

図2 小胞体ストレス応答とアポトーシスの経路

外因性経路に加えて内因性経路が利用されることになる。

アポトーシスのシグナル伝達経路(3)：
小胞体経路(ER pathway)

小胞体は膜蛋白質や分泌性蛋白質の品質管理を行う細胞内小器官であり、新生した分泌系蛋白質が翻訳と共役して常に小胞体内腔に送り込まれ、小胞体シャペロンがそのような分子の折り畳み(folding)を助けている。小胞体内腔に折り畳みが完了していない(unfolded protein)または折り畳みに失敗した蛋白質(misfolded protein)が小胞体に過剰に蓄積した状態を小胞体ストレスと呼ぶ^{5,6)}。小胞体ストレスはストレス応答として、小胞体センサー分子IRE1, ATF6, PERKなどを介して、小胞体シャペロンの転写活性化、翻訳の全般的抑制などを引き起こし、ストレスを回避しようとするが、これらの手段で間に合わない場合にはアポトーシスを起こす(図2)⁶⁾。

アポトーシスを起こす経路には諸説あるが、次の3種類の経路が有力といわれている。第1はセンサー分子IRE1がアダプター分子TRAF2と

結合し、TRAF2がASK1を活性化して向細胞的に働く蛋白質キナーゼJNKを活性化する経路である⁷⁾。第2はATF6経路とPERK経路の両方で転写が誘導される転写因子CHOPによる経路である⁸⁾。CHOPの下流のシグナルはまだよくわかっていない。第3はカスパーゼ-12を介する経路である⁹⁾。カスパーゼ-12は小胞体膜の細胞質側に存在し、小胞体ストレスの際は切断され、活性化されて小胞体から遊離し、カスパーゼ-9を活性化するらしい。カスパーゼ-12のノックアウト細胞では小胞体ストレスによる細胞死は抑制される。ヒトではカスパーゼ-12に相当するカスパーゼは配列上活性を失っているが、ヒトではカスパーゼ-4が小胞体ストレス誘起性細胞死の担い手とする報告がある¹⁰⁾。

アポトーシス阻害因子とその制御

上記のようなアポトーシスはアポトーシス阻害因子(inhibitor of apoptosis proteins : IAP)と呼ばれる内因性のカスパーゼ阻害因子によって制御されることが知られている¹¹⁾。IAPはBIR(Baculovirus IAP repeat)ドメインと呼ばれる金属結

合モチーフを持つことが構造上の特徴で、8種類知られるヒトのIAPのうち、最も細胞死抑制効果が強いとされるXIAPはカスパーゼ-3,-7,-9を阻害する。ショウジョウバエのIAPは発生過程の細胞死を制御するうえで中心的な役割を果たしているが、マウスのIAPはノックアウトしても著しい表現型はなく、これが生理的役割が大きくないことを示しているのか、類似分子により補償されているためなのか、明らかではない。ただ、ヒトのミトコンドリア膜間スペースにはsecond mitochondria-derived activator of caspase (Smac) と high-temperature-requirement protein A2 (HtrA 2)/Omi と呼ばれる2種類のIAP阻害因子が存在し、アポトーシスが起る際にはともにMOMPによって細胞質に放出されてIAPの機能を抑制することが知られていることから、哺乳類においてもIAPはアポトーシスを常に抑制する構成的因子として一定の役割を果たしているものと考えるのが妥当である^{12,13)}。

カスパーゼ非依存性細胞死

アポトーシスは以上に述べてきたようにカスパーゼ依存的な細胞死を起こすが、細胞はカスパーゼの活性を抑制した状態でアポトーシス刺激を受けても死んでしまうことがある。これをカスパーゼ非依存性細胞死(caspase-independent cell death: CICD)と呼んでいる³⁾。線虫のプログラム細胞死はカスパーゼに依存的であり、CICDが存在するという積極的な証拠はない。しかし脊椎動物ではカスパーゼ阻害剤の存在下やApaf-1, カスパーゼ-9, カスパーゼ-3などのミトコンドリアの下流のアポトーシスシグナル分子を欠損した細胞で、ミトコンドリアクリステの膨化や細胞質の空胞形成などを特徴とする、形態的にアポトーシスとは大きく異なる細胞死が観察される。外因性経路においても、FADDやreceptor-interacting protein (RIP) 依存性にカスパーゼ活性を阻害した条件下でCICDが観察される。このシグナル経路の詳細は不明であるが、アポトーシス時にミトコンドリアから細胞質に放出されるapoptosis-inducing factor (AIF), endonuclease G, HtrA 2/Omi が関与しているとの考えもある。

また、本来は生存維持の方向に働くとされるautophagyが細胞死を誘導する可能性も提示され、注目されている¹⁴⁾。

呼吸器疾患とアポトーシス

呼吸器科疾患では、最近、acute respiratory distress syndrome (ARDS), 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に伴う肺気腫, 喘息, 肺線維症におけるアポトーシスの関与が注目されている¹⁵⁾。これらのトピックスに関しては本特集号でそれぞれの領域の専門家が論文を寄せられているので、以下にごく簡単に紹介する。ARDSでは多核白血球のアポトーシスの遅延と内皮・上皮細胞のアポトーシス増加が病因に関与していることが示唆されている^{16,17)}。前者には生存促進作用を持つgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) や granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) の関与が、後者には外因性経路 (Fas/Fas ligand system), 内因性経路 (ストレス), nitric oxide などの関与が疑われている。COPDに伴う肺気腫に関しては、プロテアーゼおよびその阻害因子の不均衡, 酸化ストレス, 喫煙, マクロファージ, 白血球, CD8陽性T細胞による慢性炎症などが病因として挙げられている一方、肺気腫における肺胞壁の破壊には肺上皮および内皮細胞のアポトーシスが伴うことが組織学的に示されている¹⁷⁾。COPDにおけるアポトーシスの誘因として直接的, 間接的に喫煙と酸化ストレスが働いているものと思われる。喘息の原因は不明だが、気道のリモデリングと気道・肺の好酸球, CD4陽性T細胞, マスト細胞の増加を伴う慢性炎症が原因に関わっていると思われる¹⁸⁾。ex vivoの研究では、喘息患者における末梢のCD4陽性T細胞や好酸球のアポトーシスの減少が観察され、炎症を惹起しているのかもしれない。副腎皮質ステロイドの効果は、一部は炎症に関与する細胞のアポトーシスを誘導するところにあるものと思われるが、in vivoの研究では、この効果は β_2 アドレナリン受容体アゴニストによって拮抗されるとの注目すべき報告がなされている¹⁹⁾。肺線維症における線維化は、肺胞上皮細胞のアポトーシスに二次的に生じる可能性が指摘

されている²⁰⁾。肺胞上皮細胞のアポトーシスの増加は、患者でも、げっ歯類における bleomycin 誘発性肺線維症でもみられ、後者に関してはアポトーシスも線維化もカスパーゼ阻害剤によって抑制される。肺胞上皮細胞のアポトーシスには Fas による外因性経路、アンジオテンシン、活性化 T 細胞が産生する perforin, interleukin-13 刺激, transforming growth factor β 1 の活性化などの関与が示唆されている²¹⁾。

おわりに

アポトーシスと関連する細胞死の基本的なシグナル経路が解明され、様々な呼吸器疾患との関わりも最近明らかになってきた。一般的に言って、肺構造の破壊は肺上皮および内皮細胞の細胞死増加と炎症細胞のアポトーシス阻害によって引き起こされるようである。したがって、アポトーシスの阻害は強力な治療法になりうるが、タイミングよく、細胞特異的に効果が得られるように行わないと重大な副作用を来す恐れがある。今後は疾患におけるアポトーシスの役割の詳細をさらに明らかにし、分子メカニズムの正確な理解に基づいた治療法を開発する必要がある。

(謝辞：図の作成に協力してくれた田代善崇君(京都大学大学院医科学修士課程)に感謝します。)

文 献

- 1) Rudin CM, Thompson CB: Apoptosis and disease: regulation and clinical relevance of programmed cell death. *Annu Rev Med* 48: 267-281, 1997
- 2) Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. *Science* 281: 1309-1312, 1998
- 3) Chipuk JE, Green DR: Do inducers of apoptosis trigger caspase-independent cell death? *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 268-275, 2005
- 4) Salvesen GS, Dixit VM: Caspase activation: the induced-proximity model. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10964-10967, 1999
- 5) Mori K: Frame switch splicing and regulated intramembrane proteolysis: key words to understand the unfolded protein response. *Traffic* 4: 519-528, 2003
- 6) Yoshida H, Okada T, Haze K, et al: Endoplasmic reticulum stress-induced formation of transcription factor complex ERSF including NF-Y(CBF) and activating transcription factors 6alpha and 6beta that activates the mammalian unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 21: 1239-1248, 2001
- 7) Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, et al: ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 16: 1345-1355, 2002
- 8) Oyadomari S, Mori M: Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 11: 381-389, 2002
- 9) Momoi T: Caspases involved in ER stress-mediated cell death. *J Chem Neuroanat* 28: 101-105, 2004
- 10) Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y, et al: Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 165: 347-356, 2004
- 11) Salvesen GS, Duckett CS: IAP proteins: blocking the road to death's door. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 401-410, 2002
- 12) Du C, Fang M, Li Y, et al: Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 102: 33-42, 2000
- 13) Suzuki Y, Imai Y, Nakayama H, et al: A serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death. *Mol Cell* 8: 613-621, 2001
- 14) Tsujimoto Y, Shimizu S: Another way to die: autophagic programmed cell death. *Cell Death Differ* 12(Suppl 2): 1528-1534, 2005
- 15) de Souza PM, Lindsay MA: Apoptosis as a therapeutic target for the treatment of lung disease. *Curr Opin Pharmacol* 5: 232-237, 2005
- 16) Matute-Bello G, Martin TR: Science review: apoptosis in acute lung injury. *Crit Care* 7: 355-358, 2003
- 17) Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A: Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 125: 626-632, 2004
- 18) Jayaraman S, Castro M, O'Sullivan M, et al: Resistance to Fas-mediated T cell apoptosis in asthma. *J Immunol* 162: 1717-1722, 1999
- 19) Tse R, Marroquin BA, Dorscheid DR, White SR: Beta-adrenergic agonists inhibit corticosteroid-induced apoptosis of airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285: L393-404, 2003
- 20) Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, et al: Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol* 275: L1192-1199, 1998
- 21) Lee CG, Cho SJ, Kang MJ, et al: Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor beta1-induced pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 200: 377-389, 2004

AMPA 受容体と 変異 SOD 1 タンパク質異常

館野 美成子 高橋 良輔

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) は、上位および下位運動ニューロンが選択的かつ系統的に障害される代表的な進行性神経変性疾患である¹⁾。有病率は人口 10 万人当たり 2~7 人で、患者の多くは孤発性だが約 10% は家族性を示す。1993 年に家族性 ALS の最初の原因遺伝子としてスーパーオキシドジスムターゼ 1 superoxide dismutase 1 (SOD 1) が同定されて以来、変異 SOD 1 は ALS 発症分子機構を解く鍵として精力的に研究されてきた^{1,2)}。本稿では、家族性 ALS のモデルマウスである変異 SOD 1 トランスジェニックマウスにおいて、下位運

動ニューロンで特異的に発現しているカルシウム透過型 AMPA 受容体が、変異 SOD 1 タンパクの構造変換を促進し ALS 発症を促す因子であることを紹介する。

変異 SOD 1 タンパクの細胞毒性：異常タンパク仮説

SOD 1 は真核細胞の細胞質で主力となる活性酸素除去酵素で、酸素呼吸の副産物として生成されるスーパーオキシド ($\cdot O_2^-$) の過酸化水素への変換を触媒する¹⁾。この SOD 1 遺伝子の変異が家族性 ALS の原因として発表された当時は、誰もが SOD 1 活性の低下が ALS の発症要因と考えたことであろう。しかしその予想は見事に打ち砕かれた。これまでの研究より、ALS を引き起こす SOD 1 変異は機能獲得型 (gain-of-function) であること、即ち、変異によって SOD 1 タンパクが新たに獲得した (未知の) 毒性によることが示されている^{1,2)}。

図 1 に変異 SOD 1 タンパクの毒性として最も支持されている仮説：異常タンパク仮説を紹介する^{2,3)}。これは変異 SOD 1 タンパクの立体構造が変化して凝集化したもの、または凝集途中の中間体 (構造異常体) が細胞毒性を有し、運動ニューロン変性が引き起こされる、という考え方である。SOD 1 はわずか 153 個のアミノ酸からなる小さなタンパクだが、ALS 患者から同定された変異は 100 種類以上に及び、変異箇所はタンパクのほぼ全域に散在している。変異 SOD 1 タンパクの多くは立体構造が不安定化で凝集しやすく、酸化修飾を受けると巨大な凝集塊を形成しうることが示されている^{3,4)}。SOD 1 構造異常体が有する細胞毒性の実態はまだ明らかにされていないが、SOD 1 変異をもつ家族性 ALS 患者やトランスジェニックマウスの残存脊髄運動ニューロン内には抗 SOD 1 抗体陽性の凝集体が観察されており^{5,6)}、このことから異常タンパク仮説が強く支持

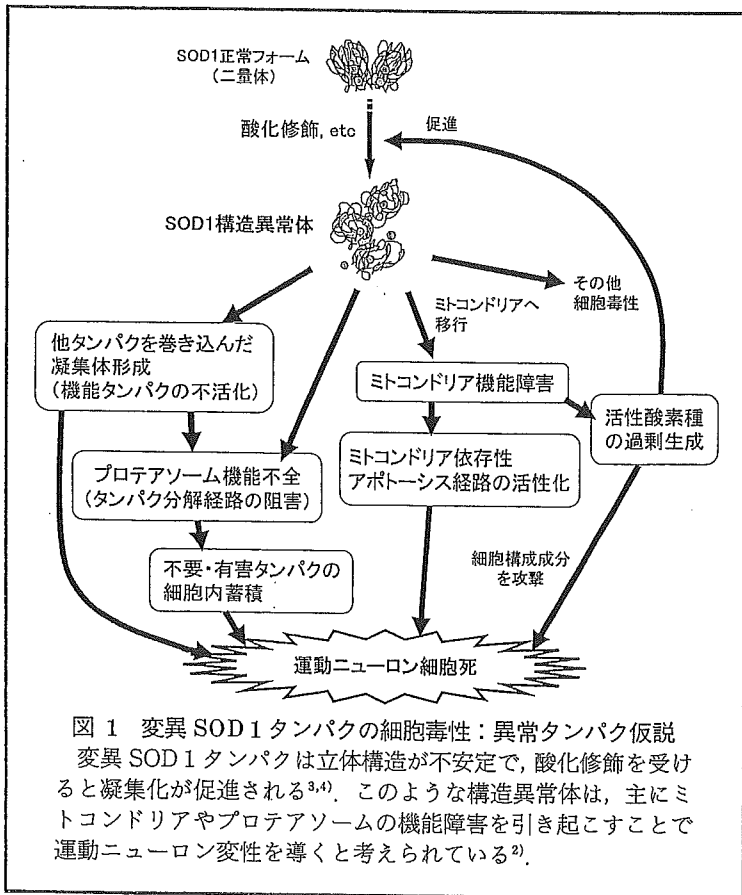


図 1 変異 SOD 1 タンパクの細胞毒性：異常タンパク仮説
変異 SOD 1 タンパクは立体構造が不安定で、酸化修飾を受けると凝集化が促進される^{3,4)}。このような構造異常体は、主にミトコンドリアやプロテアソームの機能障害を引き起こすことで運動ニューロン変性を導くと考えられている²⁾。

たての みなこ 国立精神・神経センター神経研究所/疾病研究
第 5 部室長
たかはし りょうすけ 京都大学教授/大学院医学研究科
臨床神経学

chat-GluR2-Tg × *hSOD1^{G93A}-Tg* で得られた littermates 間での
発症時期^a・生存期間の比較(日齢, Mean±SEM)

<i>chat-GluR2-Tg</i> ライン	Transgene コピー数	GluR2 発現量 ^a		<i>hSOD1^{G93A}/+</i>	<i>chat-GluR2/+</i> ; <i>hSOD1^{G93A}/+</i>	GluR2 増加による遅延効果	p value ^c
Tg 7	10	0.96	発症時期	219.7±3.0	262.2±2.9	+42.5(=19.3%)	0.0001
			生存期間	262.5±4.5	300.1±3.9	+37.6(=14.3%)	0.0001
Tg 10	16	4.78	発症時期	219.8±2.6	238.5±2.7	+18.7(=8.6%)	0.0001
			生存期間	264.5±2.2	279.7±3.1	+15.2(=5.8%)	0.0005
Tg 3	2	1.58	発症時期	225.6±1.0	230.4±1.0	not significant	>0.05
			生存期間	267.1±5.1	273.3±5.2		

^a 脊髄運動ニューロンにおける *GluR2* mRNA 総量を定量化し, non-transgenic littermates における発現量 (=1.0) に対する相対値として表記

^b Rotarod test におけるスコア(運動能力)が急低下する時期として判定

^c 各遺伝子型 littermates 10~15 匹における値を ANOVA + post hoc Fisher's PLSD 法で検定

脊髄においてほぼ運動ニューロン特異的に *GluR2* 遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウス; *chat-GluR2-Tg* と家族性 ALS モデルマウス, *hSOD1^{G93A}-Tg* とのダブルトランスジェニックマウスでは, *GluR2* 発現量に応じて発症時期と生存期間の延長が認められた⁹⁾

されている。

カルシウム透過型 AMPA 受容体による ALS 発症促進効果

しかし、なぜ病変部位でのみ変異 SOD1 タンパクの凝集化が認められるのだろうか。SOD1 変異をもつ ALS 患者やトランスジェニックマウスでは、変異タンパクはもちろん全身の細胞で発現している。にも関わらず、変異 SOD1 が病変部位特異的に構造変換・蓄積するならば、細胞種特異的な促進要因があるはずである。この問題に対して我々は、孤発性 ALS に対して以前から提唱されていたグルタミン酸仮説に注目した^{7,8)}。シナプス間隙に放出されたグルタミン酸はシナプス後細胞膜上のグルタミン酸受容体に結合・活性化することで興奮性刺激を伝えるが、グルタミン酸受容体の過度の刺激は神経細胞死を引き起こす(神経興奮毒性)。グルタミン酸に対する脆弱性は神経細胞の種類によって異なるが、ALS で障害される脊髄運動ニューロンはグルタミン酸に対して極めて脆弱であること、孤発性 ALS 患者の脳脊髄液中ではグルタミン酸濃度が上昇していることなどから、ALS における運動ニューロン変性にグルタミン酸毒性が関与している可能性が指摘されていた。さらに薬理的解析から、脊髄運動ニューロンの高いグルタミン酸脆弱性はカルシウム透過型の AMPA 受容体を介していることが示唆された。AMPA 受容体は通常カルシウム非透過型だが、脊髄運動ニューロンを含む、ごく限られたニューロンではカルシウム透過型も発現しているのである。

そこで我々は、このカルシウム透過型 AMPA 受容体と ALS における運動ニューロン変性との関係を追及することにした。AMPA 受容体は 4 種類のサブユニット GluR1-4 がランダムに会合した 4 量体であり、カルシウム透過性は通常 GluR2 サブユニットの有無で決定される。即ち GluR2 を含む受容体は非透過型、含まずに会合すると透過型となる。我々は脊髄運動ニューロンの *GluR2* 発現量を特異的に上げることにより AMPA 受容体のカルシウム透過性が低下したトランスジェニックマウス (*chat-GluR2-Tg*) を作成した⁹⁾。そして代表的な ALS モデルマウスである *hSOD1^{G93A}-Tg* (93 番目のグリシンをアラニンに置換したヒト変異 SOD1 遺伝子を導入) と交配し、ALS 発症時期・生存期間について littermates 間で比較した(表)。GluR2 発現量が最も増大したライン (Tg 7: 野生型マウスの約 5 倍) では、脊髄運動ニューロンにおける AMPA 受容体の大半がカルシウム非透過型を示し、発症時期が 42.5 日 (=19.3%), 生存期間が 37.8 日 (=14.3%) も遅延することがわかった。GluR2 発現量の低いラインでは発症遅延・延命効果も低く、AMPA 受容体のカルシウム透過性と発症までの期間には相関関係が認められた。一方、AMPA 受容体をカルシウム透過性にする変異 (RNA 編集部位のアミノ酸をアスパラギンに置換) をもつ *GluR2* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでは、中年以降に ALS 様の運動能力低下を示すこと、さらにこの Tg マウスや *GluR2* ノックアウトマウスを *hSOD1^{G93A}-Tg* と交配すると発症が早まり、生存期間が短縮されることが報告された^{10,11)}。これらの結果より、カルシウム透過型 AMPA 受容

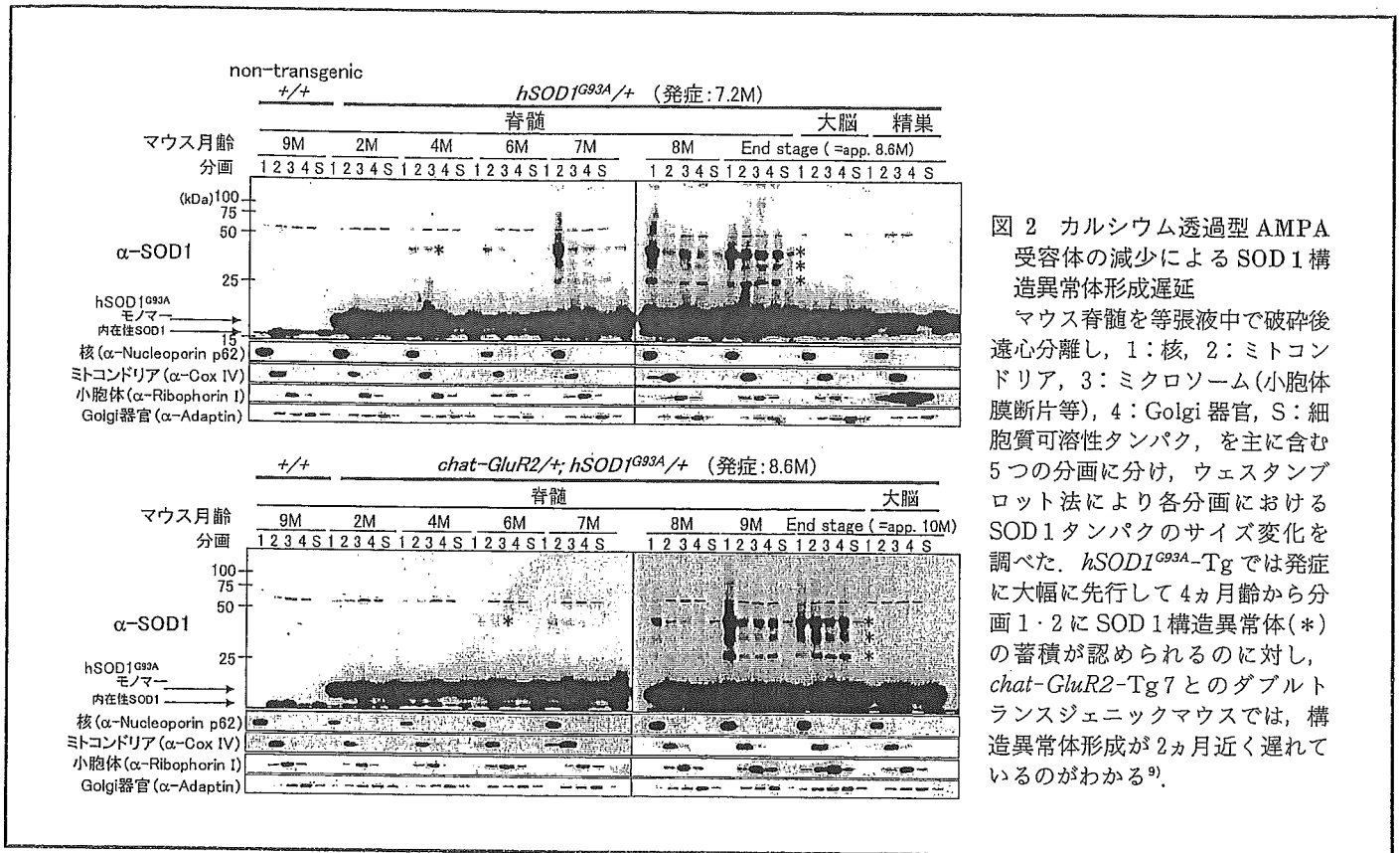
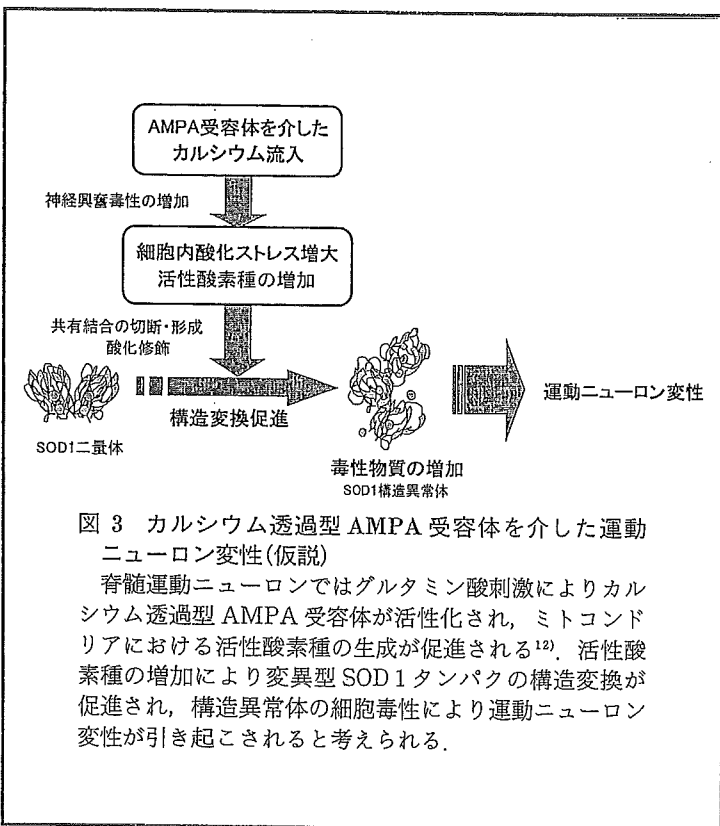


図2 カルシウム透過型 AMPA 受容体の減少による SOD1 構造異常体形成遅延
 マウス脊髄を等張液中で破碎後遠心分離し、1:核、2:ミトコンドリア、3:ミクロソーム(小胞体膜断片等)、4:Golgi 器官、S:細胞質可溶性タンパク、を主に含む5つの分画に分け、ウェスタンブロット法により各分画における SOD1 タンパクのサイズ変化を調べた。hSOD1^{G93A}-Tg では発症に大幅に先行して4ヵ月齢から分画1・2に SOD1 構造異常体(*)の蓄積が認められるのに対し、chat-GluR2-Tg7とのダブルトランスジェニックマウスでは、構造異常体形成が2ヵ月近く遅れているのがわかる⁹⁾。



体は運動ニューロン変性の促進因子であり、変異 SOD1 の存在下では変異 SOD1 タンパクの毒性を促進して ALS 発症を早める危険因子であることが示された。

カルシウム透過型 AMPA 受容体による SOD1 構造異常体形成促進

次に我々は、カルシウム透過型 AMPA 受容体が変異 SOD1 毒性を促進するメカニズムについて解析した。異常タンパク仮説を踏まえ、マウス脊髄の細胞分画を行い、毒性を有するとされる構造異常体の細胞内分布・出現時期に及ぼす影響を調べた(図2)⁹⁾。hSOD1^{G93A}-Tg では発症の3ヵ月前(4ヵ月齢)には核およびミトコンドリア分画に SOD1 構造異常体が検出され、発症期には他分画にも広がり、病気の進行とともに飛躍的に蓄積していく。これに対し chat-GluR2-Tg7 とのダブルトランスジェニックマウスでは、構造異常体の出現パターンは変わらないが出現時期が2ヵ月近く遅れていた。この結果は AMPA 受容体のカルシウム透過性が下がると SOD1 構造異常体の形成が遅れることを示している。変異 SOD1 タンパクの構造変換は酸化修飾によって著しく促進されるので^{3,4)}、脊髄抽出液中のタンパクの酸化修飾レベルを代表的な酸化修飾であるカルボニル化を指標に定量化した⁹⁾。hSOD1^{G93A}-Tg では

構造異常体の出現と同調してカルボニル化されたタンパク量が上昇するが、Tg7とのダブルトランスジェニックマウスでは構造異常体の遅延と同様に約2ヵ月遅れていた。よってカルシウム透過型AMPA受容体の発現は運動ニューロン内における酸化修飾反応を促進し、その結果、変異SOD1タンパクの構造変換が促進されている可能性が強く示唆された。培養下の脊髄運動ニューロンでは、グルタミン酸刺激後、AMPA受容体を介して流入したカルシウムが一過的にミトコンドリアに移行して、ミトコンドリアにおける活性酸素種の生成増大をもたらすことが報告されている¹²⁾。これらの結果を総合すると、脊髄運動ニューロンではグルタミン酸に曝されるたびにカルシウム透過型AMPA受容体を介して細胞内酸化ストレスが上昇し、過剰に生成された活性酸素種が変異SOD1タンパクの構造変換を促進する、という反応が繰り返されていることが予想される(図3)¹³⁾。

■ むすび

本稿では家族性ALSモデルマウスでの知見をもとに、脊髄運動ニューロンが特異的に発現しているAMPA受容体のサブタイプ(カルシウム透過型)が、細胞内酸化ストレスの上昇を介して原因遺伝子産物の毒性型への変換を促進している可能性を紹介した。紙面の都合上割愛したが、孤発性ALSにおいてもカルシウム透過型AMPA受容体の増加と発症との関係が注目されている¹⁴⁾。GluR2サブユニットはRNA編集による厳密な制御を受けており、この編集機構が破綻した場合にも受容体はカルシウム透過性となる。孤発性ALS患者の脊髄運動ニューロンではGluR2の編集効率が有意に低下しており、よって家族性ALSにおける変異SOD1タンパクと同様に、ある種のタンパクの酸化修飾・構造変換が亢進されて運動ニューロン変性が引き起こされている可能性が考えられる。したがって、この受容体サブタイプを特異的に阻害または減少させる手段が開発されれば、現在有効な治療法のないALS患者一般を救うことができるかもしれない。

文 献

- 1) Julien JP. Amyotrophic lateral sclerosis : unfolding the toxicity of the misfolded. *Cell*. 2001 ; 104 : 581-91.
- 2) Bruijn L, Miller TM, Cleveland DW. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci*. 2004 ; 27 : 723-49.
- 3) Valentine JS, Hart PJ. Misfolded CuZnSOD and amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 ; 100 : 3617-22.
- 4) Urushitani M, Kurisu J, Tsukita K, et al. Proteasomal inhibition by misfolded mutant superoxide dismutase 1 induces selective motor neuron death in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2002 ; 83 : 1030-42.
- 5) Shibata N, Asayama K, Hirano A, et al. Immunohistochemical study on superoxide dismutases in spinal cords from autopsied patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dev Neurosci*. 1996 ; 18 : 492-8.
- 6) Watanabe M, Dykes-Hoberg M, Culotta VC, et al. Histological evidence of protein aggregation in mutant SOD1 transgenic mice and in amyotrophic lateral sclerosis neural tissues. *Neurobiol Dis*. 2001 ; 8 : 933-41.
- 7) Shaw PJ, Eggett CJ. Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2000 ; 247 Suppl 1 : I 17-27.
- 8) Maragakis NJ, Rothstein JD. Glutamate transporters : animal models to neurologic disease. *Neurobiol Dis*. 2004 ; 15 : 461-73.
- 9) Tateno M, Sadakata H, Tanaka M, et al. Calcium-permeable AMPA receptors promote misfolding of mutant SOD1 protein and development of amyotrophic lateral sclerosis in a transgenic mouse model. *Hum Mol Genet*. 2004 ; 13 : 2183-96.
- 10) Kuner R, Groom AJ, Bresink I, et al. Late-onset motor neuron disease caused by a functionally modified AMPA receptor subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 ; 102 : 5826-31.
- 11) Van Damme P, Braeken D, Callewaert G, et al. GluR2 deficiency accelerates motor neuron degeneration in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 ; 64 : 605-12.
- 12) Carriedo SG, Sensi SL, Yin HZ, et al. AMPA exposures induce mitochondrial Ca⁽²⁺⁾ overload and ROS generation in spinal motor neurons in vitro. *J Neurosci*. 2000 ; 20 : 240-50.
- 13) Rao SD, Weiss JH. Excitotoxic and oxidative cross-talk between motor neurons and glia in ALS pathogenesis. *Trends Neurosci*. 2004 ; 27 : 17-23.
- 14) Kwak S, Kawahara Y. Deficient RNA editing of GluR2 and neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis. *J Mol Med*. 2005 ; 83 : 110-20.