

ALS (筋萎縮性側索硬化症)

ALSUntangled No. 31: Protandim

ALSUntangled reviews alternative therapies on behalf of patients with ALS (PALS). Here we review the use of Protandim for ALS, for which we have had more than 700 requests (1).

ALS (筋萎縮性側索硬化症) を持つ患者のための、ALSUntangled (難病 ALS (筋萎縮性側索硬化症) の国際研究コミュニティ。米ノースカロライナ州のデューク大学病院 ALS クリニックによって主催) でレビューされた療法。ここでは、私達は 700 人を超えるコミュニティ参加者からリクエストがあった ALS (筋萎縮性側索硬化症) のための Protandim の使用を報告する。

Overview 概要

Protandim is an oral tablet derived from five different plants: *Silybum marianum* (milk thistle), *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Camellia sinensis* (green tea), *Curcuma longa* (turmeric) and *Bacopa monniera* (2). It can activate an intracellular molecule called Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor) (3). Once activated, Nrf2 can bind to another molecule called ARE (antioxidant response element) and increase the expression of more than 200 antioxidant and anti-inflammatory genes (4).

Protandim は、5 つの種々のハーブから引き出された口頭のタブレットである: *Silybum marianum* (ミルクアザミ)、*Withania somnifera* (Ashwagandha)、ティー (緑茶)、ウコン (ウコン)、および *Bacopa monniera* (2)。それは、Nrf2 (核のファクター赤血球の 2 関連ファクター) (3) と呼ばれる細胞内の分子を作動できる。いったん作動したら、Nrf2 は、であること (酸化防止剤反応要素) と呼ばれる別の分子にバインドし、200 を超える抗酸化および抗炎症の遺伝子 (4) の表現を増大できる。

Mechanism(s) メカニズム

Oxidative stress is believed to be important in the pathophysiology of ALS (5). While most trials attempting to manipulate oxidative stress in PALS have thus far been unsuccessful (5), none of these trials targeted it via Nrf2. Few of these trials utilized biomarkers, so it is unclear if the agents and doses used were successful even in reducing oxidative stress. Nrf2 expression is reduced in the spinal cords of patients who died from ALS (6), and PALS with endogenous overexpression of Nrf2 have a delayed ALS onset (7), supporting a potential role for agents like Protandim that act through this pathway. Protandim can activate Nrf2 in human coronary epithelial cells (8); it has not been shown to activate Nrf2 in motor neurons, nor in any cells in living patients even though an in vivo assay exists (9). One study showed that Protandim can up-regulate antioxidant biomarkers and decrease markers of lipid peroxidation in humans (2). This study had a small sample size (29 patients). One of the authors on this study, J. McCord, was associated with LifeVantage (the company that sells Protandim) at the time this article was published (10). This creates a potential conflict of interest. The study has never been replicated by an independent group, and has never been carried out in PALS. ALSUntangled assigns a TOE 'Mechanism' grade of A based on this information (Table I).

酸化ストレスは ALS（筋萎縮性側索硬化症）の病態生理学で重要であると信じられる。PALS の酸化ストレスを処理することを試みているほとんどの方法が(5)これだけずっと不成功であった間、これらのトライアルのどれも Nrf2 を経てそれをターゲットとしなかった。これらのトライアルのほとんどはバイオマーカーを利用しなかった。従って、もし酸化ストレスを減らす時にさえ、使われたエージェントと一服が成功していたならば、それは不明瞭である。Nrf2 表現は、ALS (6)のため死んだ患者の脊髄において減らされて、Nrf2 の内生的な過剰発現を持つ PALS は、延期された ALS 開始(7) Protandim that この小道を通る行為のようなエージェントのための潜在的な役割をサポートする を持っている。Protandim は、人冠状上皮細胞(8)の Nrf2 を作動できる;もし所生体内分析物の存在 (9) 住んでいる患者のモーターニューロンの Nrf2 を作動させるためにそれが示されなかったことについてのどのようなセルでも。1つの研究により、Protandim が酸化防止剤バイオマーカーを上がって調節し、人(2)の脂質過酸化のマーカを減少できることが示された。この研究は小さいサンプルサイズを持っていた(29人の患者)。この研究(J. McCord)における作者のうちの1人は、この記事が、出版された(10)であった時間に、LifeVantage (Protandim を売る会社)と関連した。これは潜在的な利害対立を作成する。研究は独立なグループのため一度も折り返されたことがなく、PALS において一度も実行されたことがない。この情報に基づく ALSUntangled された譲り請け人 TOE『メカニズム』グレードの A(テーブル私)。

Preclinical data 臨床のデータ

We found no studies of Protandim in preclinical ALS models. ALSUntangled assigns a TOE 'Pre-Clinical' grade of U based on this information (Table I).

Other manipulations of Nrf2 have been studied. Several different Nrf2 activating compounds were able to preserve motor performance and prolong survival in G93A mutant SOD1 mouse models of ALS (11–13), and knocking out Nrf2 resulted in a modest reduction in survival in this model (14). Interestingly, Nrf2 activation may need to occur in specific cell types in order to help these animals: genetic overexpression of Nrf2 in G93A mutant SOD1 mouse astrocytes delayed disease onset and prolonged survival (15), but overexpression of Nrf2 in neurons and muscle did not (16). These studies all have flaws according to published guidelines (17).

私達は Protandim の研究を前臨床の ALS モデルに全然発見しなかった。この情報に基づく ALSUntangled された譲り請け人 TOE『前臨床の』グレードの U(テーブル私)。

Nrf2 の他のマニピュレーションは勉強された。いくつかの種々の Nrf2 作動化合物が ALS (11–13)の G93A 突然変異による SOD1 マウスモデルのモーター性能と延長生き残りを守ることができて、Nrf2 を破壊することはこのモデル(14)の生き残りの謙虚な縮小を結果として生じた。興味深く、Nrf2 活性化は、これらの動物を助けるために、具体的な細胞タイプに存在する必要があるかもしれない: G93A 突然変異による SOD1 マウス星状細胞の Nrf2 の遺伝の過剰発現 遅延病気開始および生き残り(15)を延長したけれどもニューロンと筋肉の Nrf2 の過剰発現はしなかった (16) 。これらの研究すべては、出版されたガイドライン(17)に従って傷を持っている。

Data in PALS 仲間のデータ

Within the online community PatientsLikeMe, eight PALS reported taking Protandim (18). Of the five with evaluations, one perceived 'moderate' effectiveness and the others reported either no effectiveness or that 'they can't tell' any effectiveness. Google Search of 'ALS and Protandim' led us to the website of S. Bishop, who reported improvements in his ALS from Protandim (19). We were able to connect with Bishop via e-mail (20). He sent us records confirming a history of slowly progressive weakness without

pain or sensory loss, exams by multiple neurologists showing upper and lower motor neuron signs in the arms and legs, EMG showing denervation and reinnervation in the arms and legs, and unremarkable C-spine imaging; based on this we agree that he likely meets revised El Escorial criteria for ‘clinically probable ALS’ (21). Between 1 January 2000 and 1 November 2009 his ALSFRS-R score declined from 48 to 37. In November 2009 he started Protandim at 1 tablet per day (20). On 28 July 2015 his ALSFRS-R score was 44. Bishop’s website referred us to a N. Marvin, a Family Practice Physician who has his own website (22) and has led international teleconferences about Protandim. In a telephone interview Marvin reported being aware of 18,000 people taking Protandim for various reasons, including eight PALS (23). He stated that four of these eight PALS have regained motor functions they had lost (23); records were not available to validate these diagnoses or improvements. It should be noted that Bishop’s report has been criticized for two reasons (24). First, his progression rate was said to be very slow even before he started Protandim. This is true, but he was nonetheless slowly getting worse with a decrease in his ALSFRS-R score of 11 points. Since starting Protandim his ALSFRS-R score improved by 6 points. ‘Reversals’ in ALS progression such as this can occur spontaneously (25,26), but are very rare. A second critique is that his wife is a distributor for LifeVantage, the multi-level marketing company that sells Protandim (27). This creates a potential conflict of interest. N. Marvin is also a distributor for this company (22). ALSUntangled assigns a TOE ‘Cases’ grade of C based on this information (Table I).

There are no trials of Protandim or any other Nrf2 activators in ALS. ALSUntangled assigns a TOE ‘Trials’ grade of U based on this information (Table I).

オンラインコミュニティPatientsLikeMe内では、8 PALSが、Protandim (18)を取ると報告した。評価を持つ5で、1は『適度な』有効性に気づき、その他は、有効性またはその『それらは話すことができない』どのような有効性でもを全然報告しなかった。『ALSとProtandim』のGoogle検索は、私達をS.ビショップのウェブサイトに導いた。それはProtandim (19)から彼のALSの改良を報告した。私達は電子メール(20)のビショップと接続することができた。彼は、アームおよびアームと足の足、EMGを示している除神経、および再支配において上部および下のモーターニューロン合図を示している複数の神経科医によって苦痛なしのゆっくり進歩的な弱さの履歴または感覚の損失、試験を確認しているレコードを私達に送った、そして、平凡な頸椎画像処理;これに基づき、私達は、たぶん彼が、『臨床的にありそうなALS』(21)のための改訂されたエルエスコリアル標準を満たしていることに合意する。2000年1月1日と2009年11月1日の間に、彼のALSFRS-Rスコアは48から37まで傾いていた。2009年11月に、彼は1日(20)あたり1つのタブレットでProtandimを始めた。2015年7月28日に、彼のALSFRS-Rスコアは44であった。ビショップのウェブサイトは、私達を、N.マービン、彼自身のウェブサイト(22)を持ち、Protandimについての国際的なテレビ会議を導いた家族実行医師に差し向けた。電話インタビューにおいて、マービンは、Protandimを、8 PALS (23)を含む様々な理由とと思っている18,000人の人々に気づいていると報告した。彼は、これらの8 PALSのうち4つが、彼らが(23)を失ったモーター機能を取り戻したと述べた;レコードは、これらの診断または改良を有効にするために入手可能ではなかった。ビショップのレポートが2つの理由(24)について批判されたことは言及されるべきである。第一に、彼がProtandimを始める前にさえ、彼の前進レートは非常に遅いといわれていた。これは真実であるけれども、彼は、それにもかかわらず、11ポイントの彼のALSFRS-Rスコアの減少によってゆっくりより悪くなっていた。開始Protandim以来6ポイントで改善された彼のALSFRS-Rスコア。これなどのALS前進の『反転』は(25、26)自発的に起こるかもしれないけれども、非常にまれである。2番目の評論が、彼の妻が、LifeVantage、Protandim (27)を売るマルチレベル販売会社のためのディストリビューターであることである。

Dosing, risks and costs 服用させること、リスク、およびコスト

Protandim is most commonly taken at a dose of 1 tablet (675 mg) per day, although some studies use more (28). It is not clear to us that the optimal dose for increasing Nrf2 or antioxidant levels has been established in humans yet. No adverse events were seen in two small human trials of Protandim for non-neurological conditions (2,28). N. Marvin estimated that 8% of the 18,000 people he knows of on Protandim have had side-effects (23); these include loose stools and rash. ALSUntangled found no evidence of deaths or hospitalizations due to Protandim. Since at least one type of ALS is caused by a toxic 'gain of function' in SOD1 (29), agents that increase SOD levels such as Protandim (2) could theoretically accelerate ALS progression. This does not appear to be happening in mSOD1 mice exposed to other Nrf2 activators (11–13). ALSUntangled assigns a TOE 'Risks' grade of B based on this information (Table I). The cost for a one-month supply of Protandim at 1 tablet daily is around \$50 (27).

いくつかの研究によりより多くの(28)が使われるけれども、Protandim は、最も一般的に1日あたり1つのタブレット(675mg)の一服で取られる。人において、Nrf2 または酸化防止剤レベルを増大させるための最適な一服がまだ設立されていたことは、私達のためにクリアではない。反対のイベントは、無神経学の条件のための Protandim の2回の小さな人トライアルにおいて全然見られなかった(2、28)。N.マービンが、彼が Protandim に知っている 18,000 人の人々の 8%が副作用(23)を持っていたことを見積もった;これらはゆるんだスツールと発疹を含む。Protandim による死または入院の証拠と全然気付かれず、ALSUntangled する。有毒な SOD1 (29)の『機能の利益』で最低1タイプのALSが起こされるので、Protandim (2)などのSODレベルを増大させるエージェントは、ALS 前進を理論上促進できた。これは、他のNrf2 活性剤にさらされたmSOD1 マウスにおいて起こるようではない(11–13)。この情報に基づき、TOE がグレードのBを『思い切ってやってみる』ALSUntangled された譲り請け人(テーブル私)。1つのタブレット日刊新聞のProtandimの1ヶ月供給品のためのコストは、約50ドル(27)である。

Conclusions 結論

Protandim appears reasonably safe and inexpensive, has a promising mechanism by which it could help ALS, and there is a patient with a validated ALS diagnosis whose ALSFRS-R score improved on it. There are significant problems with the data described, including small study sample sizes, failure to demonstrate that Protandim increases Nrf2 in humans, failure to establish an optimal dose, and potential conflicts of interest among several of the key individuals involved. Nonetheless, in our opinion, further study of Protandim in ALS appears warranted.

Protandim は適度に安全であるようで、安価である。それがALSを助けることができた約束しているメカニズムを持ち、ALSFRS-Rスコアによってそれを改善した確認済みのALS診断を持つ患者がいる。小さい研究サンプルサイズを含み、説明されたデータについての重要な問題がある。Protandim が、人、最適な一服を設立することの失敗、および巻き込まれたキー個人のいくつかの間の潜在的な利害対立のNrf2を増大させるのを証明することの失敗。それにもかかわらず、私達の意見には、ALSのProtandimのより一層の研究が保証されるようである。

Declaration of interest

ALSUntangled is sponsored by the ALS Association and the Motor Neurone Disease Association.

国際研究コミュニティ。米ノースカロライナ州のデューク大学病院 ALS クリニックによって主催
ALS 協会とモーターニューロン病気協会により後援される。

References

- 1. <http://www.alsuntangled.com/open.php>. Accessed June 1, 2015.
- 2. Nelson S, Bose S, Grunwald G, Myhill P, McCord J. The induction of superoxide dismutase and catalase in vivo: a fundamentally new approach to antioxidant therapy. *Free Radical Biology & Medicine*. 2006;40:341–347. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 3. Velmurugan K, Alam J, McCord J, Pugazhenti S. Synergic induction of heme oxygenase-1 by they antioxidant supplement Protandim. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46:430–40. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 4. Gao B, Doan A, Hybertson B. The clinical potential of influencing Nrf2 signaling in degenerative and immunological disorders. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2014;6:19–34.
- 5. Barber S, Shaw P. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radical Biology & Medicine*. 2010;48:629–41. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 6. Sarlette A, Krampfl K, Grothe C, Neurhoff N, Dengler R, Petri S. Nuclear erythroid 2-related factor 2-anti-oxidative response element signaling pathway in motor cortex and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropath and Exp Neurol*. 2008;67:1055–62. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 7. Bergstrom P, von Otter M, Nilsson A, Nilsson M, Andersen P, Hammersten O, Zetterberg H. Association of NFE2L2 and KEAP1 haplotypes with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15:130–7. [[Taylor & Francis Online](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 8. Donovan E, McCord JM, Reuland DJ, Miller BF, Hamilton KL. Phytochemical activation of Nrf2 protects human coronary endothelial cells against an oxidative challenge. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:132931. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)]
- 9. Jimenez-Osorio A, Picazo A, Gonzalez-Reyes S, Barrera-Oviedo D, Rodriguez-Arellano M, Pedraza-Chaverri J. Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients. *Int J Mol Sci*. 2014;15:20290–305. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 10. <http://globenewswire.com/news-release/2013/06/25/556132/10037495/en/Dr-Joe-McCord-LifeVantage-Corporation-s-First-Chief-Science-Officer-Retires-From-Company.html>. Accessed August 8, 2015.
- 11. Neymotin A, Calingsan N, Willie E, Naseri M, Petri S, Damiano M, et al. Neuroprotective effect of Nrf2/ARE activators, CDO ethylamide and CDDO trifluoroethylamide, in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51:88–96. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 12. Guo Y, Zhang K, Wang Q, Li Z, Yin Y, Xu Q, et al. Neuroprotective effects of diallyl trisulfide in SOD1-G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*. 2011;1374:110–15. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 13. Tanaka K, Kanno T, Yamgisawa Y, Yasutake K, Inoue S, Hirayama N, Ikeda JE. A novel acylaminoimidazole derivative, WN1316, alleviates disease progression via suppression of glial inflammation in ALS mouse model. *PLoS One*. 2014;31:e9.

- 14. Guo Y, Zhang Y, Wen D, Duan Wm An T, Shi P, Want J, et al. The modest impact of transcription factor Nrf2 on the course of disease in an ALS animal model. *Laboratory Investigation*. 2013;93:825–33. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 15. Vargas M, Johnson D, Sirkis D, Messing A, Johnson J. Nrf2 activation in astrocytes protects against neurodegeneration in mouse models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2008;28:13574–81. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 16. Vargas MR, Burton NC, Kutzke J, Gan L, Johnson D, Schafer M, et al. Absence of Nrf2 or its selective overexpression in neurons and muscle does not affect survival in ALS-lined mutant hSOD1 mouse models. *PLoS One*. 2013;8:e56625. [[CrossRef](#)],[[PubMed](#)]
- 17. Ludolph A, Bendotti C, Blaugrund E, Chio A, Greensmith L, Loeffler J, et al. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: a consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:38–45. [[Taylor & Francis Online](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 18. <https://www.patientslikeme.com/als/patients/treatment/722-protandim-side-effects-and-efficacy#overview>. Accessed August 6, 2015.
- 19. <https://alsliving.wordpress.com>. Accessed July 6, 2015.
- 20. Emails between Steven Bishop and ALSUntangled, July and August 2015.
- 21. Belsh J. ALS diagnostic criteria of El Escorial revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;(Suppl 1):S57–60. [[PubMed](#)]
- 22. <http://www.docmarvin.com/dr-marvin-bio/>. Accessed August 6, 2015.
- 23. Telephone call between Norman Marvin and ALSUntangled, August 5, 2015.
- 24. <http://www.protandimscams.com/steven-and-jennifer-bishop-make-illegal-medical-claims-about-protandim-and-als/>. Accessed August 6, 2015.
- 25. Tsai C, Ho H, Yen D, Wang V, Lin K, Liao K, et al. Reversible motor neuron disease. *Eur Neurol*. 1993;33:387–9. [[CrossRef](#)],[[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 26. Tucker T, Layzer R, Miller R, Chad D. Subacute reversible motor neuron disease. *Neurology*. 1991;41:1541–4. [[CrossRef](#)],[[PubMed](#)], [[Web of Science](#) ®]
- 27. <https://www.lifevantage.com/company/>. Accessed August 6, 2015.
- 28. Burnham E, McCord J, Swapan B, Brown L, House R, Moss M, et al. Protandim does not influence alveolar epithelial permeability or intrapulmonary oxidative stress in human subjects with alcohol use disorders. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012;302:L688–99. [[CrossRef](#)], [[PubMed](#)]
- 29. Bunton-Stasyshyn R, Sacon R, Fratta P, Fisher E. SOD1 function and its implications for amyotrophic lateral sclerosis pathology. *Neuroscientist*. 2014; Dec 9: Epub ahead of print. [[PubMed](#)]

興味の宣言

ALSUntangled し、ALS 協会とモーターニューロン病気協会により後援される。

参照

1. <http://www.alsuntangled.com/open.php>。アクセスされた 2015 年 6 月 1 日。
- 2.ネルソン S、ボース S、グリュンワルド G、Myhill P、超酸化ジスムターゼの McCord J.誘導および生体内のカタラーゼ: 酸化防止剤療法への根本的に新しいアプローチ。自由な根本的な生物学&医学。2006; 40:341 – 7。 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Web 科学 R の](#)]
- 3.Velmurugan K, Alam J, McCord J, Pugazhenth S. 過ぎるヘムオキシゲナーゼ 1 の共同誘導 それら酸化防止剤補足 Protandim 。自由な根本的な生物学と医学。2009; 46:430 – 40。 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Web 科学 R の](#)]

4. Gao B、ドアン A、墮落しやすいおよび免疫学の不法行為において信号で伝えている影響 Nrf2 の Hybertson B. 臨床の可能性。臨床の薬学: 進歩とアプリケーション。2014; 6 時 19 分—34。
5. S をショー P. 酸化であること ALS のストレス で散髪しなさい: モーターニューロン損傷および治療できる目標のキー役割。自由な根本的な生物学&医学。2010; 48:629—41。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
6. Sarlette A、Krampfl K、グローテ C、Neurhoff N、ペトリ S. 核である 筋萎縮性側索硬化症においてモーター外皮の小道と脊髄を信号で伝えている赤血球の 2 関連のファクター反 2 酸化の反応要素 Dengler R。J 神経症患者と exp Neuro l。2008; 67:1055—62。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
7. ベルイストローム P、フォンオッター M、ニルソン A、ニルソン M、アンデルセン P、Hammersten O、筋萎縮性側索硬化症を持つ NFE2L2 と KEAP1 ハプロタイプのゼッターバーグ H. 協会。Amyotroph 側部 Scler 前頭側頭骨の Degener。2014; 15:130—7。[テラー&フランシスオンライン]、[科学 R の Web]
8. ドノバン E、McCord JM、Reuland DJ、ミラー BF、ハミルトン KL。Nrf2 の植物化学物質活性化は酸化の挑戦から、人冠状内皮セルを保護する。Oxid メッドセル Longev。2012; 2012:132931。[CrossRef] [PubMed]
9. Jiminez-Osorio A、Picazo A、ゴンザレスライエ S 闘牛場の危険防止壁オビエド D ロドリゲスアレジャーノ M Pedraza-Chaverri J. Nrf2、および糖尿病前症のおよび糖尿病の患者の酸化還元ステータス。Int J モル Sci。2014; 15:20290—305。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
10.
<http://globenewswire.com/news-release/2013/06/25/556132/10037495/en/Dr-Joe-McCord-LifeVantage-企業-s-初主要科学役員退職会社から.html>。アクセスされた 2015 年 8 月 8 日。
11. Neymotin A、Calingsan N、ウィリー E、Naseri M、ペトリ S、筋萎縮性側索硬化症のマウスモデルの Nrf2/ARE 活性化剤、CDO エチル
- ・ 12. Guo Y、Zhang K、ワン Q、リー Z、Yin Y、筋萎縮性側索硬化症の SOD1-G93A 遺伝子移植マウスモデルのジアリル三硫化物のスー Q 神経保護効果など。脳物件。2011; 1374:110—15。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
 - ・ 13. 田中 K、カンノ T、Yamgisawa Y、ヤスタケ K、イノウエ S、ヒラヤマ N、イケダ JE。斬新な acylaminoimidazole デリバティブ(WN1316)は、ALS マウスモデルでのグリアの点火の抑圧を経た病気前進を緩和する。PLoS 1。2014; 31:e9。
 - ・ 14. Guo Y、Zhang Y、ウエン D、Duan Wm T(シャイ P)は、J などを望んでいる ALS 動物性モデルの病気のコースの転写調節因子 Nrf2 の謙虚なインパクト。研究所調査。2013; 93:825—33。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
 - ・ 15. ヴァルガス M、ジョンソン D、Sirkis D、乱雑にする A、星状細胞での活性化が家族の筋萎縮性側索硬化症のマウスモデルの神経変性から保護するジョンソン J. Nrf2。J Neurosci。2008; 28:13574—81。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
 - ・ 16. ヴァルガス MR、バートン NC、Kutzke J、ガン L、ジョンソン D、Nrf2 のシェーファー M 不在、またはニューロンと筋肉のその選択的な過剰発現は、ALS-線を描かれた突然変異体 hSOD1 マウスモデルの生き残りに影響しない。PLoS 1。2013; 8:e56625。[CrossRef] [PubMed]
 - ・ 17. Ludolph A、Bendotti C、Blaugrund E、チオウ A、Greensmith L、レフラー J、およびその他。前臨床の動物のためのガイドラインは ALS/MND において研究する: 合意ミーティング。Amyotroph 側部 Scler。2010; 11 時 38 分—45。[テラー&フランシスオンライン]が[PubMed すること]、[科学 R の Web]
 - ・ 18.
<https://www.patientslikeme.com/als/patients/treatment/722-protandim-side-effects-and-efficacy#overview>。アクセスされた 2015 年 8 月 6 日。

- ・ 19. <https://alsliving.wordpress.com>。アクセスされた 2015 年 7 月 6 日。
- ・ 20. E メール スティーブンビショップおよび ALSUntangled、7 月および 2015 年 8 月 。
- ・ 21. 再び訪れられたエルエスコリアル Belsh J. ALS 診断標準: それらは研究者だけでなく臨床医のニーズを満たしているか? Amyotroph 側部 Scler 他のモーターニューロン Disord。2000; (Suppl 1) : S57-60。[PubMed]
- ・ 22. <http://www.docmarvin.com/dr-marvin-bio/>。アクセスされた 2015 年 8 月 6 日。
- ・ 23. N.orman マービンと ALSUntangled、2015 年 8 月 5 日の間の電話。
- ・ 24. <http://www.protandimscams.com/steven-and-jennifer-bishop-制作不法医学 protandim について主張および-als/>。アクセスされた 2015 年 8 月 6 日。
- ・ 25. ツアイ C、Ho H、円 D、ワン V、リン K、リヤオ K リバーシブルコートモーターニューロン病◆
- 26. タッカー T、レイザー R、チャド D. 少しとがった リバーシブルのモーターニューロン病気 ミラー R。神経学。1991; 41:1541-4。[CrossRef] [PubMed][Web 科学 R の]
- 27. <https://www.lifevantage.com/company/>。アクセスされた 2015 年 8 月 6 日。
- 28. バーナム E、McCord J、Swapan B、茶色の L、家 R、苔など M Protandim は、アルコール使用不法行為を持つ人の主題の胞状の上皮透過性または肺内の酸化のストレスに影響しない。生理学肺細胞および分子生理学のアメリカのジャーナル。2012; 302:L688-99。[CrossRef] [PubMed]
- 29. バントン-Stasyshyn R Sacon R、Fratta P、フィッシャー E. SOD1 機能、および筋萎縮性側索硬化症病理のためのその意味。神経科医。2014; 12 月 9 日:印刷の前の Epub。[PubMed]