

平成 21 年 5 月 26 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2004～2008  
 課題番号：16083202  
 研究課題名（和文） リン酸化シグナル伝達の調節統合メカニズム  
 研究課題名（英文） Integrated Mechanism Regulating Phosphorylation- Dependent Signal Transduction  
 研究代表者  
 内田 隆史（UCHIDA TATAFUMI）  
 東北大学・大学院農学研究科・教授  
 研究者番号：80312239

## 研究成果の概要：

タンパク質のリン酸化は、細胞周期、細胞内シグナル伝達、微小管重合など多様な細胞機能に関与する。我々は、Pin1 が癌やアルツハイマー病に関わる機構の解明を継続して行うとともに、これら以外の加齢疾患の発症にも関わることを明らかにした。またリン酸化タンパク質の機能を制御する分子として Gas7 を発見し、Gas7 が、リン酸化タウを介して微小管重合を促進する、脳特異的タンパク質であること、また、アルツハイマー病で激減していることを明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	10,500,000	0	10,500,000
2005年度	15,300,000	0	15,300,000
2006年度	12,900,000	0	12,900,000
2007年度	12,900,000	0	12,900,000
2008年度	12,900,000	0	12,900,000
総計	64,500,000	0	64,500,000

研究分野：分子酵素学

科研費の分科・細目：

キーワード：Pin1、Gas7、微小管、アルツハイマー病、アミロイド、タウ、STAT、Notch1

## 1. 研究開始当初の背景

プロリン異性化酵素 Pin1 が細胞内の多様なリン酸化シグナル伝達に関わることを細胞、動物個体レベルで示しつつあり、疾患との関連、特に癌とアルツハイマー病との関連についての研究を進めつつあった。また、Pin1 はタンパク質リン酸化について統合して理解するカギになると予測した。また、Pin1 以外にもリン酸化シグナル伝達を制御する分子があると予測し Pin1 の WW ドメインと類似構造を有するタンパク質を探索していた。さらにこれらの知見を応用して、リン酸化分子の制御をすることで薬剤を開発することができないかという構想も持っていた。

## 2. 研究の目的

(1) プロリン異性化酵素 Pin1 が、癌や神経疾患に関係していることをリン酸化シグナルとの関係から明らかにすること。  
 (2) リン酸化タンパク質に結合しうる Pin1 様の WW ドメイン構造を有する分子を見出し、その生物機能を明らかにすること。  
 (3) 微小管の重合の制御や、微小管上のモータータンパク質の運動を制御する新規タンパク質を見出すこと。  
 以上の研究を通じて、リン酸化シグナル伝達の調節統合メカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) Pin1-KO マウス細胞の解析を行い、細胞の分化増殖に関与するリン酸化 c-myc の安定化への Pin1 の寄与について検討する。

(2) Pin1-KO マウス脳の解析を行い、アルツハイマー病の病理症状でもあるアミロイドの産生量を測定する。

(3) Pin1-KO マウスだけでなく、他の遺伝子欠損マウスと交配しその表現型から新たな Pin1 の機能を明らかにする。

(4) Pin1 のリン酸化結合部位と類似の配列を有するタンパク質を探索しリン酸化シグナルにかかわる分子を発見し、その機能を調べる。

#### 4. 研究成果

(1) Pin1 の機能として癌遺伝子タンパク質 c-myc の不安定化があることを見出した。Myc は iPS 細胞の分化にも使われる 4 種の遺伝子の一つであり、細胞内で重要な機能を持つ。Myc は、62 Ser、58Thr がリン酸化されると Pin1 が結合し、myc の構造を変えて脱リン酸化酵素 PP2A によって 62 Ser だ脱リン酸化される。この 68Thr のみがリン酸化された myc に Pin1 が作用してユビキチン化による分解を起こさせることを発見した。Myc タンパク質のリン酸化は Pin1 によって構造を変化するのに必要であり、myc の安定性が変化し、分化や増殖を適切に行うような量に調節されることに使われていると言える。本研究は米国の Yeh E、Means A らとの共同研究であり、高い impact のある研究になり、*Nature Cell Biology* 29 に掲載された。

(2) アルツハイマー病発症に関わる Aβ の前駆体であるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) に Pin1 結合モチーフであるリン酸化 Thr668-Pro が存在する。我々は、Pin1 がこの部位に結合して Aβ の産生に関わっているという仮説を立て証明した。Pin1 ノックアウトマウスの脳やマウス胎児より調製した線維芽細胞 (Pin1<sup>-/-</sup> MEF) を含む実験系を用いて、Pin1 がリン酸化 Thr668-Pro を介して Aβ 切断後の APP 産物である C99 に結合し、次の γ 切断すなわち Aβ 産生を促進することを明らかにした。さらに、リチウムのアミロイド産生抑制作用機構にも Pin1 が関与していることを示した。リチウムが Aβ 産生を抑制する AD の治療薬候補としてにわかにクローズアップされているが、そのメカニズムに関しては不明であった。我々が発見した Pin1 の新規機能は、リチウムによる Aβ 産生抑制の仕組みの解明に役立つ (*Biochem Biophys Res Commun* 286)。Pin1 がアミロイドプリカーサーからのアミロイドペプタ生成を制御していることを我々が最初に発見したことは、訂正が *Nature* に掲載されたことでもあきらかである。

(3) Pin1 がタウの脱リン酸化を促進することは、我々はすでに 2003 年に *Nature* で発表しているが、それをさらに詳しく検討した。確かに Pin1 がリン酸化タウに結合して、脱リン酸化酵素 PP2A によって脱リン酸化されやすい構造に変化させていることを示した (*J Biol Chem* 280)。

(4) Pin1 が notch1 シグナルに関与することを明らかにした。リン酸化された活性化型 notch1 (NIC) に Pin1 が結合して、プロテアソームでの分解を促進し、NIC の量を調節している。Pin1 が欠損すると NIC の分解が起こりにくくなり、胸腺内での NIC 濃度が上昇し、胸腺細胞の異常な増殖がおこって、胸腺が肥大化することを示した (*Oncogene* 17) (*Cell and Mol Life Sci.* 8)

(5) 細胞質タンパク質であるシグナル伝達性転写因子 (signal transducer and activator of transcription; STAT) ファミリーは、核内に移行して遺伝子発現を活性化する。我々は、Pin1 が転写因子 STAT3 の遺伝子転写活性を高めることを発見した。STAT3 は Tyr705 がチロシンキナーゼ JAK (Janus kinase) によりリン酸化されると、リン酸化された STAT3 は、自身の SH2 ドメインを介して STAT3 同士あるいは STAT1 との二量体を形成し、核内へ移行し、特異的 DNA 配列を認識して結合し、多くの遺伝子の転写を制御していることが知られている。我々は、STAT3 の C 末側に存在する Ser727 がリン酸化されるとそこに Pin1 が結合して Stat3 の DNA 結合能を向上させて転写活性を増加させることを示した (*Oncogene* 16)。

(6) 脊髄が損傷すると、oligodendrocyte は apoptosis をおこすが、これまでメカニズムは不明であった。我々は、JNK3 による Mc11 (myeloid cell leukemia sequence-1) の Ser121 リン酸化と、それによるリン酸化 Thr163 に結合していた Pin1 の Mc11 からの離脱が apoptosis シグナルを引き起こすことを見出した。この結果は JNK3<sup>-/-</sup>、および Pin1-KO マウスを使った実験で明らかになった (*J Neurosci* 15)。

(7) シグナル伝達のなかでも、TGFβ シグナルはこれまでに最もよく研究されてきたシグナルである。TGFβ シグナルは Smad をメディエーターとしているが、Smad の活性化はリン酸化によって制御されている。TGFβ が TGFβ リセプターに結合すると smad2, 3 がリン酸化されるが、このリン酸化 Smad2, 3 に Pin1 が結合し、分解を促進させる。したがって、Pin1 が高発現すると細胞の増殖が促進されることが予測される。これら一連の研究は

癌研生化学部との共同研究で行った。Smad2,3の分解に関わるユビキチンE3リガーゼ Smurf1,2によるSmad2,3のユビキチン化をPin1が制御しているのではないかと推察している。(J Biol Chem ④)

(8) 我々はPin1の多様な生物活性を人工的に制御したいと考えて天然物からの薬剤の発見を目指している。大きな問題の一つは、プロリン異性化酵素阻害剤の high throughput screeningが確立されていなかったことであるが、我々は、高感度 CCD カメラ FDSS-6000 (浜松ホトニクス社) を用い、阻害剤を high throughput screening 探索する方法を確立した(J Biomol Screen ③)。

さらに、

(9) 出芽酵母およびヒトのアクチン関連タンパク質がゲノム機能の制御や分裂期染色体の挙動に関与することを見出した。また、チューブリンによる分裂期染色体の整列に必要な Arp8 については、その機能がリン酸化などによる修飾によって調節を受けている可能性が示唆された。また、ゲノム安定性維持にエピジェネティック制御が関与する機構の一つとして、IN080 クロマチンリモデリング複合体が停止した複製フォークの進行再開に必要であることを明らかにした。

(Curret Biol ⑬)

(10) Pin1のWWドメインのホモログ蛋白質としてGas7を発見した。Gas7は微小管重合促進作用を有していたので、このメカニズムについて研究した。Gas7がリン酸化タウに結合して、シート構造を安定化し、チューブリンの重合を制御していることを、散乱光、暗視野顕微鏡観察、プルダウン、電子顕微鏡観察などのいくつかの方法で確認した。一方、タウを介さないで直接チューブリンに結合することも示した。後者の場合にはGas7はチューブリンの重合の制御は行わなかった。また、Gas7がタウによって安定化され、プロテアソームでの分解が抑制されることを細胞への遺伝子導入実験や、タウ KO マウス脳の解析で明らかにした(J Mol Biol revising中)。

(11) Gas7とアルツハイマー病との関係に関して研究を行った。さらに、微小管上を運動するモーター蛋白質の運動にGas7がどのような影響を与えるかについての基礎的な検討を開始した。微小管は神経細胞のシナプスへの小胞輸送のレールとなる細胞内器官であり、その伸張や安定性を制御している。Gas7が減少することとアルツハイマー病の発症とは関係している。実際にアルツハイマー病の患者ではGas7の量が激減していた(投稿中)。逆に言えば、Gas7はアルツハイマー

病の予防や治療に有用な分子である。生物学的機能を解析するにはノックアウトマウスを作成することが必要である。そのため、これらの研究は特定研究の班員である、樋口秀男博士、広瀬恵子博士らとの共同研究で行った。

[雑誌論文] (計32件)

- ① Tataru Y, Lin YC, Bamba Y, Mori T and Uchida T\* (2009) Dipentamethylene thiuram monosulfide is a novel inhibitor of Pin1, *Biochem Biophys Res Commun*, 384, 394-398. 査読有
- ② Yotsumoto K, Saito T, Asada A, Oikawa T, Kimura T, Uchida C, Ishiguro K, Uchida T, Hasegawa M and Hisanaga S (2009) Effect of Pin1 or microtubule binding on dephosphorylation of FTDP-17 mutant tau *J Biol Chem*, in press doi/10.1074/jbc.M109.003277 査読有
- ③ Mori T, Itami S, Yanagi T, Tataru Y, Takamiya M and Uchida T\* (2009) Use of a Real-time Fluorescence Monitoring System for High-Throughput Screening for Prolyl Isomerase Inhibitors. *J. Biomol Screen*, 14(4), 419-424. 査読有
- ④ Nakano A, Koinuma D, Miyazawa K, Uchida T, Saitoh M, Kawabata M, Hanai J, Akiyama H, Abe M, Miyazono K, Matsumoto T, Imamura T (2009) Pin1 downregulates TGF-beta signaling by inducing degradation of Smad proteins. *J Biol Chem*, 284, 6109-6115. 査読有
- ⑤ Kitayama K, Kamo M, Oma Y, Matsuda R, Uchida T, Ikura T, Tashiro S, Ohyama T, Winsor B, Harata M. (2009) The human actin-related protein hArp5: Nucleo-cytoplasmic shuttling and involvement in DNA repair. *Exp Cell Res*. 315(2):206-217 査読有
- ⑥ Tataru Y, Namba T, Yamagata, Y., Yoshida, T, Uchida, T. and Ichishima, E (2008) Acid activation of protyrosinase from *Aspergillus oryzae*: homo-tetrameric protyrosinase is converted to active dimers with an essential intersubunit disulfide bond at acididic pH. *Pigment Cell Melanoma Res*, 21, 89-96. 査読有
- ⑦ Tataru Y, Terakawa T, Yamagata, Y. and Uchida T\* (2008) *Pseudomonas fluorescens* proliferates in a mouse

- organ homogenate at low temperature. *Int J Mol Med*, 21, 621-626. 査読有
- ⑧ Takahashi K, Uchida C, Shin RW, Shimazaki K and Uchida T.\* (2008) Prolyl isomerase Pin1: New findings on post-translational modifications and physiological substrates in cancer, Alzheimer's disease and asthma, *Cell and Mol Life Sci*. 65, 359-375. 査読有
- ⑨ Takahashi K, Shimazaki K, Obama T, Kato R, Itabe H, Akiyama H, Uchida C, Shin RW, and Uchida T (2008) Onco-suppressor p53 protein prevents an Alzheimer disease mouse model, *Pin1*-null mouse from the increase of presenilin-1 in "New Frontiers in Lifestyle-Related Diseases" (Eds. Miyazaki, A and Imawari M) Springer Japan, Doi: 10.1007/978-4-431-76428-1 査読無
- ⑩ Akiyama H, Tatara Y and Uchida T.\* (2008) Novel Functions of Prolyl Isomerase Pin1, *Tohoku J Agr Res*, 58, 147-156. 査読無
- ⑪ Miloshev J, Harata M, and Georgieva M, "The nuclear actin-related protein Act3p/Arp4 influences yeast cell shape and bulk chromatin organization", *J Cell Biochem*. 104, 59-67 (2008) 査読有
- ⑫ Aoyama N, Oka A, Kitayama K, Kurumizaka H, Harata M., The actin-related protein hArp8 accumulates on the mitotic chromosomes and functions in chromosome alignment., *Exp Cell Res*. 314, 859-868 (2008) 査読有
- ⑬ Shimada K, Oma Y, Schleker T, Kugou K, Ohta K, Harata M\*, Gasser SM\*. Ino80 Chromatin Remodeling Complex Promotes Recovery of Stalled Replication Forks. *Curr. Biol.*, 18, 566-575 (2008) 査読有
- ⑭ Nanatani K, Fujiki T, Kanou K, Takeda-Shitaka M, Umeyama H, Ye L, Wang X, Nakajima T, Uchida T, Maloney PC, Abe K. (2007) Topology of AspT, the aspartate:alanine antiporter of *Tetragenococcus halophilus*, determined by site-directed fluorescence labeling. *J Bacteriol*. 189, 7089-7097. 査読有
- ⑮ Li M, Tep C, Yune Y, Zhou Z, Uchida T, Lu P, Yoon SO. (2007) Opposite regulation of oligodendrocyte apoptosis by JNK3 and Pin1 after spinal cord injury. *J Neurosci*. 27, 8395-8404. 査読有
- ⑯ Lufei C, Koh TH, Uchida T and Cao X (2007) Pin1 is required for the Ser727 phosphorylation-dependent Stat3 activity, *Oncogene*, 26, 7656-7664. 査読有
- ⑰ Takahashi K, Akiyama H, Shimazaki K, Uchida C, Akiyama OH, Tomita M, Fukumoto M, and Uchida T\* (2007) Ablation of a peptidyl prolyl isomerase Pin1 from p53-null mice accelerated thymic hyperplasia by increasing the level of the intracellular form of Notch1, *Oncogene*, 26, 3835-3845 査読有
- ⑱ Fujiki T, Nanatani K, Nishitani K, Yagi K, Ohnishi F, Yoneyama H, Uchida T, Nakajima T, Abe K (2007) Membrane Topology of Aspartate:Alanine Antiporter AspT from *Comamonas testosteroni*. *J Biochem* 141, 85-91. 査読有
- ⑲ Terakawa T, Keicho N, Uchida C and Uchida T.\* (2007) Safe and Handy Fluorescent Stain Imager for Proteome Analysis. *Current Proteomics*, 4, 115-120. 査読有
- ⑳ Oguchi Y, Maeda H, Abe K, Nakajima T, Uchida T and Yamagata Y (2006) Hydrophobic interactions between the secondary structures on the molecular surface reinforce the alkaline stability of serine protease *Biotechnol Lett* 28, 1383-1391. 査読有
- ㉑ Fanghänel J, Akiyama H, Uchida C and Uchida T\* (2006) Comparative analysis of enzyme activities and mRNA levels of peptidyl prolyl cis/trans isomerases in various organs of wild type and *Pin1*<sup>-/-</sup> mice, *FEBS Lett* , 580, 3227-3245. 査読有
- ㉒ Shimizu T, Tetsuka M, Miyamoto A and Uchida T (2006) Follicle-stimulating hormone (FSH) stimulates the expression of Pin1, a peptidyl-prolyl isomerase, in the bovine granulosa cells. *Domest Anim Endocrinol*. 32, 226-234. 査読有
- ㉓ Shimizu T, Akiyama H, Abe Y, Sasada H, Sato E, Miyamoto A and Uchida T (2006) Expression of Pin1, A Peptidyl Prolyl Isomerase, in the Ovaries of eCG/hCG-treated Immature Female Mice. *J Reprod Dev*. 52, 287-291. 査読有
- ㉔ 辛龍雲、秋山弘匡、内田隆史 (2006) 認知症のメカニズムに迫る Pin1 とア

- ルツハイマー病の病態 「化学と生物」  
44, 7, 447-452. 査読無
- 25 内田隆史 Joerg Fanghaenel、内田千代子、Linnaea Ostroff (2005) 加齢疾患を抑制するプロリン異性化酵素 Pin1 タンパク核酸酵素、Vol150, No.11, 1413-1419. 共立出版 査読無
- 26 Akiyama H, Shin R, Uchida C, Kitamoto T and Uchida T\* (2005) Prolyl isomerase Pin1 facilitates production of Alzheimer's amyloid beta from beta-cleaved amyloid precursor protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 336, 521- 529. (Corrigendum; *Nature* (2007)446, 342) 査読有
- 27 Moustafa, MA., Ogino, D., Nishimura, M., Ueda, N., Naito, S., Furukawa, M., Uchida, T., Ikai, I., Sawada, H., Fukumoto, M. (2004) Comparative analysis of ATP-binding cassette (ABC) transporter gene expression levels in peripheral blood leukocytes and in liver with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 95(6) 530-536. 査読有
- 28 Furukawa, M., Nishimura, M., Ogino, D., Chiba, R., Ikai, I., Ueda, N., Naito, S., Kuribayashi, S., Moustafa, MA. Uchida, T., Sawada, H., Kamataki, T., Funae, Y., Fukumoto, M. (2004) Cytochrome P450 gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells in comparison with the liver. *Cancer Sci*. 95(6) 520-529. 査読有
- 29 Yeh, E, Cunnigham, M., Arnold, H., Chasse, D., Monteith, T., Ivaldi, G., Hahn, WC., Stukenberg, T., Shenolikar, S., Uchida, T., Counter, CM., Nevins, JR., Means, AR. and Sears, R. (2004) A signaling pathway controlling myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nature Cell Biol*, 6(4) 308-318. 査読有
- 30 内田隆史 (2004) 微小管の重合・脱重合:原子から細胞そして個体へ 癌・アルツハイマー病とリン酸化調節因子 Pin1. 生物物理, 44 巻 Suppl.1 PageS14 査読無
- 31 内田隆史 (2004) Overview リン酸化タンパク質の構造と機能を制御する因子の生物活性, 特集「タンパク質リン酸化調節異常と疾患」 (内田隆史 編) *Molecular Medicine*, 41(5), 518-521. 中山書店 査読無
- 32 内田隆史 (2004) リン酸化タンパク質調節因子 Pin1 による癌およびアルツハイマー病の制御, 特集「タンパク質リン酸化調節異常と疾患」 (内田隆史 編) *Molecular Medicine*, 41 (5) , 538-543. 中山書店 査読無
- [学会発表] (計 14 件)
- ① 後藤愛那、甲賀友恵、坂本渉、秋山弘匡、内田 隆史;細胞増殖抑制タンパク質 Gas7 による微小管重合制御, 日本農芸化学会 2009 年度大会 (ポスター) (2009. 3. 27~29) 「福岡国際会議場」
- ② 甲賀友恵、坂本渉、秋山弘匡、Nguyen Anh Hoa, 樋口秀男、内田隆史; 微小管重合調節因子 Gas7 と微小管の直接結合の可能性, 生体運動研究合同班会議 2009 in TOKYO (口頭) (2009. 1. 9~11) 「東京大学駒場」
- ③ 秋山弘匡、伊藤知彦、辛龍雲、東誉人、後藤愛那、原田彰宏、内田隆史; アルツハイマー病患脳で減少している Gas7 はリン酸化 Tau に結合し微小管シート構造を安定化させる, BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会 合同大会) (ポスター) (2008. 12. 9~12) 「神戸ポートアイランド」
- ④ Morris Nechama, Takafumi Uchida, Justin Silver, Tally Naveh-Many The prolyl isomerase Pin1 determines PTH expression in vitro, in Pin1 knockout mice and in secondary hyperparathyroidism, American Society of Nephrology, (2008. 11. 20) [Philadelphia, USA]
- ⑤ Morris Nechama, Hirofada Akiyama, Takafumi Uchida, Justin Silver, Tally Naveh-Many The peptidyl-prolyl isomerase Pin1 determines parathyroid hormone mRNA stability in vitro, in Pin1 knockout mice and in rats with experimental kidney disease, RNA TURNOVER(2008.10.19) [Asheville, USA]
- ⑥ Hirofada Akiyama, Tomohiko J. Itoh, Takahito Higashi, Ryong-Woon Shin, Keiko Hirose, Akihiro Harada, Chiyoko Uchida and Takafumi Uchida; hGas7b that controls microtubule dynamics is degraded in Alzheimer's brain (poster) 2008 nano 学会 (2008. 10. 31~11. 2) [Tokyo]
- ⑦ Morito R, Miyazaki K, Kadji HG, Uchida T, Kawashima R, Riera JJ "Harmful increase of astrocytic Ca<sup>2+</sup> trigger reactive oxygen species production" Gordon Research Conferences on Brain Energy Metabolism & Blood Flow, Andover, USA, August 2008 . 8. 8 (poster)
- ⑧ 浅田明子、四本健介、斎藤太郎、笈川貴之、石黒幸一、内田隆史、長谷川成人、

- 久永真市；前頭側頭葉認知症 (FTDP-17) 変異型タウの脱リン酸化，第31回日本神経科学大会(ポスター)(2008.7.11)[東京]
- ⑨ Rieko Morito, Kenichi Miyazaki, Herve Germain Enjieu Kadji, Takafumi Uchida, Ryuta Kawashima, Jorge Riera; Harmful increase of astrocytic Ca<sup>2+</sup> trigger reactive oxygen species production The 3rd International Society for Neurochemistry Special Neurochemistry Conference (2008.6.29) [Chaina/Beijin]
- ⑩ 坂本渉・奥田徹・山下まり・山口高弘・渡邊康一・内田隆史。暗視野顕微鏡による微小管重合調節剤の探索 第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(ポスターセッション) 2008年5月19日(仙台)
- ⑪ 内田隆史，プロリン異性化酵素 Pin1 の分子生物学 -ライフサイエンスの応用を目指して- 第5回東北大学ライフサイエンスセミナー シンポジウム (May 19, 2008, Sendai)
- ⑫ Takafumi Uchida, Novel microtubule regulatory proteins, Pin1 and Gas7, 12<sup>th</sup> Akabori Conference (Kyoto, May 16, 2008)
- ⑬ 内田隆史 天然物由来のリン酸化蛋白質特異的プロリン異性化酵素機能調節剤の探索 2008年度大会日本農芸化学会 産学官学術交流委員会フォーラム・企画賞中間報告 (2008.3.26~29) [名古屋名城大学]
- ⑭ 東誉人、辛龍雲、原田彰宏、秋山弘匡、内田隆史；脳特異的に発現する Gas7 はリン酸化 Tau に結合し微小管シート構造を安定化させた，第30回日本分子生物学会(ワークショップ)(2007.12.11~15) [パシフィコ横浜]

[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.agri.tohoku.ac.jp/enzyme/index-j.html>

講演

- ① プロリン異性化酵素 Pin1 の分子生物学 -ライフサイエンスの応用を目指して- 東北大学 ライフサイエンスセミナー 部局推薦講演 (2008年5月19日 仙台)

- ② プロリン異性化酵素 Pin1 の生化学的および細胞生物学的機能 -加齢疾患との関連。生活習慣病研究会 (2008年2月22日 東京)
- ③ Phosphorylated Tau- Binding Proteins, Pin1 and Gas7 Are Implicated in Alzheimer's Disease. The Fourth Lyon-Tohoku Engineering and Science Forum (2007年12月13日 仙台)
- ④ ミラクル酵素。 せんだいコーディネータ協議会 BT分科会 (2007年1月24日 仙台)
- ⑤ 癌や神経変性疾患に関係するプロリルイソメラーゼ Pin1。新潟大学 医学部 (2005年9月1日 新潟)
- ⑥ 癌や神経変性疾患の発症とプロリルイソメラーゼ Pin1。生体膜トランスポーター研究会 大阪大学 産業科学研究所 (2004年11月15日 大阪)
- ⑦ 癌や神経変性疾患でのプロリルイソメラーゼ Pin1 の役割，北海道大学医学部 (講演) (2004.11.5 札幌)
- ⑧ 加齢疾患分野でのプロテオーム解析の応用，東北大学プロテインチップバイオマーカーセミナー (講演) (2004.7.10) [仙台]
- ⑨ 加齢疾患におけるプロテオーム解析の重要性，北海道大学学術交流会館プロテインチップバイオマーカーセミナー (講演) (2004.6.21) [北海道]
- ⑩ 癌や神経変性疾患の発症を制御するプロリルイソメラーゼ Pin1，三菱化学総合研究所 (2004.4.4) [東京]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内田 隆史 (UCHIDA TAKAFUMI)  
東北大学・大学院農学研究科・教授  
研究者番号：80312239

### (2) 研究分担者

原田 昌彦 (HARADA MASAHIKO)  
東北大学・大学院農学研究科・准教授  
研究者番号：70218624  
伊藤 知彦 (ITOU TOMOHIKO)  
名古屋大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号：30183742  
内田 千代子 (UCHIDA CHIYOKO)  
茨城大学・保健管理センター・准教授  
研究者番号：80312776  
高橋 勝彦 (TAKAHASHI KATUHIKO)  
昭和大学・薬学部・講師  
研究者番号：80307066

### (3) 連携研究者

なし