldolase C
1600	1.12	0.028	29.2	Isocitrate dehydrogenase [NAD] subunit alpha, mitochondrial
1731	1.17	0.014	21.8	PI-PLC X domain-containing protein 3
1963	0.87	0.043	14.2	Phosphomannomutase 2
2026	0.66	0.033	29.9	Synaptosomal-associated protein 25
2095	1.09	0.023	30.9	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1
2384	1.28	0.029	36.9	Astrocytic phosphoprotein PEA-15
2439	1.08	0.041	67.4	Cystatin-B

(5) 酸化ストレス暴露サル黒質中の酸化損傷タンパク質の同定

神経細胞死が認められた虚血再灌流後 15 日目でカルボニル化が 1.5 倍以上増加したスポットを 96 個認めた。その中から 15 日目で酸化損傷度が 2 倍以上増加し、かつ経時的な変化が認められたスポットについて MALDI-TOF/TOF-MS を用いてタンパク質の同定を行った結果、ヒートショックプロテイン 70-1 (heat shock protein (Hsp) 70-1)、ジヒドロピリミジンアーゼ関連タンパク質 2 (dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP2))、アコニターゼ (aconitate hydratase)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate aminotransferase)、グルタ

ミン酸脱水素酵素 1 (glutamate dehydrogenase 1)、アクチン (actin) であることが明らかになった。表4にそれらのタンパク質の特徴と酸化損傷度をまとめた (スポット番号は図6中に示す)。Hsp70-1は、酸化ストレスに対する防御機能を持つことが報告されている。また、アコニターゼは、パーキンソン病をはじめ様々な神経変性疾患モデルにおいてその不活性化が認められている。従って、これら酸化損傷の増加を示したタンパク質がカルボニル化により機能や安定性に变化をきたし、酸化ストレスによる黒質の神経細胞死に関与する可能性が考えられる。

表4. 酸化ストレス暴露サル黒質中の酸化損傷タンパク質の同定

Spot No.	Protein Name	Theor. MW ^{a)}	Theor. pI ^{b)}	No of Peptides ^{c)}	% Cov ^{d)}	specific oxidation levels	Functional role
539	Aconitate hydratase (aconitase), mitochondrial	86505	8.05	7	21.2	2.27	TCA cycle enzyme
789	Heat shock 70 kDa protein 1 (Hsp70-1)	71522	5.77	10	26.7	3.13	Molecular chaperone, Lysosomal stabilization
849	Dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP-2)	62711	5.95	13	41.6	5.32	Axonal growth
895	T-complex protein 1 subunit alpha (TCT-alpha)	60869	5.03	12	23.9	4.75	Molecular chaperone
1011	Dihydropyridyl dehydrogenase (DLD), mitochondrial	54686	7.59	4	10.6	2.09	Metabolic enzyme, Antioxidant
1122	Glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1), mitochondrial	61701	7.66	7	12.4	4.14	Metabolic enzyme
1450	Fructose-bisphosphate (FBP) aldolase C	39796	6.41	17	62.1	1.89	Glycolytic enzyme
1469	Aspartate aminotransferase (AST), mitochondrial	47778	9.14	10	37.4	3.66	Metabolic enzyme

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計15件、全て査読有)

1. Oikawa S, Kobayashi H, Kitamura Y, Zhu H, Obata K, Minabe Y, Dazortsava M, Ohashi K, Tada-Oikawa S, Takahashi H, Yata K, Murata M, Yamashita T. Proteomic analysis of carbonylated proteins in the monkey substantia nigra after ischemia-reperfusion. *Free Radic Res.* 2014 (掲載確定)
2. Hirakawa K, Ota K, Hirayama J, Oikawa S, Kawanishi S. Nile Blue Can Photosensitize DNA Damage through Electron Transfer. *Chem Res Toxicol.* 2014 (掲載確定)
3. Wang S, Ma N, Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S, Xie Y, Zhang Z, Huang G, Murata M. Relationships of alpha-SMA-positive fibroblasts and SDF-1-positive tumor cells with neoangiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. *BioMed Research International* 2014 (掲載確定)
4. Chang J, Oikawa S, Iwashashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, Aoki C, Yamada Y, Ichihara G, Kato M, Ichihara S. Expression of proteins associated with adipocyte lipolysis was significantly changed in the adipose tissues of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. *Diabetol Metab Syndr.* 6(1):8. (2014) doi: 10.1186/1758-5996-6-8.
5. Thanan R, Pairojkul C, Pinlaor S, Khuntikeo N, Wongkham C, Sripan B, Ma N, Vaeteewoottacharn K, Furukawa A, Kobayashi H, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S, Yongvanit P, Murata M. Inflammation-related DNA damage and

- expression of CD133 and Oct3/4 in cholangiocarcinoma patients with poor prognosis. *Free Radic Biol Med*. 65:1464-1472. (2013) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.034.
6. Chang J, Oikawa S, Ichihara G, Nanpei Y, Hotta Y, Yamada Y, Tada-Oikawa S, Iwahashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, Ichihara S. Altered gene and protein expression in liver of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. *Nutr Metab (Lond)*. 9(1):87. (2012) doi: 10.1186/1743-7075-9-87.
 7. Huang Z, Ichihara S, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Subramanian K, Mohideen SS, Ichihara G. Proteomic identification of carbonylated proteins in F344 rat hippocampus after 1-bromopropane exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 263(1):44-52 (2012) doi: 10.1016/j.taap.2012.05.021.
 8. Thanan R, Murata M, Ma N, Hammam O, Wishahi M, El Leithy T, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S. Nuclear Localization of COX-2 in relation to the Expression of Stemness Markers in Urinary Bladder Cancer. *Mediators Inflamm*. 2012:165879. (2012) doi: 10.1155/2012/165879.
 9. Mo Y, Midorikawa K, Zhang Z, Zhou X, Ma N, Huang G, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. Promoter hypermethylation of Ras-related GTPase gene RRAD inactivates a tumor suppressor function in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.*, 323(2):147-154 (2012) doi: 10.1016/j.canlet.2012.03.042.
 10. Thanan R, Ma N, Iijima K, Abe Y, Koike T, Shimosegawa T, Pinlaor S, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M, Kawanishi S. Proton pump inhibitors suppress iNOS-dependent DNA damage in Barrett's esophagus by increasing Mn-SOD expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 421(2):280-285 (2012)
 11. Thanan R, Oikawa S, Yongvanit P, Hiraku Y, Ma N, Pinlaor S, Pairojkul C, Wongkham C, Sripa B, Khuntikeo N, Kawanishi S, Murata M. Inflammation-induced protein carbonylation contributes to poor prognosis for cholangiocarcinoma. *Free Radic Biol Med*. 52(8):1465-1472. (2012)
 12. Ma N, Thanan R, Kobayashi H, Hammam O, Wishahi M, El Leithy T, Hiraku Y, Amro el-K, Oikawa S, Ohnishi S, Murata M, Kawanishi S. Nitrate DNA damage and Oct3/4 expression in urinary bladder cancer with *Schistosoma haematobium* infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 414(2):344-349 (2011)
 13. Huang Z, Ichihara S, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Takahashi M, Subramanian K, Mohideen SS, Wang Y, Ichihara G. Proteomic analysis of hippocampal proteins of F344 rats exposed to 1-bromopropane. *Toxicol Appl Pharmacol*. 257(1):93-101 (2011)
 14. Yata K, Oikawa S, Sasaki R, Shindo A, Yang R, Murata M, Kanamaru K, Tomimoto H. Astrocytic neuroprotection through induction of cytoprotective molecules; a proteomic analysis of mutant P301S tau-transgenic mouse. *Brain Res*. 1410:12-23 (2011)
 15. Furukawa A, Kawamoto Y, Chiba Y, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Yoshikawa K, Hosokawa M, Oikawa S, Kato M, Shimada A. Proteomic identification of hippocampal proteins vulnerable to oxidative stress in excitotoxin-induced acute neuronal injury. *Neurobiol Dis*. 43(3):706-714 (2011)
- 〔学会発表〕(計 38 件)
1. 北村祐貴, 都築政弘, 佐々木良元, 市原佐保子, 松永誠治郎, 水野章, 村田真理子, 富本秀和, 及川伸二, パーキンソン病患者の血漿中カルボニル化タンパク質の同定、第 84 回日本衛生学会学術総会、岡山コンベンションセンター(岡山市)、2014 年 5 月 25-27 日
 2. Yuki Kitamura, Tetsumori Yamashima, Mariko Murata, Shinji Oikawa, Proteomic analysis of carbonylated proteins in the substantia nigra of Japanese monkey after ischemia-reperfusion、SFRR1 2014 (17th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International)、京都国際会館(京都市)、2014 年 3 月 23~26 日
- 〔図書〕(計 0 件)
 〔産業財産権〕
 出願状況(計 0 件)
 取得状況(計 0 件)
 〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
 及川 伸二(OIKAWA, Shinji)
 三重大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号: 10277006
- (2)研究分担者
 富本 秀和(TOMIMOTO, Hidekazu)
 三重大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号: 80324648
- 村田 真理子(MURATA, Mariko)
 三重大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号: 10171141
- 山嶋 哲盛(YAMASHIMA, Tetsumori)
 金沢大学・医学系・准教授
 研究者番号: 60135077