

令和元年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02492

研究課題名(和文)アルツハイマー病発症リスク因子の分子病態の理解に基づく認知症先制医療法の開発

研究課題名(英文)Development of preemptive medicine based on the molecular mechanism of risk factors for Alzheimer disease

研究代表者

富田 泰輔(Tomita, Taisuke)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：30292957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)に対して個々人のリスクを考慮した先制医療を実現するためには、各リスクがどの病態プロセスに影響するか、を明らかにする必要がある。そこで本研究においては、既知のADリスク遺伝子がA β 産生経路(PICALM、BIN1)やアミロイド蓄積に対するミクログリアの応答性(INPP5D、DAP12)に関わることを培養細胞系及びモデル動物において明らかとした。またBIN1がタウ病態伝播に関わることを見出した。更にゲノムワイドスクリーニングからタウ蓄積に影響をあたえる遺伝子を複数同定した。そしてアストロサイトにおける新規リスク因子としてA β 分解酵素KLK7を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においては、これまでに申請者が精力的に進めてきたA β 産生系に加えて、A β 分解、tau蓄積・伝播、グリア細胞の変調について研究を展開し、各リスク因子の病的役割をシステムチックかつ包括的に理解し、それらの機能制御による抗AD療法の確立を目指し研究を遂行してきた。そして既知のリスク因子の作用点を解明し、A β からタウ蓄積に至るセントラル病態パスウェイを明確にすると同時に、様々な介入点の可能性を示唆した。更に新規リスク因子KLK7の同定、薬理的介入方法の確立などに成功した。今後これらの成果を活かすことで、画期的AD治療・予防法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：To establish the personalized preemptive medicine against Alzheimer disease (AD), we have to understand the effect of each risk factor on the pathological process of AD. In this research, we investigated the pathological effects of known genetic risk factors in vitro and in vivo. We revealed that, among the risk factors, PICALM and BIN1 affect the A β production pathway. In contrast, INPP5D and DAP12 modulates the response of microglia against A β deposition. In addition, we found that BIN1 is involved in the propagation of tau pathology. Moreover, we identified several genes that affect the aggregation of tau. Also, we found KLK7, an A β degrading enzyme, as a novel risk factor expressed in the astrocytes.

研究分野：病態生化学

キーワード：神経変性疾患 認知症 アミロイド リスク因子 モデル動物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝学的・生化学的解析から、アルツハイマー病 (AD) 患者脳の病理学的特徴である老人斑の主要構成成分であるアミロイド β タンパク ($A\beta$) の産生および蓄積が、神経細胞内 tau の蓄積を惹起し、その病態が神経細胞間で伝播していく過程で慢性的に毒性ストレスが生じ、グリア細胞の示す脳内炎症性反応とともに最終的に神経細胞死に至る病的プロセスが AD 発症のセントラルパスウェイであると考えられている。特に近年の大規模臨床観察研究から、老人斑陽性患者脳において神経活動の異常と大脳皮質萎縮の進行が発症前より生じていること、また $A\beta$ 産生を抑制する遺伝子変異が AD および老化に伴う認知機能低下に対して予防的に作用することなどが報告され、AD 患者における最初期分子病態としての $A\beta$ 蓄積の病的意義が確定しつつある。

一方、老人斑は AD 発症に先立って蓄積し、10 年から 30 年に渡る「未病」期が存在することも明らかとなった。この未病期はプレクリニカル AD とも呼ばれ、脳の機能的可塑性により発症が妨げられていると考えられている。これまで治験で多くの抗 $A\beta$ 療法が失敗している理由は、このような可塑性を完全に失った患者への投与によるためであると考えられる。そこで現在の治験研究の対象は、遺伝学的に高発症リスクである家族性アルツハイマー病家系に対する未病期からの介入へとシフトしつつある。すなわち、AD に対する戦略としては、「未病期における高リスク保因者に対する先制医療法」が想定されている。

そのため、リスク因子の同定とその効果の理解は、AD の根治療法開発という観点から重要と考えられている。そのような観点から、近年、様々な遺伝学的・環境的 AD 発症リスク因子が同定されている。興味深いことに、これらの遺伝学的リスク因子がコードするタンパクは、神経細胞シナプスに関連する小胞輸送分子、グリア細胞に発現する脂質代謝経路分子や炎症反応関連分子に大別され、これらのパスウェイの異常が AD 発症に寄与すると想定された。

申請者はこれまで 20 年来に渡り最も発症リスクを高める (100% の発症率) 遺伝子変異である家族性 AD の研究を進め、 $A\beta$ 産生亢進が AD 発症に最も大きなインパクトを与える要素であることを示してきた。そして生化学、分子細胞生物学に加えて、ケミカルバイオロジー、構造生物学を駆使して、製薬企業とも共同研究を進めながら β セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ制御薬、 $A\beta$ 抗体の開発・研究に携わってきた。一方で抗 tau 治療薬についても治験に入りつつあり、AD 病態鍵分子に対する制御薬は実用化に向けて進められている。そこで次の研究展開として AD 発症率や進行に違いを与えるこれらのリスク因子の分子病態研究を行う必要があると考えた。特に「パーソナルゲノム」時代により個々人の遺伝学的な違いが見積もられるようになることを考慮すると、そのリスクの分子病態に基づき、最適な標的に対して予防的な介入ないし先制医療を開始することで AD 発症をよりよく制御することが可能となることが推測される。

2. 研究の目的

本研究計画においては、 A 濃度亢進から tau 蓄積・伝播、脳内炎症から神経変性・細胞死、というシーケンスが想定される AD 発症セントラルパスウェイに対して、遺伝学的および環境的 AD 発症リスク因子がどのようなメカニズムで影響しているのかを網羅的に解明し、その分子病態を反映したモデルとリスク制御法の確立を目指す。

3. 研究の方法

本研究においては、1) AD 発症リスク因子の標的発症プロセスの解明、2) 分子メカニズムに基づく AD 発症リスク因子に対する介入法の開発、という大きく 2 つの項目に分類し、各因子の分子病態の理解度に合わせて検討を進めた。

1) AD 発症リスク因子の標的発症プロセスの解明

リスク因子のもたらす分子病態について、 $A\beta$ および tau 代謝、シナプス機能とグリア細胞活性の各観点から *in vitro* 細胞培養系を用いて検討した。検討するリスク因子としては、これまでに GWAS や次世代シーケンシングによって見出された遺伝子を選択した。表現型としては申請者がこれまでに進めてきた $A\beta$ 産生・分解の検討の他、近年細胞外に放出され病理の伝播が観察される tau への影響 (細胞内凝集、細胞外放出、細胞間伝播)、グリア細胞による $A\beta$ および tau の取り込みや分解、そして神経細胞間シナプスの形成と可塑性への影響をシステムチックに検討した。

2) 分子メカニズムに基づく AD 発症リスク因子に対する介入法の開発

発症リスク因子の発現や機能を変化させる低分子化合物を探索し、 $A\beta$ および tau 代謝、神経およびグリア細胞に与える影響について検討した。また γ セクレターゼについて申請者は 20 年近くに渡る研究を低分子化合物の結合部位や作用機序を解明する技術論および共同研究体制を確立し、ケミカルバイオロジーを利用した低分子化合物を基点とする酵素学、分子生物学的、薬学的アプローチを得意としている。本研究においても AD 発症リスクを最も高めるプレセニリンに関する研究を引き続き行いながら、他のリスク因子についても同様かつ迅速に研究を進めた。

4. 研究成果

4 年間の研究を通じ、以下の点について明らかとした。

細胞内小胞輸送に関わる AD リスク因子である PICALM、BIN1 の解析を進め、それぞれ γ セクレターゼ、 β セクレターゼの細胞内局在及び活性に影響することを細胞培養系で明らかとした。そして PICALM ノックアウトマウスと AD モデルマウスの交配を行って脳内アミロイド蓄積に対する影響について検討を行った。その結果、実際にアミロイド斑の蓄積が低下することを確認した。

BIN1 は直接 BACE1 に相互作用し、エンドソームからリソソームへの輸送経路を介していることを明らかとした。さらに tau 病態の伝播に与える影響を検討し、神経細胞における BIN1 の発現量上昇によって tau 蓄積病態が誘導されることを見出した。したがって BIN1 は AD 患者脳において $A\beta$ 産生のみならず、tau 蓄積病態伝播にも影響している、重要な AD リスク因子である可能性が考えられた。

申請者はアストロサイトが $A\beta$ 分解活性を保持していることに着目し生化学的、分子遺伝学的な解析を行い、AD 発症関連因子として KLK7 を同定した。そして KLK7 ノックアウトマウスとの交配により有意にアミロイド斑蓄積が上昇することを確認した。またリコンビナント KLK7 タンパクの脳内投与により $A\beta$ 量が低下することを確認したことから、KLK7 の発現上昇は AD 治療・予防法となりうることを示された。KLK7 の発現制御メカニズムについてさらに検討を行い、アストロサイトにおける KLK7 発現は $A\beta$ によって惹起される炎症反応によって上昇することを見出した。またその制御機構にはグルタミン酸受容体の関与が示唆され、アストロサイトにおける新たな $A\beta$ 量制御機構の存在を明らかとした。グルタミン酸受容体アンタゴニストであるメマンチンがその mRNA 発現量を上昇させることを見出し、KLK7 プロモーターの上流 250bp 以内にメマンチン応答性を決定する転写制御領域が存在することを見出した。

前年度に開始した CRISPR スクリーニング、化合物スクリーニングにより、 $A\beta$ 分解活性を制御する複数の自然免疫関連遺伝子群や炎症性脂質メディエーターを同定した。後者についてはその下流シグナルとして複数の GPCR を見出した。特にグリア細胞における $A\beta$ 分解活性を制御するシグナル伝達機構に関わる受容体として、不飽和脂肪酸をリガンドとする GPR120 を同定した。APP トランスジェニックマウス脳内に GPR120 アンタゴニストを投与することにより、 $A\beta$ 量の有意な低下を認め、*in vivo* での病的重要性を明らかとした。

そして脳内においてミクログリア特異的に発現する AD 発症リスク修飾因子の一つ INPP5D について、APP ノックインマウスの解析から、アミロイド蓄積に対するミクログリアの集積をこの分子が制御している可能性を見出した。さらに INPP5D が介在するシグナルの受容体として TREM2/DAP12 ヘテロマーが知られている。そこで DAP12 ノックアウトマウスと APP ノックインマウスを交配して解析した結果、DAP12 シグナル抑制によってアミロイド蓄積に対するミクログリアの集積が失われることが明らかとなった。さらに INPP5D^{+/-};DAP12^{-/-} マウス (INPP5D ノックアウトマウスは出生後致死のためアミロイド蓄積への影響は検討できない) により、その集積が若干回復したことから、DAP12-INPP5D 経路はアミロイド蓄積に対するミクログリアの遊走性を決定しているシグナルであると考えられた。

以上より、本研究においては、これまでに申請者が精力的に進めてきた $A\beta$ 産生系に加えて、 $A\beta$ 分解、tau 蓄積・伝播、グリア細胞の変調について研究を展開し、各リスク因子の病的役割をシステムチックかつ包括的に理解し、それらの機能制御による抗 AD 療法の確立を目指し研究を遂行してきた。そして既知のリスク因子の作用点を解明し、 $A\beta$ からタウ蓄積に至るセントラル病態パスウェイを明確にすると同時に、様々な介入点の可能性を示唆した。更に新規リスク因子 KLK7 の同定、薬理的介入方法の確立などに成功した。今後これらの成果を活かすことで、画期的 AD 治療・予防法の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 27 件)

1. Takatori S, Tomita T*: AP180 N-terminal Homology (ANTH) and Epsin N-terminal Homology (ENTH) Domains: Physiological Functions and Involvement in Disease. *Adv Exp Med Biol.* in press. doi: 10.1007/5584_2018_218. PMID: 29774507
2. Kanatsu K, Hori Y, Ebinuma I, Chiu YW, Tomita T*: Retrograde transport of γ -secretase from endosomes to the trans-Golgi network regulates $A\beta$ 42 production. *J Neurochem* 147(1):110-123, 2018. doi: 10.1111/jnc.14477. PMID: 29851073
3. Cai T, Tomita T*: Structural analysis of presenilin by substituted cysteine accessibility method. *Bio-protocol* 8(17), September 05, 2018. doi: 10.21769/BioProtoc.2470.
4. Araki M, Ito G*, Tomita T*: Physiological and pathological functions of LRRK2: a systematic review. *Neuronal Signaling* 2(4):NS20180005, 2018 doi: 10.1042/NS20180005.
5. Imai S, Cai T, Tomita T, Futai Y: Specific mutations in presenilin 1 enhance γ -secretase activities to promote amyloid β trimming. *J Biochem* 165(1):37-46, 2019. doi: 10.1093/jb/mvy081. PMID: 30289529
6. Takatori S, Wang W, Iguchi A, Tomita T*: Genetic Risk Factors for Alzheimer Disease - Emerging Roles of Microglia in Disease Pathomechanisms *Adv Exp Med Biol.* 1118:83-116, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-05542-4_5. PMID: 30747419
7. Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Takatori S, Ouchi Y, Ikeuchi T, Makino M,

- Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T*: Loss of astrocyte-derived kallikrein 7 exacerbates amyloid pathology in Alzheimer disease model mouse. *EMBO Mol Med* e8184, 2018. doi: 10.15252/emmm.201708184. PMID: 29311134
8. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Dore V, Fowler C, Li QX, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K: High performance plasma A β -amyloid biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 554(7691):249-254, 2018. doi: 10.1038/nature25456. PMID: 29420472
 9. Ni J, Taniguchi A, Kuninobu Y, Ozawa S, Hori Y, Kuninobu Y, Saito T, Saido TC, Tomita T, Sohma Y, Kanai M: Near-infrared photoactivatable oxygenation catalysts of amyloid protein. *Chem* 4(4):807-820, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.02.008>.
 10. Liu CY, Ohki Y, Tomita T, Reed BR, Jagust W, Berlo VV, Jin L-W, Chui HC, Coppola G, Ringman JM: Two novel mutations in the first transmembrane domain of presenilin 1 cause young-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 58(4):1035-1041, 2017. doi: 10.3233/JAD-161203.
 11. Ito K, Tatebe, Suzuki K, Hirayama T, Hayakawa M, Kubo H, Tomita T, Makino M: Memantine reduces the production of amyloid- β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol* 798:16-25, 2017. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.001. PMID: 28167259
 12. Ito G*, Tomita T*: An assay for Rab10 phosphorylation detection by LRRK2 activity using SDS-PAGE with a phosphate-binding tag. *J Vis Exp* (130), e56688, 2017. doi: 10.3791/56688.
 13. Cai T, Yonaga M, Tomita T*: Activation of trimming activity of the γ -secretase by topological changes of transmembrane domain 1 of presenilin 1. *J Neurosci* 37(50):12272-12280, 2017. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1628-17.2017. PMID: 29118109
 14. Sakurai S, Tomita T, Shimizu T, Ohto U: The crystal structure of mouse LC3B in complex with the FYCO1 LIR reveals the importance of the flanking region of the LIR motif. *Acta Crystallographica Section F* 73(Pt 3):130-137, 2017. doi: 10.1107/S2053230X17001911. PMID: 28291748
 15. Tomita T*: Probing the structure and function relationships of presenilin by substituted-cysteine accessibility method. *Methods Enzymol* 584:185-205, 2017. doi: 10.1016/bs.mie.2016.10.033. PMID: 28065263
 16. Tomita T*: Aberrant proteolytic processing and therapeutic strategies in Alzheimer disease. *Adv Biol Regul* 64:33-38, 2017. doi: 10.1016/j.jbior.2017.01.001. PMID: 28082052
 17. Kikuchi K, Kidana K, Tatebe T and Tomita T*: Dysregulated metabolism of the amyloid- β protein and therapeutic approaches in Alzheimer disease. *J Cell Biochem* 118(12):4183-4190, 2017. doi: 10.1002/jcb.26129. OMID: 28488760
 18. Futai E*, Osawa S, Cai T, Fujisawa T, Ishiura S, Tomita T: Suppressor mutations for presenilin 1 familial Alzheimer disease mutants modulate γ -secretase activities. *J Biol Chem* 291(1):435-446, 2016. doi: 10.1074/jbc.M114.629287. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26559975
 19. Tominaga A, Cai T, Takagi-Niidome S, Iwatsubo T, Tomita T*: Conformational changes in transmembrane domain 4 of presenilin 1 are associated with altered A β 42 production. *J Neurosci* 36(4):1362-1372, 2016. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5090-14.2016. PMID: 26818522
 20. Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N: Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance. *J Neurochem* 137(4):647-658, 2016. doi: 10.1111/jnc.13586. PMID: 26896628
 21. Hayashi Y, Nishimune H, Hozumi K, Saga Y, Harada A, Yuzaki M, Iwatsubo T, Kopan R, Tomita T*: A novel non-canonical Notch signaling regulates presynaptic formation in postmitotic neurons. *Sci Rep* 6: 23969, 2016. doi:10.1038/srep23969. PMID: 27040987
 22. Miyagawa T, Ebinuma I, Morohashi Y, Hori Y, Chang MY, Hattori H, Maehara T, Yokoshima S, Fukuyama T, Tsuji S, Iwatsubo T, Prendergast GC, Tomita T*: BIN1 regulates BACE1 intracellular trafficking and amyloid- β production. *Hum Mol Genet* 25(14):2948-2958, 2016. pii: ddw146. Doi: 10.1093/hmg/ddw146. PMID: 27179792
 23. Shinoda T, Shinya N, Ito K, Ishizuka-Katsura Y, Ohsawa N, Terada T, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Tomita T, Ishibashi Y, Hirabayashi Y, Tomomi Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yokoyama S: A systematic cell-free methodology to produce mammalian membrane proteins for crystallography. *Sci Rep* 6: 30442, 2016. doi: 10.1038/srep30442. PMID: 27040987
 24. Kanatsu K, Hori Y, Takatori S, Watanabe T, Iwatsubo T, Tomita T*: Partial loss of CALM function reduces A β 42 production and amyloid deposition in vivo. *Hum Mol Genet* 25(18):3988-3997, 2016. pii: ddw239. doi: 10.1093/hmg/ddw239. PMID: 27466196
 25. Reinhardt S, Grimm M, Stahlmann C, Hartmann T, Shudo K, Tomita T, Endres K: Rescue of hypovitaminosis A induces non-amyloidogenic Amyloid Precursor Protein (APP) Processing. *Curr Alzheimer Res* 13(11):1277-1289, 2016. PMID: 27335034
 26. Kanatsu K and Tomita T*: Membrane trafficking and proteolytic activity of γ -secretase in Alzheimer disease. *Biol Chem* 397(9):827-835, 2016. doi: 10.1515/hsz-2016-0146. PID: 27390881
 27. Takagi-Niidome S, Sasaki T, Osawa S, Sato T, Morishima K, Cai T, Iwatsubo T, Tomita T*: Cooperative substrate gating mechanism by hydrophilic loop 1 and C terminus of presenilin 1 in the amyloid- β production. *J Neurosci* 35(6):2646-2656, 2015. doi:

[学会発表](計141件)

1. 富田泰輔: 画期的アルツハイマー病創薬を目指した光触媒の開発 2019年2月24日 第二回三融会・武田神経科学シンポジウム 大阪
2. 富田泰輔: アルツハイマー病の分子病態解明 2019年2月15日第一回島津奨励賞記念講演 京都
3. Taisuke Tomita: Genome wide screening of genetic factors for tau aggregation. Seminar at Lithuanian University of Health Sciences. February 4, 2019. Kaunas, Lithuania
4. Taisuke Tomita: Understanding the molecular/cellular pathology and emerging strategies for Alzheimer disease 2019年1月4日 生理研部門公開セミナー 岡崎
5. 富田泰輔: グリア細胞病態の制御によるアルツハイマー病治療戦略 2018年11月25日第36回日本神経治療学会学術集会 東京
6. 富田泰輔: アストロサイト由来 $A\beta$ 分解酵素 KLK7 を創薬標的としたアルツハイマー病治療薬創出 2018年10月12日 第37回日本認知症学会学術集会 札幌
7. Taisuke Tomita: Emerging roads to novel therapeutics/prevention approaches for Alzheimer disease. September 25, 2018. Japan-Lithuania Joint Life Sciences Symposium. Vilnius, Lithuania
8. Taisuke Tomita: Understanding the molecular/cellular pathology and emerging strategies for Alzheimer disease. September 17, 2018. LMU seminar. Munich, Germany
9. Taisuke Tomita: Understanding the molecular/cellular pathology and emerging strategies for Alzheimer disease. August 30, 2018. 2018 KSBNS Annual Meeting. Seoul, Korea
10. 富田泰輔: 認知症治療・予防薬開発の最前線 2018年6月24日 第2回日本脳神経外科認知症学会学術集会 市民公開講座 東京
11. 富田泰輔: アルツハイマー病の分子病態解明と創薬研究 2018年6月24日 第2回日本脳神経外科認知症学会学術集会 東京
12. Taisuke Tomita: Phenotypic changes in glial cells in Alzheimer disease. June 11-13, 2018. 5th International Conference on Molecular Neurodegeneration. Stockholm, Sweden
13. Taisuke Tomita: Novel strategies for facilitation of amyloid clearance in the brain. June 01-04, 2018. Targeting Therapy of Alzheimer's and Related Neurodegenerative Diseases Conference. Nassau, Bahamas
14. Taisuke Tomita: Development of personalized therapeutic/prevention approaches for Alzheimer disease. April 18, 2018. Workshop on Biomedical Engineering. Cambridge, UK
15. Taisuke Tomita: Understanding the molecular/cellular pathology and emerging strategies for Alzheimer disease. February 16, 2018. Neuroscience in Kobe. Kobe
16. 富田泰輔: アルツハイマー病発症機構の解明と創薬研究 2018年2月5日 第5回御茶ノ水サイエンス倶楽部 東京
17. 富田泰輔: アルツハイマー病発症機構と先制医療開発へのアプローチ 2017年12月2日 New Horizon for Neuroscience 「アルツハイマー病の未来予想図」 東京 教育講演
18. 富田泰輔: 認知症治療薬開発の現状と未来 2017年11月17日 第7回都医学研シンポジウム 東京
19. Taisuke Tomita: Novel approach for anti-amyloid- β therapeutics against Alzheimer disease. October 27, 2017. CMB Seminar at Northwestern University. Chicago, USA
20. Taisuke Tomita: Development of personalized therapeutic/prevention approaches for Alzheimer disease. September 20th-22nd, 2017. Stockholm-Tokyo University Partnership, Workshop on Active Ageing. Stockholm, Sweden
21. 富田泰輔: アルツハイマー病発症機構の解明と創薬研究における新たな展開 2017年9月17日 第59回歯科基礎医学会学術大会 松本
22. 富田泰輔: アルツハイマー病発症機構の解明と創薬研究における新たな展開 2017年9月16日 日本薬学会関東支部大会 東京
23. Taisuke Tomita: Aberrant proteolytic processing and therapeutic strategies in Alzheimer disease. May 18-19, 2017. Tohoku Forum on Aging Science: Bioinformatics & Preventive Medicine: The use of advanced cutting-edge Bioinformatics & Preventive Medicine for Alzheimer's Disease. Sendai.
24. 富田泰輔: アルツハイマー病の発症機構と創薬研究 2017年4月23日 第17回認知症学会専門医教育セミナー 田町
25. Taisuke Tomita: Aberrant proteolytic processing and therapeutic strategies in Alzheimer disease. March 10-11, 2017. BRI International Symposium 2017. Niigata.
26. Taisuke Tomita: Novel $A\beta$ degrading enzyme and astrocytes. February 6-8, 2017. The 26th Adler Symposium will focus on four major themes: potential role of lifestyle in neurodegeneration. San Diego, USA
27. Taisuke Tomita: Aberrant proteolytic processing and therapeutic strategies in Alzheimer disease. October 3, 2016. 56th Advances in Biological Regulation. Bologna, Italy
28. 富田泰輔: 認知症に対する先制医療・治療法開発に向けた新展開 2016年8月25日 Mie

AD Symposium 三重

29. 富田泰輔：アストロサイト由来プロテアーゼ KLK7 によって制御される脳内 A β 分解メカニズムの解明 2016 年 7 月 20 日 第 39 回日本神経科学大会 横浜
30. Taisuke Tomita: Effect of γ -secretase inhibitor and modulator on the conformation of presenilin 1 May 9-11, 2016. 4th International Conference on Molecular Neurodegeneration (ICMN2016). Seoul, Korea
31. 富田泰輔：遺伝学的アルツハイマー病リスク因子の分子病態解明 2015 年 12 月 1 日 BMB2015 神戸
32. 富田泰輔：アルツハイマー病予防・治療における γ セクレターゼ活性制御 2015 年 11 月 28 日 第 33 回神経治療学会総会 名古屋
33. Taisuke Tomita: Astrocyte-mediated proteolytic mechanism regulates amyloid- β metabolism in brain. November 23, 2015. Cambridge - U Tokyo workshop. Cambridge, UK
34. Taisuke Tomita: Aberrant proteolytic processing and therapeutic strategies in Alzheimer disease. October 8, 2015. 9th General Meeting of the International Proteolysis Society. Penang, Malaysia
35. Taisuke Tomita: Towards development for preemptive medicine against Alzheimer disease July 13, 2015. IARU Global Summer Program. Tokyo

〔図書〕(計 15 件)

1. 富田泰輔：リスク遺伝子に着目したアルツハイマー病分子病態の新知見 分子精神医学 17(2);10-14, 2017
2. 富田泰輔：アミロイド β タンパク質産生分子機構 実験医学増刊 35(12):2008-2015, 2017
3. 富田泰輔：セクレターゼの構造活性相関に基づくアミロイド β 産生制御 医学のあゆみ 257(5):349-354, 2016
4. 富田泰輔：アルツハイマー病リスク遺伝子から見る新しい治療の可能性 脳 21 19(3): 59-63, 2016
5. 富田泰輔：アポリポタンパク質 E と認知症 生物の科学「遺伝」 70(3): 230-234, 2016
6. 富田泰輔：Alzheimer 病治療に向けた新規標的分子機構 最新医学 増刊 71: 639-643, 2016
7. 富田泰輔：タンパク質膜内配列切断によるシグナリング 実験医学 増刊 33(10) 1575-1579, 2015

〔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.f.u-tokyo.ac.jp/~neuropsych/tomita/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。