

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300135

研究課題名(和文)新規ユビキチンリガーゼが関与するアルツハイマー病発症機構と根本治療薬の創製

研究課題名(英文) Involvement of novel ubiquitin ligases in the pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and drug discovery for fundamental therapeutic agent

研究代表者

野村 靖幸 (Nomura, Yasuyuki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：00034041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000 円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、アルツハイマー病の原因タンパク質アミロイドβ(Aβ)の前駆体タンパク質(APP)の分解に関与するユビキチンリガーゼHRD1が、アルツハイマー病患者大脳皮質で減少していることを見出したが、その原因としてHRD1タンパク質の不溶化の可能性が示唆されていた。本研究では、その機構として、酸化ストレスの関与を明らかにした。また、ユビキチンリガーゼRNF19BとDorfinは、HRD1とは異なる機構でAβの産生に関与することを見出していた。本研究では、RNF19BとDorfinがAPPのライソゾームへの輸送に関与することで、γ-セクレターゼによるAPPの切断を調節していることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We found that the ubiquitin ligase HRD1 is involved in degradation of amyloid precursor protein (APP), which is processed into β-amyloid, the responsible protein for Alzheimer's disease (AD). Interestingly, HRD1 protein is reduced in the postmortem cerebral cortex of AD patients, possibly because of its protein insolubilization. In this study, we demonstrated the involvement of oxidative stress in HRD1 insolubilization. We also found that ubiquitin ligases, Dorfin (RNF19A) and RNF19B, are involved in Aβ generation through a different mechanism from that of HRD1. In this study, we demonstrated that Dorfin and RNF19B regulate APP processing by γ-secretase through APP trafficking to the lysosome.

研究分野：神経化学・神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病 ユビキチンリガーゼ APP アミロイドβ ERAD 酸化ストレス γ-セクレターゼ
膜輸送

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患に対する現在の薬物療法は対症療法であり、根本治療薬の開発が切望されている。根本治療薬・診断薬の創製には、AD や PD 発症機構の解明が必要不可欠である。これらの神経変性疾患に共通してみられる病理的特徴は、神経組織における変性タンパク質の凝集・蓄積で、それに起因する神経細胞死が神経変性疾患を発症させると考えられてきた。一方、近年、小胞体機能の破綻が引き起こす変性タンパク質の小胞体への蓄積は、小胞体ストレスとして神経変性疾患の発症に関与することが示唆されている。

研究代表者らは、1) 小胞体ストレス抑制因子として、小胞体シャペロンである protein disulfide isomerase (PDI) を発見し、ユビキチン結合タンパク質 ubiquitin が PDI と結合することで、PDI の小胞体ストレスと神経細胞死の抑制作用強することを明らかにした (*J Biol Chem* 277, 35386-35392, 2002)。また、2) PDI は一酸化窒素 NO によって S-ニトロシル化されることで活性が低下し、小胞体ストレスが惹起されること、さらに、PDI のニトロシル化が AD および PD の神経変性疾患患者死後脳に高く認められることを解明し、ニトロシル化による小胞体ストレスと神経変性疾患の因果関係を初めて提唱した (*Nature* 441, 513-517, 2006)。さらに、3) 小胞体より排出された変性タンパク質をユビキチン-プロテアソーム系により分解を促進する小胞体関連分解 (endoplasmic reticulum-associated degradation; ERAD) に関与するヒト新規遺伝子 HRD1 の単離・同定に成功し、HRD1 がユビキチンリガーゼ活性を有すること、脳神経細胞に発現し小胞体ストレス抑制作用を有することを解明した (*FEBS Lett* 532, 147-152, 2002; *J Neurosci Res* 86, 1577-1587, 2008)。最近、4) HRD1 が AD 発症に関わるアミロイド β (Aβ) の前駆体タンパク質 (APP) の分解を促進することで、Aβ の産生を減少させることを明らかにするとともに、AD 患者の死後大脳皮質において、HRD1 タンパク質量が低下しているという興味深い事実も見出した (*J Neurosci* 30, 3924-3932, 2010)。さらに、5) この HRD1 の発現低下は Aβ の産生と逆相関することを証明した (*J Pharmacol Sci* 113, 285-288, 2010)。これら 3~5) の新知見に基づき、研究代表者らは、AD 発症機構に HRD1 発現低下による ERAD の破綻と小胞体ストレスが関与する可能性を初めて提唱した。

さらに私たちは、ERAD に関与する可能性のある新規ユビキチンリガーゼをバイオインフォマティクス的手法で 51 種同定した。このうち 8 種の遺伝子をクローニングし、これらが ERAD に関与することを証明した (特許公開 2005-330231)。その中より、HRD1 と同様に APP のユビキチン化と分解に関与する新規ユビキチンリガーゼとして

RNF19B を見出した。興味深いことに、RNF19B を発現抑制すると、APP の蓄積が認められるものの、HRD1 発現抑制とは逆に Aβ の産生量が低下する知見を得た。このことから、RNF19B は HRD1 と異なる機構で APP の代謝と Aβ 産生に関与する可能性が示唆された。また、RNF19B と相同性が高いユビキチンリガーゼとして Dorfin (RNF19A; 研究分担者の祖父江が見出し、筋萎縮性側索硬化症 ALS の原因タンパク質 SOD1 の分解に関与する; *J Biol Chem* 277, 36793-36798, 2002) があるが、Dorfin の発現抑制も RNF19B と同様の効果を示す結果を得ている。

2. 研究の目的

本研究では、AD 患者脳における HRD1 タンパク質減少の分子機構とその AD 発症への関与を解明する。最近の研究成果として、研究代表者らは、AD 患者脳における HRD1 タンパク質の減少が、HRD1 タンパク質の不溶化を原因とすることを証明し、酸化ストレスによって HRD1 が不溶化する可能性を示唆した。これを基盤に、本研究は、酸化ストレスによる HRD1 の不溶化機構について明らかにすることを目的とする。また、AD 患者脳における HRD1 の不溶化に伴う減少が、AD 発症の原因であるか結果であるかを解明するため、まず HRD1 のノックアウトマウスが AD 症状を呈するか検討する。一方、研究代表者らは、AD 患者脳や AD モデルマウスにおいて、AD の原因タンパク質である神経原線維変化を構成するリン酸化 Tau タンパク質と HRD1 が同じ局在を示すことを見出している。そこで、HRD1 の不溶化が Aβ やリン酸化 Tau 蓄積による結果として起こる可能性も検証するため、Aβ と Tau による HRD1 不溶化とその分子機構について解析する。

本研究ではさらに、RNF19B と Dorfin の発現抑制による Aβ の減少機構について明らかにする。まず、RNF19B と Dorfin の脳組織や細胞内の局在を確認する。つぎに、APP のプロセシングのどの段階に関与するか明らかにする。また、RNF19B と Dorfin 発現抑制による APP の局在変化について検討する。一方、RNF19B および Dorfin に結合するタンパク質を質量分析により同定し、Aβ の産生に関与するものを絞り込む。さらに、Dorfin のノックアウトマウスを用いて、Dorfin の発現低下による Aβ 産生への影響について、個体レベルでの解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 神経細胞を用いた酸化ストレス・小胞体ストレス・Aβ・Tau による HRD1 の不溶化: 研究代表者らはこれまで、AD 患者死後脳において、HRD1 タンパク質が界面活性剤 (Nonidet P-40) 可溶性画分で減少し、不溶性画分で増加していることを見出している。

また、過酸化水素や rotenone によって HRD1 が不溶化するという最新の知見を基盤に、他の酸化ストレス(MPP⁺, 6-hydroxydopamine、一酸化窒素 NO 産生薬物、過酸化脂質など)についても不溶化するか検討する。一方、AD 脳における HRD1 タンパク質の減少は、これまで神経細胞で証明してきた HRD1 減少による A β の産生増加とは逆に、A β 産生増加による HRD1 タンパク質の減少(不溶化)の可能性も考えられる。そこで、A β による HRD1 タンパク質の不溶化について神経細胞を用いて検討する。具体的には、A β ペプチド添加(外来性 A β)および APP と presenilin の共発現による A β 産生増加(内因性 A β)による HRD1 の不溶化について解析する。また、AD 患者において、HRD1 の免疫染色像がリン酸化 Tau タンパク質と一致することを研究代表者らはすでに見出している。そこで、リン酸化 Tau による HRD1 の不溶化の可能性についても検討するため、変異型 Tau 過剰発現とリン酸化誘導による HRD1 の不溶化について解析する。さらに、AD 脳は小胞体ストレス状態にあることを考慮し、小胞体ストレス試薬による HRD1 の不溶化についても検討する。

(2) HRD1 ノックアウトマウスにおける HRD1 減少に伴う AD 発症: HRD1 減少によって AD が発症するか否かを明らかにするため、HRD1 ノックアウトマウス脳において、A β やリン酸化 Tau の蓄積、神経変性が観察されるか生化学的・免疫組織学的に検討し、さらに学習記憶能力の低下が認められるかについて、Y 字型迷路試験や新奇物質探索試験など行動科学的な解析も行う。

(3) RNF19・Dorfin 発現抑制による APP プロセシングへの影響: APP は α -および β -セクレターゼによってプロセシングを受け、それぞれ C 末端断片である CTF α と CTF β を生じる。さらに、 γ -セクレターゼによって、それぞれ P3 と A β を生じる。したがって、RNF19B・Dorfin の発現抑制による CTF 量の変化を解析することで、どのセクレターゼのプロセシングに RNF19B・Dorfin が関与するかが明らかとなる。そこで、APP プロセシングの過程で生じる分泌型 sAPP α ・sAPP β および P3・A β 量を解析することで、 γ -セクレターゼへの関与の詳細を明らかにする。

(4) RNF19B・Dorfin と APP・ γ -セクレターゼの局在および結合: RNF19B・Dorfin が APP および γ -セクレターゼと共局在するか、脳組織および神経細胞内の局在を免疫染色によって確認する。また、RNF19B・Dorfin と APP および γ -セクレターゼとの結合について、免疫沈降により確認する。

(5) AD モデルマウスを用いた A β ・Tau によ

る HRD1 不溶化: 神経細胞において A β ・Tau による不溶化が認められない場合、時間的な問題が考えられる。そこで、A β が蓄積する変異型 APP (APP^{swe}) トランスジェニックマウス (Tg2576) およびリン酸化 Tau が蓄積する変異型 Tau (P301L) トランスジェニックマウス (JNPL3) さらに変異型 APP・presenilin・Tau を発現する 3 $\times$ Tg-AD トランスジェニックマウスにおいて、長期的負荷により、HRD1 タンパク質の減少(不溶化)が認められるかについて検討する。

(6) RNF19・Dorfin 発現抑制による APP の局在変化: 予備的実験で、RNF19B・Dorfin の発現抑制によって、APP の神経細胞内局在が変化することが判明している。そこで、その局在変化についてさらに詳細に検討するため、各オルガネラにおける APP の変化について、免疫染色法によりより解析する。

(7) RNF19・Dorfin に結合するタンパク質の同定: RNF19B・Dorfin と結合するタンパク質(基質を含む)を同定するため、RNF19B・Dorfin の免疫沈降によって沈降したタンパク質を質量分析により同定する。

(8) 加齢による HRD1 不溶化の検討と抗酸化薬の影響: これまでの予備的実験で、HRD1 タンパク質が加齢に伴い減少する傾向がヒトおよびマウス脳で観察された。さらに詳細を明らかにするため、マウスの加齢に伴う HRD1 タンパク質の減少・不溶化について解析する。

(9) HRD1 不溶化機構の解明: これまでの研究で、HRD1 が細胞内凝集物(アグリソーム)を形成することを見出している。そこで、酸化ストレスおよび A β ・Tau 負荷によって、HRD1 のアグリソーム形成が促進するか検討し、HRD1 の不溶化機構を解明する。また、タンパク質不溶化の要因の一つとして、HRD1 への直接的酸化修飾(S-ニトロシル化、HNE 修飾など)が考えられるため、酸化修飾残基に対する抗体を用いて免疫沈降および Western blot を行なうことで、HRD1 への直接的酸化修飾の有無を検討する。また、修飾されるアミノ酸残基を質量分析により同定する。

(10) Dorfin ノックアウトマウスにおける A β 産生量の変化: 神経細胞と同様に Dorfin ノックアウトマウス脳において、その発現低下により A β 産生量が減少するか検証する。

4. 研究成果

(1) 神経細胞を用いた酸化ストレス・小胞体ストレス・A β ・Tau による HRD1 の不溶化:

HRD1 の不溶化機構について明らかにするため、アルツハイマー病と関連がある A β 、tau、小胞体ストレス、および酸化ストレスによる HRD1 の不溶化の可能性について検討を行った。その結果、HRD1 および HRD1 と複合体を形成する SEL1L は、A β 、tau および小胞体ストレスの負荷によっては不溶化しないことが、神経芽細胞腫 SH-SY5Y を用いた実験によって明らかとなった。一方、酸化ストレスである過酸化水素、ロテノン、4-ヒドロキシノネナールは、HRD1 および SEL1L の不溶化を引き起こすことが判明した。以上の結果より、アルツハイマー病患者脳における HRD1 の不溶化は、酸化ストレスによる可能性が示唆された。

(2) HRD1 ノックアウトマウスにおける HRD1 減少に伴う AD 発症 : HRD1 の減少とアルツハイマー病発症の関連性を明らかにするため、HRD1 のノックアウトマウスにおいて、A β の蓄積量が増加するか検討した。その結果、24 ヶ月齢の HRD1 ノックアウトマウスにおいて A β の蓄積量は、野生型のマウスと有意な差がないことが判明した。また、学習記憶能力の低下が認められるか、Y 字型迷路試験や新奇物質探索試験を行ったが、いずれも有意な差は認められなかった。

(3) RNF19・Dorfin 発現抑制による APP プロセシングへの影響 : RNF19B・Dorfin の発現抑制による A β 産生抑制機構を明らかにするため、APP プロセシングの過程で生じる分泌型 sAPP α ・sAPP β を解析した結果、いずれも産生量に有意な変化は認められなかった。この結果から、RNF19B・Dorfin の発現抑制による A β 産生低下は、 γ -セクレターゼの関与が示唆された。

(4) RNF19B・Dorfin と APP・ γ -セクレターゼの局在および結合 : 両ユビキチンリガーゼにおいて、一方のユビキチンリガーゼの発現を低下させると代償機構が働くことなく、APP の分解能が低下することが判明した。これらのことから、RNF19B および Dorfin の両ユビキチンリガーゼが複合体を形成する可能性が考えられた。そこで、免疫染色法を用いて、マウス脳組織における RNF19B と Dorfin の局在を確認したところ、両ユビキチンリガーゼは海馬および大脳皮質などの神経細胞に選択的に発現し、共局在していた。また、SH-SY5Y 細胞における RNF19B と Dorfin の局在を確認したところ、両ユビキチンリガーゼは小胞体に発現し、共局在していた。さらに、免疫沈降を行ったところ、RNF19B と Dorfin が共沈したことから、両 E3 は複合体を形成していることが判明した。以上の結果より、RNF19B と Dorfin は中枢の神経細胞において複合体を形成することで機能している可能性が示唆された。一方、RNF19B と Dorfin と APP、presenilin が共

局在するか検討したところ、いずれも APP や presenilin と共局在することが示された。

(5) AD モデルマウスを用いた A β ・Tau による HRD1 不溶化 : A β が蓄積する変異型 APP (APP^{swe}) トランスジェニックマウス (Tg2576) およびリン酸化 Tau が蓄積する変異型 Tau (P301L) トランスジェニックマウス (JNPL3) において、HRD1 タンパク質の減少および不溶化は認められなかった。一方で、HRD1 はアルツハイマー病患者脳および tau トランスジェニックマウス脳において、リン酸化 tau と局在が一致することが判明した。以上の結果から、A β もしくはリン酸化 Tau 単独では、HRD1 の不溶化は起こらない可能性も考えられることから、さらに変異型 APP・presenilin・Tau を発現する 3 $\times$ Tg-AD トランスジェニックマウスを用いて、検討する必要がある。

(6) RNF19・Dorfin 発現抑制による APP の局在変化 : Dorfin 発現抑制に伴う CTF β の局在変化について解析した結果、Dorfin の発現抑制によって、CTF β の後期エンドソームとリソソームへの局在が増加した。このことから、Dorfin は CTF β のリソソームへの輸送を調節することで、 γ -セクレターゼへの CTF β の輸送と A β 産生量を制御している可能性が示唆された。さらに、RNF19B を安定的に発現する細胞を樹立し、RNF19B の局在と機能について解析を行った。その結果、RNF19B を発現する細胞では、RNF19B は小胞体に加え、後期エンドソームに多く局在することが判明した。この結果は、RNF19B が初期エンドソームからライソソームへの CTF β の輸送へ関わる結果と一致するものであった。

(7) RNF19・Dorfin に結合するタンパク質の同定 : RNF19・Dorfin による A β 産生機構を明らかにするため、Dorfin に結合するタンパク質を質量分析により同定した。その結果、14-3-3 ϵ が Dorfin と結合することが判明した。14-3-3 ファミリーは、APP の輸送に関与することが既に報告されていることから、その関与が示唆された。

(8) 加齢による HRD1 不溶化の検討と抗酸化薬の影響 : マウスの加齢に伴う HRD1 タンパク質の量的変化とくに、HRD1 の不溶化について解析した。その結果、HRD1 のトランスジェニックマウスでは、加齢に伴う HRD1 タンパク質の不溶化が認められたものの、野生型マウスにおいては、HRD1 のタンパク質の不溶化は認められず、HRD1 タンパク質量に変化はなかった。以上のことから、HRD1 の不溶化には、HRD1 タンパク質の増加やストレスなど負荷が加わる必要があるかもしれない。

(9) HRD1 不溶化機構の解明：HRD1 が細胞内凝集物（アグリソーム）を形成するか検討したところ、A β や Tau の負荷ではアグリソームが形成されなかったが、これらの酸化ストレス薬物は、HRD1 の細胞内凝集体（アグリソーム）の形成を誘導することが示された。したがって、HRD1 や SEL1L は酸化ストレスによって、小胞体から排出され、凝集体を形成して不溶化する可能性が示唆された。HRD1 が 4-HNE による直接修飾を受けるか否か検討した結果、HRD1 は 4-HNE により、分子量が増加し、4-HNE に対する抗体を用いて HRD1 が 4-HNE による修飾を受けていることが明らかとなった。このことから HRD1 は酸化物によって修飾を受けることで不溶化する可能性が示唆された。次に、HRD1 の修飾部位を質量分析によって同定した。その結果、HRD1 の酵素活性に重要な RING-finger 領域のシステイン残基が酸化修飾を受けることが判明した。また、このシステイン残基を保護する目的で、N-エチルマレイミド（NEM）で前処理したところ、4-HNE による分子量増加が NEM によって抑制された。このシステイン残基は、亜鉛と配位することで、RING-finger タンパク質の立体構造形成に重要な部位であり、このシステイン残基の修飾は、ユビキチンリガーゼ活性の失活もしくは活性異常を来すことが他のユビキチンリガーゼで報告されている。このことから HRD1 は、酵素活性部位にあるシステイン残基が酸化修飾を受けることで不溶化・減少する可能性が示唆された。

(10) Dorfin ノックアウトマウスにおける A β 産生量の変化：Dorfin ノックアウトマウスにおける A β 産生量について解析を行ったところ、ノックアウトマウスにおいて A β の蓄積量が減少したことから、神経細胞を用いた結果と一致することが明らかとなった。

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 13 件）

Hosoi T, Nomura J, Ozawa K, Nishi A, and Nomura Y: Possible involvement of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Endoplasmic Reticulum Stress Dis*, 2: 107-116, 2015. 10.1515/ersc-2015-0008、査読有
Mimori S, Koshikawa Y, Mashima Y, Mitsunaga K, Kawada K, Kaneko M, Okuma Y, Nomura Y, Murakami Y, Kanzaki T, and Hamana H: Evaluation of synthetic naphthalene derivatives as novel chemical chaperones that mimic 4-phenylbutyric acid. *Bioorg Med Chem Lett*, 25: 811-814, 2015. 10.1016/j.bmcl.2014.12.080、査読有

Hosoi T, Noguchi J, Takakuwa M, Honda M, Okuma Y, Nomura Y, and Ozawa K: Inhibition of inducible nitric oxide synthase and interleukin-1 β expression by tunicamycin in cultured glial cells exposed to lipopolysaccharide. *Brain Res*, 16: 11-17, 2014. 10.1016/j.brainres.2014.02.035、査読有
Kawada K, Iekumo T, Saito R, Kaneko M, Mimori S, Nomura Y, and Okuma Y: Aberrant neuronal differentiation and inhibition of dendrite outgrowth resulting from endoplasmic reticulum stress. *J Neurosci Res*, 92: 1122-1133, 2014. 10.1002/jnr.23389、査読有

野村靖幸: 神経変性疾患における小胞体折りたたみ不全タンパク質処理応答に関する薬理学的研究. *Yakugaku Zasshi*, 134: 537-543, 2014. 10.1248/yakushi.13-00252、査読有

Saito R, Kaneko M, Kitamura Y, Takata K, Kawada K, Okuma Y, and Nomura Y: Effects of Oxidative Stress on the Solubility of HRD1, a Ubiquitin Ligase Implicated in Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 9: e94576, 2014. 10.1371/journal.pone.0094576、査読有

Suzuki S, Shuto T, Sato T, Kaneko M, Takada T, Suico MA, Cyr DM, Suzuki H, and Kai H: Inhibition of post-translational N-glycosylation by HRD1 that controls the fate of ABCG5/8 transporter. *Sci Rep*, 4: 4258, 2014. 10.1038/srep04258、査読有

Mimori S, Ohtaka H, Koshikawa Y, Kawada K, Kaneko M, Okuma Y, Nomura Y, Murakami Y, and Hamana H: 4-Phenylbutyric acid protects against neuronal cell death by primarily acting as a chemical chaperone rather than histone deacetylase inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett*, 23: 6015-6018, 2013. 10.1016/j.bmcl.2013.08.001、査読有

Mimori S, Okuma Y, Kaneko M, Kawada K, Nomura Y, Murakami Y, and Hamana H: Discovery of Synthetic Methoxy-substituted 4-Phenylbutyric Acid Derivatives as Chemical Chaperones. *Chemistry Letters*, 42: 1051-1052, 2013. 10.1246/cl.130419、査読有

Omura T, Kaneko M, Okuma Y, Matsubara K, and Nomura Y: Endoplasmic reticulum stress and Parkinson's disease: the role of HRD1 in averting apoptosis in neurodegenerative disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 239854, 2013. 10.1155/2013/239854、査読有

Kaneko M: Molecular pharmacological studies on the protection mechanism against endoplasmic reticulum stress-induced neurodegenerative disease. *Yakugaku Zasshi*, 132: 1437-1442, 2012. 10.1248/yakushi.12-00249、査読有

Kondo S, Hino SI, Saito A, Kanemoto S, Kawasaki N, Asada R, Izumi S, Iwamoto H, Oki M, Miyagi H, Kaneko M, Nomura Y,

Urano F, and Imaizumi K: Activation of OASIS family, ER stress transducers, is dependent on its stabilization. Cell Death Differ, 19: 1939-1949, 2012. 10.1038/cdd.2012.77、査読有
Sato T, Sako Y, Sho M, Momohara M, Suico MA, Shuto T, Nishitoh H, Okiyoneda T, Kokame K, Kaneko M, Taura M, Miyata M, Chosa K, Koga T, Morino-Koga S, Wada I, and Kai H: STT3B-dependent posttranslational N-glycosylation as a surveillance system for secretory protein. Mol Cell, 47: 99-110, 2012. 10.1016/j.molcel.2012.04.015、査読有

〔学会発表〕(計 27 件)

Nomura Y, Kaneko M, Okuma Y, Kitamura Y, Takata K, and Nishi A: A novel therapeutic target against Alzheimer's disease: HRD1 as endoplasmic reticulum stress-related ubiquitin ligase. 13th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Geneva (Switzerland), 2014 年 3 月 29 日
金子雅幸、野口尚樹、山森正嗣、齋藤僚、保住功、大熊康修、野村靖幸: ユビキチンリガーゼ Dorfin と RNF19B がアミロイド前駆体タンパク質輸送を介したアミロイド β 産生に關与する可能性. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台国際センター(仙台), 2014 年 3 月 20 日
齋藤僚、金子雅幸、川田浩一、野村靖幸、大熊康修: ユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化機構における酸化ストレスの影響. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台国際センター(仙台), 2014 年 3 月 20 日
金子雅幸: $A\beta$ 産生機構に關与するユビキチンリガーゼの同定. 第 8 回小胞体ストレス研究会, 金沢大学(金沢), 2013 年 10 月 25 日
野口尚樹、金子雅幸、山森正嗣、保住功、大熊康修、野村靖幸: ユビキチンリガーゼ RNF19B および Dorfin の複合体形成の可能性. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013, 熊本大学(熊本), 2013 年 8 月 31 日
金子雅幸、大熊康修、野村靖幸: アミロイド前駆体タンパク質 APP 代謝とユビキチンリガーゼ. 生体機能と創薬シンポジウム 2013, 九州大学(福岡), 2013 年 8 月 30 日
金子雅幸、山森正嗣、保住功、野村靖幸、大熊康修: ユビキチンリガーゼ Dorfin がアミロイド前駆体タンパク質輸送を介したアミロイド β 産生に關与する可能性. Neuro2013, 国立京都国際会館(京都), 2013 年 6 月 20 日
山森正嗣、金子雅幸、高野智喜、川田浩一、野村靖幸、大熊康修: ユビキチンリガーゼ Dorfin が $A\beta$ 産生に關与する可能性. 日本

薬学会第 133 年会, パシフィコ横浜(横浜), 2013 年 3 月 29 日
齋藤僚、金子雅幸、川田浩一、野村靖幸、大熊康修: 酸化ストレスによるユビキチンリガーゼ HRD1 の不溶化がアルツハイマー病の病態形成に關与する可能性. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡国際会議場(福岡), 2013 年 3 月 21 日
高野智喜、山森正嗣、金子雅幸、野村靖幸、大熊康修: ユビキチンリガーゼ Dorfin が CTF β のモノユビキチン化に影響して $A\beta$ 産生に關与する可能性. 第 126 回薬理関係部会, 北里大学(東京), 2012 年 7 月 15 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 靖幸 (Nomura Yasuyuki)
久留米大学・医学部・客員教授
研究者番号: 0003404

(2) 研究分担者

祖父江 元 (Sobue Gen)
名古屋大学・医学系研究科・特任教授
研究者番号: 20148315

大熊 康修 (Okuma Yasunobu)
千葉科学大学・薬学部・教授
研究者番号: 90216771

北村 佳久 (Kitamura Yoshihisa)
立命館大学・薬学部・教授
研究者番号: 60195295

友部 浩二 (Tomobe Koji)
横浜薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号: 80460286

金子 雅幸 (Kaneko Masayuki)
広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・准教授
研究者番号: 10322827

(3) 連携研究者

石垣 診祐 (Ishigaki Shinsuke)
名古屋大学・医学系研究科・特任助教
研究者番号: 40378170

高田 和幸 (Takata Kazuyuki)
京都薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号: 10434664

川田 浩一 (Kawada Koichi)
千葉科学大学・薬学部・講師
研究者番号: 30581631