

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：32647

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26252064

研究課題名(和文) Pin1関連分子群を利用した加齢疾患の予防・診断・創薬

研究課題名(英文) Prevention, diagnosis and drug discovery of aging diseases using Pin1 related molecules

研究代表者

内田 隆史(Uchida, Takafumi)

東京家政大学・生活科学研究所・研究員

研究者番号：80312239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,100,000円

研究成果の概要(和文)：Pin1やGas7が、癌、アルツハイマー病(AD)、糖尿病などの発症や悪性化、または抑制する機構の詳細を解明し、これらの分子を予防、診断、治療に応用する基盤を作った。また、Pin1が幹細胞の分化を促進することを解明し、不妊治療、再生医療に役立てられることを示した。Pin1が細胞内でリン酸化と一酸化窒素の両方の情報伝達に關与していることから、この情報伝達をリアルタイムでイメージングする方法を構築した。また、Pin1活性を阻害する海藻ポリフェノールは肥満・生活習慣病を予防することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Pin1は、鼻咽腔癌でATF1、髄芽腫でGli1、多種類の癌でFOXO3の転写活性を制御し癌の発症・治療に、AMPK、MAPK、CaMKIIの酵素活性制御により、糖尿病、心疾患、アルツハイマー病(AD)に關与することを解明した。間葉系幹細胞、巨核球前駆細胞、精子幹細胞の分化促進機構を解明した。類似分子のGas7はADの病理であるタウ線維化を抑制することを示した。Pin1構造変化解析系として、c-Myc、TauおよびNO(硝酸・亜硝酸)濃度をイメージングするFRET解析法を構築した。食品中ポリフェノール類のカテキンや藻類ポリフェノール、味噌はPin1活性制御することを解明した。

研究成果の概要(英文)：We elucidated the details of the mechanism by which Pin1 and Gas7 suppress the onset, malignant transformation, or suppression of cancer, Alzheimer's disease (AD), diabetes, etc., and created the basis for applying these molecules to prevention, diagnosis, and treatment. Moreover, it was clarified that Pin1 promotes the differentiation of stem cells, and it was shown to be useful for infertility treatment and regenerative medicine. Since Pin1 is involved in the signal transduction of both phosphorylation and nitric oxide in the cell, we constructed a method to image this signal transduction in real time. We also showed that seaweed polyphenols that inhibit Pin1 activity prevent obesity and lifestyle-related diseases.

研究分野：応用分子細胞科学

キーワード：プロリン異性化酵素 Pin1 Gas7 FRET 癌 アルツハイマー病 FRET ポリフェノール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 長寿国日本で加齢疾患の予防・診断・治療は切迫した課題のひとつである。プロリン異性化酵素(PPIase)Pin1 は多くの疾患、特に、癌、アルツハイマー病、糖尿病、心不全、感染症、骨粗しょう症など加齢疾患と関係していることは、我々が作成した Pin1-KO マウスの解析により解明されてきた。また、Pin1 関連分子であるサイクロフィリン(CYP) や FKBP, また Pin1 の類似分子である Par14 や Gas7 もこれらの疾患と関係していた。しかし、Pin1 がこれらの疾患に関与していることが分かって、病気の発症や悪化を抑制するのかまたは逆に促進するのかなどは疾患で異なり、より詳細な解析が必要であった。Pin1 や Pin1 類似分子と疾患の関連性が解明されれば、Pin1 分子群を予防・診断・治療に役立てられると期待された。

(2) Pin1 はリン酸化されたタンパク質の構造変化を促進することで、タンパク質の機能の変化をスムーズに起こさせると予測している。これまでにタンパク質の構造変化は NMR や結晶構造で解析されており、酵素活性も *in vitro* でしか解析できず細胞内におけるタンパク質のリン酸化と機能の変化を直接関連させて解析することはできなかった。リアルタイムで構造変化を解析できる方法を作成できれば、タンパク質の構造と機能の変化を直接リンクさせて解析することができ、Pin1 分子群を予防診断に役立てられると期待された。

(3) Pin1 阻害剤として合成化合物はいくつかの研究室で発見されていたがどれも毒性が高いことが予測された。我々は食品の成分の天然物から Pin1 の阻害剤を探し海藻ポリフェノールを見出した。どのような構造のポリフェノールが Pin1 活性阻害活性を示すのか、また *in vivo* で Pin1 機能を阻害してどのような健康効果を発揮するのかなどの解析はされていなかった。

2. 研究の目的

(1) Pin1 分子群 (Pin1, Pin1 類似分子の Par14 や Gas7 など) が、多種類の癌、アルツハイマー病などの神経変性疾患、糖尿病などの代謝疾患、心不全など循環器系疾患、細菌やウイルスなどの感染症(免疫)、骨粗しょう症等の“加齢疾患”の予防、発症、悪性化を起こす分子メカニズムを明確にし、加齢疾患の予防・診断・治療に役立てる基盤を作ることを目的とする。

(2) リン酸化されたタンパク質の構造変化をリアルタイムで簡単に解析できる方法を作成する。Pin1 の基質の構造変化を検出する方法を作成し、薬剤探索に応用する。さらに細胞内でのこれら基質の構造変化を検出できるように感度を向上させる。また、平行して Pin1 自身の PPIase ドメインと WW ドメインの協同作用が Pin1 の機能に重要であるかを解析する。

(3) 分子内に複数のフェノール性ヒドロキシル基がある植物性の低分子をポリフェノールと称するが、赤ワインがフレンチパラドックスを起こす原因物質がポリフェノールだと推測されて以来、健康食品成分として着目されている。ポリフェノールに Pin1 活性の阻害をするものがあることを明らかにすることで加齢疾患の予防に応用することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) Pin1 の病気との関連に関して、私の研究室では主に肥満、癌耐性、アルツハイマー病、不妊について Pin1-KO マウスやその細胞を使った研究を行う。癌に関してはこれまでも

多くの研究に関わってきたが、鼻咽腔癌と髄芽腫に関しては共同研究を進める。また糖尿病や循環器系の疾患、血小板細胞に関しても国内外の当該分野の専門家と共同研究を行う。アルツハイマー病に関しては Pin1 類似分子として発見した Gas7 を中心に研究する。

(2) リアルタイムでの細胞内のリン酸化タンパク質の構造変化を解析できる方法を構築する。Pin1 による基質リン酸化タンパク質の構造変化について解析する目的で FRET を応用する。Pin1 の基質は多種類あるので、これまで Pin1 関連論文で引用数の多い論文の基質として、癌関連では c-MYC をアルツハイマー病では Tau を選び、これら分子の構造変化を測定する FRET を作成する。同時に Pin1 自身のドメイン構造の動的変化を解析する FRET も作成する。このほか、Pin1 は血管内皮細胞や神経細胞で一酸化窒素(NO)産生酵素の分解や活性制御に関与し、広義の活性酸素である NO は循環器や脳や神経の疾患と関連があることが報告されている。この研究を進めるため、NO をリアルタイムで想定する方法を構築する。

(3) 既存の健康食品の成分のポリフェノールライブラリを作成し、Pin1 活性阻害をするポリフェノールを網羅的に選択し、Pin1 阻害活性のあるポリフェノールの構造活性相関を明らかにする。また、細胞レベルでは Pin1 が脂肪細胞前駆細胞の脂肪細胞への分化を促進することを利用して、細胞分化を抑制することを指標として阻害剤の細胞レベルでの効果を評価する。動物レベルではマウスに Pin1 阻害剤であり毒性がないことが分かっている褐藻類の粗抽出物を経口投与して肥満予防や生活習慣病の指数を検討する。

4. 研究成果

(1) 新たに発見した Pin1 と加齢疾患の関連。

1-1 癌； 日本を含め東アジアで多くみられる癌である鼻咽腔癌では ATF1 の発現が増加している。Pin1 が ATF 1 のリン酸化 Thr184-Pro に結合し ATF 1 を安定化させる。ATF1 は Bcl-2 の発現を促進し癌を発症させる (*Cell Death Dis* 2016 : 中国広東医科大学共同)。小児の脳で最も多い癌である髄芽腫が Pin1 欠損と関連していた。ヘッジホッグシグナル伝達機構の転写因子である Gli1 の安定性を Pin1 が増加させることが原因である (*Neoplasia* 2017: 米国ミシガン大学と共同)。抗癌剤に対する耐性に関与する MDR(p-glycoprotein) 遺伝子の発現制御を転写因子 FOXO3 が行う。Pin1 がリン酸化された FOXO3 不安定化し MDR1 の発現を抑制する (*Biochem Biophys Res Commun* 2017a)。

1-2 糖尿病； Pin1 はリン酸化された AMPK のガンマサブユニットに結合しキナーゼ活性を抑制することで糖尿病を発症または悪化させる (*J Biol Chem* 2015a : 広島大医共同)。

1-3 肥満； Pin1 の阻害剤である褐藻ポリフェノールが間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化を抑制することを見出した (*Biosci Biotechnol Biochem* 2014)。実際にマウスへの経口投与実験を行った。マウスは高脂肪食を摂取させると肥満になり、血中のコレステロール値などの糖尿病の指標も上昇するが、褐藻類抽出物を同時に摂取させると脂肪量が低下し、また糖尿病の指標値も普通食摂取と同程度になった。これらの結果は、褐藻類抽出物が代謝疾患の予防や治療に有効であることを示していた (*Plos One* 2016)。

1-4 心疾患；世界的に中高年の死亡に直接結びつく重要な疾患であるが、Pin1 の発現レベルを測定することで、心疾患発症のリスクが分かることを明確にできた。以前、Pin1 が MAP キナーゼ経路を活性化することで心臓疾患を発症させることを報告したが (*Cir Res* 2012)、この研究を進展させ、さらに Ca²⁺ の handling protein である sarcoplasmic reticulum calcium ATPase および Na²⁺/Ca²⁺ Exchanger 1 protein の発現と機能を制御することで、心疾患の発症を制御していることを示した (*J Am Heart Assoc* 2017 : 米国サンディエゴ大

学と共同)。

1-5 血小板(巨核球);我々は神経特異的に発現しているとされていたタウが巨核球内に大量に存在することを見出していた。Pin1 -K0 マウスの解析から、血小板前駆細胞の分化に Pin1 が関与していることを解明した。タウはリン酸化により微小管重合活性を低下するが、タウの活性を Pin1 が回復させることで、Pin1 は巨核球細胞の血小板前駆細胞への分化を制御し、最終的には血小板産生を制御していることを解明した(*Biochem Biophys Res Commun* 2017b)。

1-6 脳卒中;脳卒中による脳組織の死亡を促進することを見出した(*Ann Neuro* 2015: 韓国成均館大と共同研究)。老人での認知機能の低下の原因は、50%がアルツハイマー病であり15%が血管系認知症であるが、Pin1 は作用機構は異なる二つの認知症に関係し、認知症の過半数の予防や治療の薬剤標的になりうることを明らかにした。

1-7 不妊; Pin1 -K0 マウスが不妊になることは、K0 マウスを作成し最初に発見した所見である(*Biochem Biophys Res Commun* 1999, *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 2002)。今回、Pin1 は精子幹細胞の細胞周期 M 期の進行を促進することで、精子幹細胞の分化に必須であることを精子幹細胞特異的な抗 GDNF family receptor 1 抗体で免疫染色することで解明した(*Biochem Biophys Res Commun* 2018a)。卵子の細胞分裂に Pin1 が関与してそのために Pin1-K0 マウスの雌が不妊になることも解明し現在論文を執筆中である。

1-8 アルツハイマー病(Pin1); Pin1-/-マウス脳では、WT 脳よりも CaMKII 活性が有意に高かった。タウのリン酸化レベルはWTの方が低く、in vitro で検討した微小管重合促進能も高いことを解明し、Pin1 のアルツハイマー病やタウオパチー予防の新機構を示した(*Front Pharmacol* 2018)。

1-9 アルツハイマー病(Gas7); Gas7 は F-BAR ドメインでタウの3番目のリピートドメインであるタウオリゴマー化のコアエレメントとタウの C 末端ドメインに結合し、タウ原線維形成を防止することを解明し、Gas7 がアルツハイマー病や他のタウオパチーの予防や治療に役立つ可能性を示した(*Biochem Biophys Res Commun* 2020)。

(2) Pin1 が関係するタンパク質のリアルタイム構造変化解析(FRET)

Pin1 による基質リン酸化タンパク質の構造変化について解析する目的で、FRET バイオセンサー「CPinY」を作成し、Pin1 と代表的な Pin1 の基質であるリン酸化 c-MYC および短鎖リン酸化ペプチドを用いて相互作用を解析した。以前プルダウン法で示した二重リン酸化 c-MYC (リン酸化 Ser58,62)(*Nature Cell Biol* 2004) のどちらもが Pin1 との緊密な相互作用に不可欠であることを確認できた。c-Myc の CPinY バイオセンサーは、Pin1 機能の新しいタイプの阻害剤も検出した。このバイオセンサーは、Pin1 を標的とする新しい薬物スクリーニング技術となる(*Biochem Biophys Res Commun* 2018b)。Tau の構造変化を測定する Tau-FRET は Tau の凝集を Gas7 が制御していることを示すのに用いた(1-9 に記載;*Biochem Biophys Res Commun* 2020)。また、Pin1 は血管内皮細胞や神経細胞で、一酸化窒素産生酵素の分解や活性制御に関与していることが報告されている。広義の活性酸素である NO は循環器や脳や神経の疾患と関連がある。この研究を進めるためには NO をリアルタイムで測定する方法が必要であると考え、根粒菌の大豆根粒菌の硝酸センサーシステム(NasS/T)を明らかにし(*Environ Microbiol* 2014) (東北大生命科学研究所と共同)、根粒菌のシステムを応用した細胞内での測定系(sN000py法と命名した)を構築した。このセンサータンパク質で FRET 系を作成し細胞内の硝酸を測定できた。硝酸は NO の代謝産物であり NO の半減期が短いことからほど NO と同一のものとみなされているので実質的な NO のリアルタイムイメー

ジングを可能にする方法になると期待できる (*J Biol Chem* 2015b)。

(3) Pin1 の活性を制御する食品

機能性食品を開発するために、既存の健康食品の成分のポリフェノールライブラリを作成し、緑茶のエピガロカテキンガレート (EGCG) 誘導体、カフェー酸誘導体、タンニン酸が Pin1 活性阻害をすることを網羅的に解析し、構造活性相関を明らかにした (*Biochem Biophys Res Commun* 2018c)。我々が発見した Pin1 の阻害剤である褐藻類ポリフェノールが細胞で効果があるだけでなく、マウスでも効果があることをマウスに経口投与することで示した。今回は脂肪細胞数の増加抑制を検出したが、今後は癌の予防、治療の効果についても検討されると期待できる (1-3 に記載)。我々は味噌が Pin1 活性を上昇させることをみいだしており今後詳細な検討をしていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Shimizu, T., Hirose, K., Uchida, C., Uchida, T.	4. 巻 526
2. 論文標題 Growth arrest specific protein 7 inhibits tau fibrillogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 281-286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.03.041.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu, T., Kanai, K., Sugawara, Y., Uchida, C., Uchida, T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 directly regulates calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity in mouse brains.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2018.01351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hidaka, M., Okabe, E., Hatakeyama, K., Zook, H., Uchida, C., Uchida, T	4. 巻 505
2. 論文標題 Fluorescent resonance energy transfer -based biosensor for detecting conformational changes of Pin1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 399-404
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.09.123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hidaka, M., Kosaka, K., Tsushima, S., Uchida, C., Takahashi, K., Takahashi, N., Tsubuki, M., Hara, Y., Uchida, T.	4. 巻 499
2. 論文標題 Food polyphenols targeting peptidyl prolyl cis/trans isomerase Pin1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 681-687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.03.212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda, T., Eitsuka, T., Donai, K., Kurita, M., Saito, T., Okamoto, H., Kinoshita, K., Katayama, M., Nitto, H., Uchida, T., Onuma, M., Sone, H., Inoue-Murayama, M., Kiyono, T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Expression of human mutant cyclin dependent kinase 4, Cyclin D and telomerase extends the life span but does not immortalize fibroblasts derived from loggerhead sea turtle (Caretta caretta)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27271-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sacchi, V., Wang, B.J., Kubli, D., Martinez, A.S., Jin, J.K., Alvarez, R. Jr., Hariharan, N., Glembotski, C., Uchida, T., Malter, J.S., Yang, Y., Gross, P., Zhang, C., Houser, S., Rota, M., Sussman, M.A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Peptidyl-Prolyl Isomerase 1 Regulates Ca ²⁺ Handling by Modulating Sarco (Endo) Plasmic Reticulum Calcium ATPase and Na ²⁺ /Ca ²⁺ Exchanger 1 Protein Levels and Function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e006837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.006837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimizu, T., Uchida, C., Shimizu, R., Motohashi, H., Uchida, T.	4. 巻 493
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Promotes Proplatelet Formation of Megakaryocytes via Tau.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 946-951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.09.115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurita-Suzuki, A., Kamo, Y., Uchida, C., Tanemura, K., Hara, K., Uchida, T.	4. 巻 491
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Is Required Sperm Production by Promoting Mitosis Progression of Spermatogonial Stem Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 388-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Atsuko, Saeki Toshiyuki, Ikuji Hiroko, Uchida Chiyoko, Uchida Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Brown Algae Polyphenol, a Prolyl Isomerase Pin1 Inhibitor, Prevents Obesity by Inhibiting the Differentiation of Stem Cells into Adipocytes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0168830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0168830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Xu Tao, Zhang Honglai, Park Sung-Soo, Venneti Sriram, Kuick Rork, Ha Kimberly, Michael Lowell Evan, Santi Mariarita, Uchida Chiyoko, Uchida Takafumi, Srinivasan Ashok, Olson James M., Dlugosz Andrzej, Camelo-Piragua Sandra, Rual Jean-Francois	4. 巻 19
2. 論文標題 Loss of Pin1 Suppresses Hedgehog-Driven Medulloblastoma Tumorigenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 216 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2017.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Huang Guo-Liang, Liao Dan, Chen Hua, Lu Yan, Chen Liyong, Li Huahui, Li Binbin, Liu Weilong, Ye Caiguo, Li Tong, Zhu Zhu, Wang Jian, Uchida Takafumi, Zou Ying, Dong Zigang, He Zhiwei	4. 巻 7
2. 論文標題 The protein level and transcription activity of activating transcription factor 1 is regulated by prolyl isomerase Pin1 in nasopharyngeal carcinoma progression	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Death Dis	6. 最初と最後の頁 e2571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cddis.2016.349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 高橋勝彦, 内田千代子, 内田隆史	4. 巻 73
2. 論文標題 白血病治療薬剤ATRAの新規標的分子、プロリン異性化酵素Pin1	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 491-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu T, Bamba Y, Kawabe Y, Fukuda T, Fujimori F, Takahashi K, Uchida C, and Uchida T	4. 巻 471
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Regulates Doxorubicin- Inducible P-glycoprotein Level by Reducing Foxo3 Stability.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 328-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hidaka M, Gotoh A, Shimizu T, Minamisawa K, Imamura H and Uchida T	4. 巻 291
2. 論文標題 sNOOpy, a Sensor for Physiological NO3 - /NO2 - Employing a Bacterial Two-Component Regulatory System	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 2260-2269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M115.687632	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakatsu Y, Iwashita M, Sakoda H, Ono H, Nagata K, Matsunaga Y, Fukushima T, Fujishiro M, Kushiya A, Kamata H, Takahashi SI, Katagiri H, Honda H, Kiyonari H, Uchida T, and Asano T	4. 巻 290
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 negatively regulates AMPK by associating with the CBS domain in the subunit.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 24255-24266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M115.658559	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Borjigin L, Shimazu T, Katayama Y, Watanabe K, Kitazawa H, Roh SG, Aso H, Katoh K, Uchida T, Suda Y, Sakuma A, Nakajo M, Suzuki K	4. 巻 87
2. 論文標題 Mycoplasma pneumoniae of swine (MPS) resistance and immune characteristics of pig lines generated by crossing an MPS pulmonary lesion selected Landrace line and a highly immune capacity selected Large White line.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Anim Sci J	6. 最初と最後の頁 972-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.12529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Borjigin L, Shimazu T, Katayama Y, Watanabe K, Kitazawa H, Roh S, Aso H, Katoh K, Uchida T, Suda Y, Sakuma A, Nakajo M and Suzuki K	4. 巻 87
2. 論文標題 Immunogenic properties and mycoplasmal pneumonia of swine (MPS) lung lesions in Large White pigs selected for higher peripheral blood immune capacity.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Anim Sci J	6. 最初と最後の頁 638-645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.12471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Borjigin L, Shimazu T, Katayama Y, Li M, Satoh T, Watanabe K, Kitazawa H, Roh S, Aso H, Katoh K, Uchida T, Suda Y, Sakuma A, Nakajo M and Suzuki K	4. 巻 87
2. 論文標題 Immunogenic properties of Landrace pigs selected for resistance to mycoplasma pneumonia of swine.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Anim Sci J	6. 最初と最後の頁 321-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.12440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Baik SH, Fane M, Hyung PJ, Cheng YL, Yun UJ, Choi Y, Park JS, Chai B, Park JS, Back SH, Jeong JI, Jang YJ, Bahn G, Lee JY, Li YI, Sobey C, Uchida T, Park JH, Kim HT, Tang S, Arumugam T and Jo DG.	4. 巻 77
2. 論文標題 Pin1 Promotes Neuronal Death in Stroke by Stabilizing Notch Intracellular Domain.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Ann Neurol	6. 最初と最後の頁 504-516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.24347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Onodera T, Futai E, Kan E, Abe N, Uchida T, Kamio Y and Kaneko J.	4. 巻 157
2. 論文標題 Phosphatidylethanolamine plasmalogen enhances the inhibiting effect of phosphatidylethanolamine on α -secretase activity	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 301-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvu074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiradate Y, Inoue H, Kobayashi N, Shirakata Y, Suzuki Y, Gotoh A, Roh SG, Uchida T, Katoh K, Yoshida M, Sato E, Tanemura K	4. 巻 91
2. 論文標題 Neurotensin Enhances Sperm Capacitation and Acrosome Reaction in Mice.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Biol Reprod	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1095/biolreprod.113.112789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sanchez C, Itakura M, Okubo T, Matsumoto T, Yoshikawa H, Gotoh A, Hidaka M, Uchida T, and Minamisawa K	4. 巻 10
2. 論文標題 The nitrate-sensing NasST system regulates nitrous oxide reductase in Bradyrhizobium japonicum	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Environ Microbiol	6. 最初と最後の頁 3263-3274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1462-2920.12546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Islam R, Bae HS, Yoon WJ, Woo KM, Baek JH, Kim HH, Uchida T, and Ryoo HM	4. 巻 229
2. 論文標題 Pin1 regulates osteoclast fusion through suppression of the master regulator of cell fusion DC-STAMP.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 2166-2174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.24679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori T, Hidaka M, Ikuji H, Yoshizawa I, Toyohara H, Okuda T, Uchida C, Asano T, Yotsu-Yamashita M, and Uchida T	4. 巻 78
2. 論文標題 A High-Throughput Screen for Inhibitors of the Prolyl Isomerase, Pin1, Identifies a Seaweed Polyphenol that Reduces Adipose Cell Differentiation.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Biosci Biotech Biochem	6. 最初と最後の頁 832-838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2014.905189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Shimizu T, Kosaka K, Hidaka M, Uchida C, Uchida T	4. 巻 15
2. 論文標題 Role of prolyl isomerase Pin1 in pathogenesis of diseases and remedy for the diseases from natural products	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Current Drug Target	6. 最初と最後の頁 973-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yaginuma H, Kawai S, Tabata KV, Tomiyama K, Kakizuka A, Komatsuzaki T, Noji H, Imamura H	4. 巻 4
2. 論文標題 Diversity in ATP concentrations in a single bacterial cell population revealed by quantitative single-cell imaging.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep06522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計35件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 OHTAKI H, TANAKA Y, UCHIDA T et al
2. 発表標題 Pin1 gene deficient mice impaired spatial cognitive function and showed a decrease of frontotemporal lobar.
3. 学会等名 Neuro 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 OHTAKI H, TANAKA Y, UCHIDA T et al
2. 発表標題 Pin1 gene deficient mice impair spatial memory and show small brain volume
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大滝博和, 田中優希, 内田隆史 et al
2. 発表標題 Pin 1 gene deficient mice impair spatial cognitive function and increase amyloid formation in the brain
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水泰希、藤田彩子、内田隆史
2. 発表標題 tau と相互作用する Gas7 の機能解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水泰希、内田隆史
2. 発表標題 tau 凝集における Gas7 の役割について
3. 学会等名 Tau 研究ミーティング
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Miyashita, S Mori, T. Takahashi, T. Uchida
2. 発表標題 Pin1 and Par14 prolyl isomerase inhibitors block oral cancer cell proliferation
3. 学会等名 oral & maxillofacial surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋勝彦、片桐啓暁、清水愛、和泉田有望、福田翔大、高橋典子、内田隆史、東伸昭
2. 発表標題 アミノ酸による脂肪細胞のPin1活性化量調節
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyashita H, Takahashi T, Uchida T
2. 発表標題 Pin1peptidyl prolyl isomerase inhibitors block cancer proliferation
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hoshino Y, Miyamoto T, Kawai T, Uchida T, Shimada M
2. 発表標題 in1 Functions during early cleavage in mouse embryo
3. 学会等名 World Congress of Reproductive Biology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹原一真、内田隆史
2. 発表標題 Par14の細胞周期進行制御機能の解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水泰希、菅原佑衣、広瀬恵子、清水律子、本橋ほづみ、内田千代子、内田隆史
2. 発表標題 Pin1による tauを介した巨核球胞体形成制御機構
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田拓実、鈴木充子、生地紘子、内田隆史
2. 発表標題 Pin1阻害作用のある褐藻類ポリフェノールは PPAR レベルを低下させることでマウスの肥満を抑制した
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大滝博和、渡邊 潤、矢倉一道、宮本和幸、土肥謙二、内田隆史、本田一穂
2. 発表標題 MRIによるPin1遺伝子欠損マウスの脳の容量の解析
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星野由美、宮本拓真、川合智子、内田隆史、島田昌之
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1は受精卵の卵割に機能する
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 清水泰希、藤田彩子、後藤愛那、日高将文、内田隆史
2. 発表標題 Growth arrest specific protein 7bによる微小管関連蛋白質Tauの制御
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木充子、佐伯俊之、内田隆史、内田千代子
2. 発表標題 7-β-D-グルコシド化酵素Pin1阻害剤である褐藻糖リフェノールによる脂肪由来間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化抑制
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 畠山皓大、岡部恵美子、日高将文、内田隆史
2. 発表標題 c-Mycとの相互作用によるPin1の構造変化を解析できるFRET法の確立
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菅原佑衣、金井研太、清水泰希、広瀬恵子、日高将文、内田千代子、内田隆史
2. 発表標題 Pin1はCamKIIの活性を低下させることでTauの機能制御を行う
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 星野由美、川合智子、内田隆史、島田昌之
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1による着床前初期胚発生に果たす役割
3. 学会等名 第34回日本受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Uchida T, Miyashita T, Suzuki T, Suzuki A, Uchida C
2. 発表標題 Establishment of mesenchymal stem cell line from p53-deleted mouse and its application to drug discovery
3. 学会等名 Bioprocessing summit
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 星野由美、川合智子、内田隆史、島田昌之
2. 発表標題 卵子の形成・成熟、受精後の初期胚発生過程におけるプロリン異性化酵素Pin1の発現と機能
3. 学会等名 第57回日本卵子学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木寿弥、鈴木充子、宮下拓也、佐伯俊幸、阿部素子、内田隆史
2. 発表標題 Pin1は脂肪由来間葉系幹細胞の分化を促進させた
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会 合同大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 鈴木充子、宮下拓也、秋吉皓太、鈴木寿弥、日高将文、内田隆史、内田千代子
2. 発表標題 海藻ポリフェノールはPin1活性を阻害しマウスの脂肪量を低下させた
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会 合同大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 清水泰希、鈴木伸幸、本橋ほづみ、内田隆史
2. 発表標題 Pin1による巨核球膜構造変化制御
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会 合同大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 對馬 早織、日高 将文、高橋 典子、津吹 政可、内田 隆史
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1 阻害ポリフェノールの発見
3. 学会等名 日本農芸化学会2016年大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 秋吉 皓太、イ タツチュウ;、カスジャン マシュー、内田 隆史
2. 発表標題 Crisper/Cas9 法によるPin1-欠損ヒト細胞の作製と解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2016年大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 後藤愛那, 内田隆史 et al
2. 発表標題 根粒菌の二成分制御システムを利用したNO3 - /NO2 - バイオセンサーの開発
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 金井研太, 内田隆史 et al
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1による脳内CaMKIIの活性と安定性制御
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 佐伯俊幸, 内田隆史 et al
2. 発表標題 Pin1/p53ダブルノックアウトマウス由来 脂肪由来間葉系幹細胞株の 樹立と解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 岡部恵美子, 内田隆史 et al
2. 発表標題 Pin1の構造変化を可視化するFRETセンサータンパク質の改良
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 小坂啓太, 内田隆史 et al
2. 発表標題 Pin1阻害剤としてのポリフェノール類の構造・機能解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 馬場貴大, 内田隆史 et al
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1によるGSK3bおよびCaMKIIの制御
3. 学会等名 日本農芸化学会(招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高橋さゆり, 内田隆史, 星野由美
2. 発表標題 マウス卵子および初期胚におけるPin1の局在解析
3. 学会等名 日本卵子学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Ohtake H, Uchida T et al
2. 発表標題 Pin1 gene deficient mice impaired spatial cognitive function and exhibited frontotemporal lobar atrophy
3. 学会等名 日本解剖学会総会・日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今村博臣
2. 発表標題 細胞エネルギーを可視化する
3. 学会等名 日本バイオイメージング学会
4. 発表年 2014年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>内田隆史(Takafumi Uchida)-マイポータル- researchmap https://researchmap.jp/takafumiuchida</p> <p>東北大学 サイエンスカフェ https://www.youtube.com/watch?v=_J8QxG_zszU</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内田 千代子 (Chiyoko Uchida) (80312776)	福島大学・人間発達文化学類・教授 (11601)	
研究分担者	今村 博臣 (Hiromi Imamura) (20422545)	京都大学・生命科学研究科・准教授 (14301)	