

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14971

研究課題名(和文)脂溶性EGCg誘導体を利用した脳内カテキン受容体・結合タンパク質の同定と解析

研究課題名(英文)Identification and functional analysis of brain catechin-binding proteins using aliphatic catechin derivatives

研究代表者

岩田 修永 (IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：70246213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：先行研究で、アルキル鎖の導入で脂溶性を付与したカテキン誘導体が、アルツハイマー病の原因物質アミロイドペプチド(A β)の主要分解酵素であるネプリライシンやA β 産生を抑制するセクレターゼ、さらにA β 産生酵素セクレターゼの遺伝子発現をそれぞれ上方・下方調節する能力があることを見出した。本研究では、これらの発現制御に関わるカテキン結合タンパク質をカテキン結合ヒースによる精製とLC/MSMS法を用いて二種類同定した。これらのカテキン結合タンパク質過剰発現細胞では、mock細胞に比較して脂溶性カテキン誘導体処理によるネプリライシン活性増強効果がさらに増大し、セクレターゼ活性の減弱を引き起こした。

研究成果の概要(英文)：I previously found that aliphatic catechin derivatives introduced an alkyl group not only upregulated major A β -degrading enzyme neprilysin and β -secretase that cleaves amyloid precursor protein not to generate A β , but also downregulated β -secretase via gene expression. In this study, to understand catechin-mediated regulatory mechanism of these gene expressions, I screened catechin-binding proteins for membrane or cytosolic proteins derived from neuronal cells or mouse brains using catechin-coupled magnetic beads and LC/MSMS method, and identified two candidate proteins; one is a secretory vesicle-related protein, and the other is gene expression-related protein. When the neuronal cells overexpressing the candidate protein A or B were treated with aliphatic catechin derivatives, neprilysin activity was more strongly increased than that in mock cells treated with aliphatic catechins, as well β -secretase activity was more prominently suppressed in cells overexpressing the protein A.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド ペプチド ネプリライシン セクレターゼ セクレターゼ カテキン 結合タンパク質

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)は老年期認知症の主要因であり、臨床症状が現れるまでには細胞外Aの蓄積、細胞内タウの凝集・蓄積、神経変性・神経細胞死という病理カスケードを辿る(アミロイド仮説)。根本的治療のためには、このカスケードの上流に位置するアミロイドペプチド(A β)を低下させることが必要であり、現在A β 産生阻害、凝集抑制、凝集沈着物の除去を作用点として、抗A β 薬開発の競争研究が世界規模で進められている。AD治療薬については、アリセプトなどの幾つかの薬剤が存在するものの、いずれも病状を緩和するのみであり、根本的治療薬にはなっていない。根本的治療薬の創薬ではA β 産生系に関わる、またはセクレターゼを標的とする阻害剤の開発が先行し複数の薬剤について臨床試験が行われたが、副作用の問題などで次々と開発中止になっている。申請者は脳内A β がネプリライシンと呼ばれるペプチダーゼによって分解されることを明らかにしており(Iwata et al., Nat Med (2000)[被引用回数 659回]; Iwata et al., Science (2001)[被引用回数 743回])、ネプリライシン活性増強はAD創薬の新たな作用点になる(図1)。一方、セクレターゼは前駆体タンパク質APPの代謝に関与しA β の配列内部で切断することでA β 産生を抑制する(図1)。これまで、申請者は天然化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、ネプリライシン、セクレターゼまたはこれらの両方の活性を増強するカテキン類を見出し、アルキル鎖を結合して脂溶性を付加したカテキン類が活性をさらに増強することを明らかにしている(図2)。

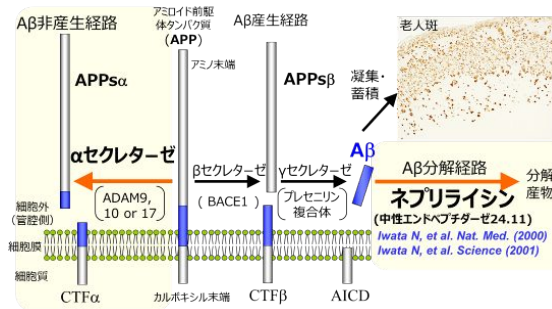


図1. A β 産生と分解経路

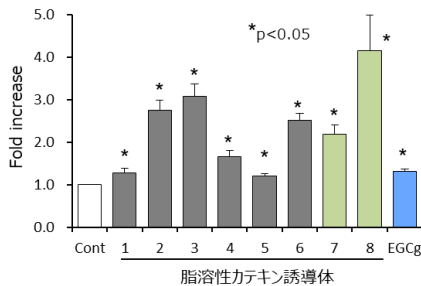


図2. ネプリライシン活性の増強作用

カテキンがADを含む様々な病態を改善するというアイデアは以前から知られているが、薬物動態を考えた場合、その脂溶性の低さから生体内利用率(腸管での吸収効率や脳内移行性)が悪く、モデルマウスを用いた*in vivo*での効果

は必ずしも良くない。また、カテキンによるネプリライシンの活性増強作用についてはほとんど報告されていない。申請者の研究で、代表的なカテキンである(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCg)はネプリライシン活性を1.4倍増強したが、独自に合成した脂溶性カテキン誘導体は3倍近く増強することが判った(図2)。また、セクレターゼの活性増強など、複数の作用点を同時に制御する誘導体も見出している(表1)。カテキンにアルキル基を付与し脂溶性にすることで生体内利用率を高める試みは他の研究グループによっても進められているが、EGCgのB環、C環、G環はインタクトなままで(この領域が生物活性に重要と考えられる)、かつ水酸基を介したエステル化を行わずに、A環に直接アルキル基を導入しているのは申請者のグループのみであり、オリジナリティーは高い。また、これまでネプリライシン及びセクレターゼ活性の増強作用に対して78種類のポリフェノール類をスクリーニングした結果、i) EGCgの構造(図3)を基本とした場合、B環とC環の構造は必須である、ii) G環(galloyl基)はあった方が良い、iii) A環の二つの水酸基は活性発現に必須ではない、iv) C環の4位にカルボニル基があっても良い、v) アルキル鎖の付加は活性を強く増強することから、磁気ビーズへのカップリングはA環が望ましいと考えた。

表1 脂溶性カテキン誘導体によるネプリライシンおよびセクレターゼ活性増強作用

	NEP act	APPs α	APPs β	α/β
誘導体 6	↑↑↑	→	→	→
誘導体 4	↑↑	↑↑	→	↑↑
誘導体 2	↑↑↑	↑	↓	↑↑
誘導体 3	↑↑↑	↑	↑	→
誘導体 1	↑	→	↑	↓
EGCg	↑	→	↑	↓
誘導体 5	→	→	→	→

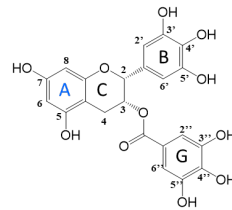


図3. 茶カテキン(-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCg)の構造

2. 研究の目的

カテキン固定化磁気ビーズを用いて、細胞またはマウス脳抽出液からカテキンに結合するタンパク質を精製し、LC/MSMS解析により脳内カテキン受容体・結合タンパク質を同定する。さらに、これらの結合候補タンパク質がネプリライシンやセクレターゼ、セクレターゼの発現誘導または抑制に実際に関わるかを、結合候補タンパク質の過剰発現またはノックダウン細胞を用いて実証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) アルキル鎖付加カテキンの磁気ビーズへのカップリング

カテキンビーズを作製するため、炭素15個か

らなるスペーサーを付加したカテキン誘導体 7a, 7b と 8 を合成した。誘導体 7a と 7b はアイソマーであり、HPLC にて分離が困難であったため、混合物(図 2)として使用する。誘導体 8(図 2)は誘導体 7a と 7b の合成中に生成した副産物であり、炭素 15 個から成るカルボン酸が二ヶ所に結合した誘導体である。ここではエステル結合を行っているが、これらの化合物がネプリライシン活性を 2 倍以上増強することも確認している。これらの化合物に加えて、C15 スペーサー (15-ヒドロキシペンタデカン酸) をネガティブコントロールとして (磁気ビーズとこのスペーサー部位に非特異的に結合するタンパク分子を排除するため) 使用する。カップリング反応は、これら 3 種の化合物に対して、磁気ビーズとしてアミノ基を活性基に持つ Dynabeads M 270 Amine (14307D, ThermoFisher Scientific) と FG ビーズ NH₂ (TAS8848N1130, Tamagawa-seiki) と、カップリング試薬 (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-ヒドロキシルホスホスクシンイミド) を用いて行った。

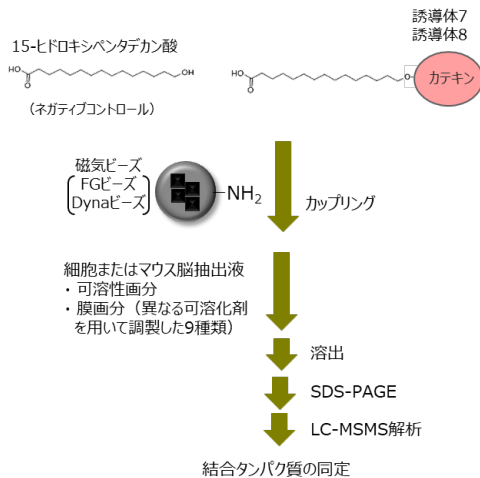


図 4. カテキン結合タンパク質の精製と同定の流れ

(2) 細胞培養

H4 BH-1 細胞またはスウェーデン変異型 APP を安定的に発現する H4 1-NL 細胞 (APP^{sw}-H4 細胞) を、37 °C、5% CO₂ 濃度において 10% 非動化処理済みウシ胎児血清 (FBS)、100 U/mL penicillin + 100 µg/mL streptomycin (Nacalai Tesque)、150 µg/mL hygromycin B (Wako Pure Chemical Industries) を添加したダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM; Nacalai Tesque) で培養した。

(3) 細胞抽出液の作製

カテキン固定化磁気ビーズ反応させる細胞抽出液は、以下のように調製した。H4 BH-1 細胞 10 cm デッシュ 10 枚分を 15 mL チューブ 1 本に回収し、使用するまで -80 °C で保存した。15 mL チューブ 8 本分の細胞を Homogenization buffer 中で解凍し、デジタル攪拌機 (RW 20, IKA) で制御した 1 mL ポッター型ホモジナイザーを用いて最大回転数、20 stroke でホモジナイズし、低速遠心 (7,290 rpm/ 10 min/ 4 °C) した。遠心後の上清を Optima TLX Ultracentrifuge と TLA110 ローター (Beckman) を用いて超遠心 (70,000 rpm/ 29 min/ 4 °C) した。得られた上清

を細胞質画分とした。沈殿は Homogenization buffer で洗浄した後、再び超遠心分離 (70,000 rpm/ 29 min/ 4 °C) した。得られた沈殿に各種可溶化剤 (表 2) を加え、ペレットミキサーで沈殿の塊をほぐした後氷上で 90 分間静置した。その後超遠心 (70,000 rpm/ 29 min/ 4 °C) し得られた上清を可溶性細胞膜画分とした。

マウス脳抽出液は、10-16 週齢の雄性 C57BL6 マウスを麻酔下冷却した PBS で脱血還流した後摘出した大脳皮質を用いて、上記同様に調製した。

表 2. 用いた可溶化剤

	可溶化剤	最終濃度
1	n-Heptyl-β-D-thioglucoiside	2%
2	MEGA-8	4%
3	MEGA-9	4%
4	Brij35	0.5%
5	NP-40	0.5%
6	Triton X-100	1%

(4) カテキン結合タンパク質の精製

カテキン固定化磁気ビーズと神経系培養細胞またはマウス脳抽出液 (膜画分、細胞質画分) を調製を o/n でインキュベートし、ビーズを洗浄後 NaCl の塩濃度勾配 (0.3, 0.6, 1M) と low pH (Glycine-HCl) にてビーズから溶出させ、カテキン結合分子を精製した。

(5) カテキン結合タンパク質の同定

ビーズから溶出したタンパク質を SDS-PAGE で分離後、タンパクバンドを切り出し、アルキル化後トリプシン消化を行った。ペプチド消化物をゲルから抽出して LC/MS/MS 法によってフラグメントを同定した。別の方法としては、溶出したタンパク質溶液を直接トリプシン消化し、そのまま LC/MS/MS 解析を行った。得られたデータを MASCOT 解析し、タンパク質を同定した。

(6) 候補遺伝子の発現プラスミドの構築

候補遺伝子の cDNA は、理研 BRC より入手した。これらの cDNA を Target タグ配列 ((YPGQ)₃V) を組み込んだ pEBMulti の制限酵素部位に PCR で増幅した候補遺伝子を挿入し、発現プラスミドを構築した。

(7) カテキン結合タンパク質過剰発現細胞の作製

H4 1-NL 細胞を宿主細胞として上記遺伝子を組み込んだ pEBMulti プラスミドを X-tream GENE HP DNA transfection reagent (Roche) を用いて導入した。安定発現細胞の作製には、最終濃度 1 µg/mL になるように G418 (Nacalai Tesque) を遺伝子導入した細胞の培地に加え、ゲノムに目的遺伝子の cDNA がインテグレーションされた細胞のセレクションを行った。対照群として、同様の操作を行い、ベクターのみを導入した細胞 (mock) を作製した。

(8) カテキン処理と培養上清と細胞抽出液の調製

遺伝子 A または遺伝子 B 過剰発現 APP^{sw}-H4 細胞を 1.2 × 10⁵ cells/1.5 mL の密度で播種し 24 時間培養した。培養上清を 10 µM

のカテキン類を含む血清使用量低減培地 Opti-MEM® I Reduced Serum Medium (31985070, Life Tech.) 1 mL に交換し、さらに 48 時間培養した。培養上清を回収し、4,000 × g / 4 / 10 min で遠心し死細胞を除き、培養上清サンプルとした。細胞は氷冷した PBS で洗浄し、セルスクレーパーで 1.5 mL チューブに回収した。その後、4,000 × g / 4 / 10 min で遠心した沈殿に 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、1% Triton X-100, protease inhibitor cocktail Complete® plus EDTA (Roche) を加え、ペレットミキサーで細胞をほぐし、氷上で 60 分間静置した。その後、15,000 × g / 4 / 30 min で遠心して、上清を細胞溶解サンプルとした。タンパク質の濃度はウシ血清アルブミン (BSA) を標準物質として BCA Assay Kit (Takara Bio) を用いて定量した。

(9) ネプリライシン活性の測定

細胞溶解サンプルに含まれるエンドペプチダーゼ活性は人工蛍光基質 succinyl-Ala-Ala-Phe-MCA (Bachem AG) を用いて測定し、ネプリライシン依存的中性エンドペプチダーゼ活性は、特異的阻害剤である thiorphan (Sigma-Aldrich Co.) による活性の低下に基づいて決定した。

(10) セクレターゼと セクレターゼ活性の測定

培養上清に分泌される APPs および APPs を WB にて定量的に解析することで、セクレターゼと セクレターゼ活性とした。APPs 及び APPs の特異的抗体はそれぞれの C 末端側のアミノ酸配列とハプテン抗原の融合物をウサギに免疫し精製したものをを使用した (Yahata et al PLoS One. 2011;6(9):e25788)。

4. 研究成果

(1) カテキン結合タンパク質の精製と同定

研究の方法で記載した通り、炭素 15 個からなるスパーサー (15-ヒドロキシペンタデカン酸: ネガティブコントロール) と化学合成したカテキン誘導体 7a, 7b の混合物、誘導体 8 のカルボキシル基と二種類の磁気ビーズ (Dynabeads M 270 Amine, FG ビーズ NH₂) のアミノ基を脱水縮合することでカップリングさせた。

神経系細胞またはマウス脳から膜画分と細胞質画分を調製し、これらのカテキン磁気ビーズと反応させ、塩濃度勾配で溶出させたサンプルを SDS-PAGE または質量分析法により解析した。実際には、細胞質画分と各種界面活性剤 (表 2) で可溶化した膜画分と反応させているが、ここでは代表例として、カテキン磁気ビーズに結合した Triton X-100 で可溶化した膜画分のタンパク質の結果を示す (図 5)。ネガティブコントロール用磁気ビーズ(#1)には結合せず、二種類のカテキン磁気ビーズ(#2, #3)の両方に、さらに二種類の磁気ビーズ (FG ビーズと Dyna ビーズ) を用いても同様に両者のカテキンに結合する複数のタンパク質を同定した。複数回行った実験で再現性が得られた分子の中から、シナプス関連タンパク質 A (遺伝子 A) と遺伝子発現関連タンパク質 B (遺伝子 B) に着目し、そのタンパク質をコードする遺伝子の過剰発現系やノックダウンした細胞

を作製し解析を進めることにした。

一方、カテキンビーズから溶出したサンプルを直接 LC/MSMS 解析する方法では、株化細胞の細胞質画分、Triton X-100 または Brij35 可溶化膜画分を二回解析したところ、定量的にカテキン磁気ビーズ/ネガティブコントロール用磁気ビーズの比が 100 以上としても、細胞質画分では 75 分子、膜画分からは 184 分子が同定された。その中で、遺伝子 A 同様にシナプスに関連する分子は 6 種類、遺伝子 A 同様に遺伝子発現に関連する分子は 10 種類、膜関連タンパク質は 8 種類あった。現在、遺伝子 A と B との関連からこれらの分子の解析を進める計画である。

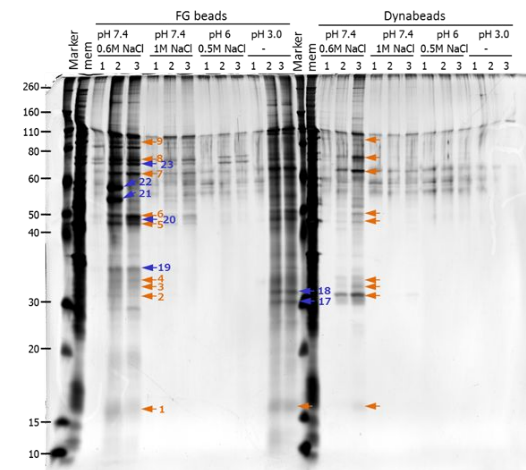


図 5. カテキン磁気ビーズで精製したサンプルの SDS-PAGE 後の銀染色

カテキンまたはコントロールのビーズから神経系細胞の膜画分の結合タンパク質を塩濃度、pH 勾配で溶出し、精製した。#1 はネガティブコントロール用磁気ビーズ、#2, #3 は誘導体 8 と 7 を各々カップリングさせたカテキン磁気ビーズであり、同様な操作を二種類の磁気ビーズ (FG ビーズと Dyna ビーズ) を用いて行った。ほとんどの結合タンパク質が 0.6 M NaCl (pH7.4) で溶出した。

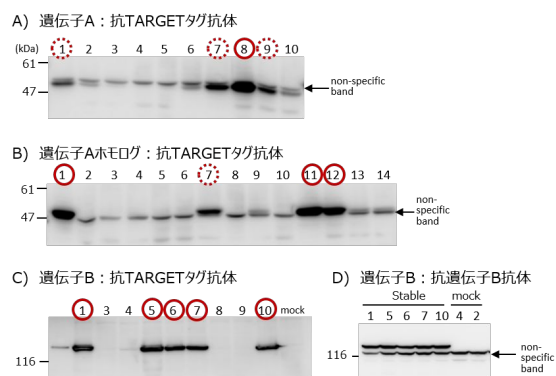


図 6. 遺伝子 A、遺伝子 A ホモログ、遺伝子 B 過剰発現細胞の作製と当該タンパク質の発現解析

各遺伝子の cDNA を細胞に導入し、過剰発現 APPSW-H4 細胞を作製した。各クローンから細胞抽出液を調製し、WB にて発現解析を行った。A) 遺伝子 A の発現レベルを付与した Target タグに対する抗体で検出した。クローン #7, #8 の細胞で高発現しているのが分かる。同様に、B) では遺伝子 A ホモログタンパク質の発現を解析した。クローン #1, #11, #12 の細胞で高発現が確認された。C) と D) では、遺伝子 B の発現レベルが、抗 Target タグ抗体と抗遺伝子 B 抗体で確認された。赤丸を付与したクローンが高発現細胞である。

(2) 遺伝子 A、遺伝子 A ホモログおよび遺伝子 B 過剰発現細胞の作製

遺伝子 A および遺伝子 B を神経系培養細胞に遺伝子導入し、過剰発現細胞を作製した。また、遺伝子 A にはホモログタンパク質が存在するため、ネガティブコントロール用に同様に過剰発現細胞を作製した。各々の過剰発現細胞のクローン間で発現レベルを WB にて解析した結果を図 6 に示す。いずれの場合にも、少なくとも 3 つの高発現するクローンを得ることに成功した。

(3) 遺伝子 A 過剰発現細胞におけるネプリライシン活性の変化

6 穴プレートに遺伝子 A 過剰発現 APPsw-H4 細胞を 1.2×10^5 cells/1.5 mL の密度で播種し 24 時間培養後カテキン処理を行い、さらに 48 時間培養後細胞を回収した。細胞溶解液中のネプリライシン活性を測定したところ、誘導体-11、-16、-18、EGCg 添加群において、ネプリライシン活性の増強効果が mock 細胞に比較して遺伝子 A 過剰発現によりさらに強まることが分かった (図 7 左)。

同様に、カテキン結合タンパク質の第二の候補となった遺伝子 B についても過剰発現細胞で解析を行った。細胞溶解液中のネプリライシン活性を測定したところ、誘導体-18、-19 添加群において、ネプリライシン活性の増強効果が遺伝子 B 過剰発現によりさらに強まった (図 7 右)。興味深いことに、遺伝子 A と異なり、遺伝子 B では EGCg の効果の増強は観察されなかった。従って、これらの二つの遺伝子産物であるタンパク質 A と B のネプリライシン活性増強メカニズムは異なる経路を介すると考えられる。

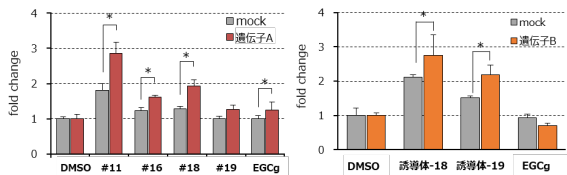


図 7. カテキン結合タンパク質 A またはタンパク質 B 過剰発現細胞におけるカテキン誘導体によるネプリライシン活性増強効果

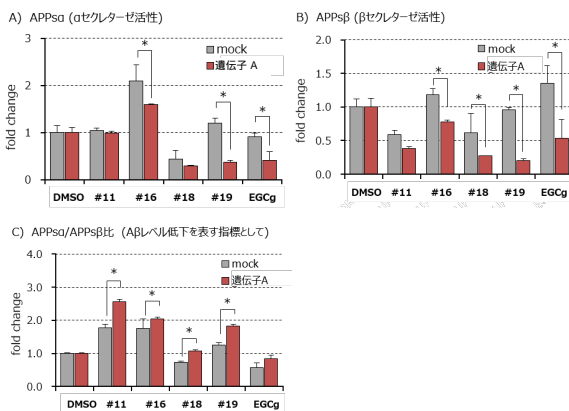


図 8. カテキン結合タンパク質 A 過剰発現細胞における脂溶性カテキン誘導体による および セクレターゼ活性増強効果

(4) 遺伝子 A 過剰発現細胞における および セクレターゼ活性の変化

次に、ネプリライシン同様、 および セクレターゼ活性変化に対する遺伝子 A 過剰発現の効果について検討した (図 8)。遺伝子 A 過剰発現細胞にカテキン誘導体を添加し、48 時間培養後の培養上清に分泌される APP 代謝物 APPs と APPsβ の量を WB で解析することで、 および セクレターゼ活性値とした。また、培地に分泌される A 量の変化の指標として、APPs / APPsβ 産生比を算出した。この比率が大きくなるほど、A 産生は効率よく低下する。

遺伝子 A 過剰発現による および セクレターゼ活性に対する影響は、カテキン誘導体の種類によって異なった (図 8A,B)。しかし、APPs / APPsβ 産生比を算出すると、全てのカテキン誘導体でこの比が上昇することから、遺伝子 A は相対的に セクレターゼ活性の抑制作用に貢献する度合いが大きいことが明らかになった (図 8C)。

(5) 考察

アルキル鎖の導入で脂溶性を付与したカテキン誘導体が、AD の一次原因分子 A の主要分解酵素であるネプリライシンや A 産生を抑制する セクレターゼの活性と A 産生に関わる セクレターゼの遺伝子発現をそれぞれ増強・抑制することで、A レベルを低下させる能力があることを見出した。本研究では、脳内カテキン結合タンパク質を同定し、これらの誘導メカニズムを明らかにすると共にこの結合タンパク質を介する創薬研究の基盤構築に資することを目的とした。幸いにも、本研究でこれらの酵素の活性・遺伝子発現に影響を与えるカテキン結合タンパク質の同定に成功した。

今後は、ここで得られた結果を確認するため、ノックダウン細胞を用いた解析を進めている必要がある。また、磁気ビーズによる共沈実験だけでなく、表面プラズモン共鳴を原理とする分子間相互作用解析装置を用いて脂溶性カテキン誘導体との結合親和性などを明らかにするとともに、その分子機構を *in vivo* も含めて明らかにすることにより、副作用が少なく安全性が担保される創薬を目指していく予定である。

一方、申請者が合成した脂溶性カテキン誘導体によるネプリライシン、セクレターゼおよび セクレターゼに対する作用は一様ではなく、またそれぞれの作用機序も複数存在すると推測される。より網羅的にカテキン結合タンパク質を解析する必要があるため、引き続きカテキン結合タンパク質の同定を進めていく。

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 2 件)

岩田 修永、堀 祐真、河野 佑紀. 孤発性アルツハイマー病アミロイド蓄積の原因に則した治療薬と診断用バイオマーカーの開発. 分子精神医学 17(2): 143-145 (2017) (査読・無し)

岩田修永. Alzheimer 病の根本的治療薬開発を目指したネプリライシン活性増強化合物の創製. 神経治療学 33(3): 425-427 (2016)
DOI: 10.15082/jsnt.33.3_425 (査読・無し)

[学会発表] (計15件)

岩田修永, 堀 祐真, 沖田 啓, 河野佑紀, 渡辺かおり, 地内友香, 高島志風, 川久保 昂, 藤本康平, 八田大典, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆. ネプリライシンの発現・活性増強によるアルツハイマー病の創薬. 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 2017 年 5 月 13 日・14 日, 宮日会館・宮崎大学清武キャンパス (宮崎県宮崎市)

岩田修永. アミロイド蓄積の異なる分子メカニズムに対応するアルツハイマー病の創薬と診断法開発の必要性. (招待講演) Center for Development of Advanced Medicine for Dementia セミナー, 2017 年 4 月 21 日, 国立長寿医療センター (愛知県大府市)

河野佑紀, 本多美佳子, 藤本康平, 堀 祐真, 八田大典, 渡辺かおり, 木下ももか, 浅井将, 城谷圭朗, 大山 要, 黒田直敬, 田中 隆, 岩田修永. カテキンによる セクレターゼ活性調節作用のメカニズムの解析. 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 25 日~27 日, 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス (宮城県仙台市)

岩田修永. アルツハイマー病の創薬研究の新機軸. (招待講演) 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016 年 8 月 26~28 日, 指宿ベイテラス (鹿児島県指宿市)

岩田修永, 堀 祐真, 木下ももか, 渡辺かおり, 八田大典, 河野佑紀, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆. A の産生阻害と分解促進を作用点とする薬剤の開発. (招待講演) 第 4 回日本アミロイドーシス研究会, 2016 年 8 月 19 日, KKR ホテル東京 (東京都千代田区)

Iwata N, Hori Y, Watanabe K, Kinoshita M, Kawano Y, Hatta D, Honda M, Asai M, Shirohani K, Ohyama K, Kuroda N, and Tanaka T. Disease-modifying therapy through enhancement of neuronal A β -degrading enzyme neprilysin activity for Alzheimer's disease. The 30th International College of Neuropsychopharmacology World Congress, July 3-5 2016, Seoul (Republic of Korea)

河野佑紀, 本多美佳子, 堀 祐真, 八田大典, 渡辺かおり, 木下ももか, 浅井 将, 城谷圭朗, 大山 要, 黒田直敬, 田中 隆, 岩田修永. 脂溶性カテキン誘導体によるネプリライシン活性増強メカニズムの解析. 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 2016 年 5 月 14~15 日, 鹿児島大学郡元キャンパス (鹿児島県鹿児島市)

岩田修永. アルツハイマー病の根本的治療薬開発を目指したネプリライシン活性増強化合物の創製. (招待講演) 第 33 回日本神経治療学会総会, 2015 年 11 月 26~28 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

岩田修永. 新しい作用点を有するアルツハイマー型認知症の根本的治療薬. BioJapan2015, 2015 年 10 月 14~16 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

本多美佳子, 河野佑紀, 堀 祐真, 渡辺かおり, 大山 要, 浅井 将, 城谷圭朗, 黒田直敬, 田中 隆, 岩田修永. ポリフェノール類によるネプリライシン及び セクレターゼ活性増強メカニズムの解析. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 2015 年 10 月 2~4 日, リンクステーション青森 (青森県青森市)

岩田修永. A β 分解系を作用点とするアルツハイマー病の創薬研究. 第 34 回日本認知症学会学術集会(シンポジウム), 2015 年 10 月 2~4 日, リンクステーション青森 (青森県青森市)

岩田修永. A β 分解系を作用点とするアルツハイマー病の創薬研究. 第 37 回日本生物学的精神医学会・第 45 回日本神経精神薬理学会合同年会(シンポジウム), 2015 年 9 月 24~26 日, タワーホール船堀 (東京都江戸川区)

岩田修永. アルツハイマー病の病態発現機序を基盤とした新薬開発の現状や新たな治療の試み. 医療薬学フォーラム 2015/ 第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2015 年 7 月 4~5 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

岩田修永, 門富竜之介, 青山知世, 渡辺かおり, 木下ももか, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆. アルツハイマー病 A β の産生と分解を同時に制御する化合物の創製. 平成 27 年度日本生化学会九州支部例会, 2015 年 5 月 16~17 日, 九州大学箱崎キャンパス (福岡県福岡市)

岩田修永. 新しい作用点を有するアルツハイマー型認知症の根本的治療薬. 第 14 回国際バイオテクノロジー展 BIO tech 2015 アカデミックフォーラム, 2015 年 5 月 15 日, 東京ビッグサイト (東京都江東区)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/biotech/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 修永 (IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科 (薬学系)
教授

研究者番号: 70246213