

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07119

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞を用いた超高感度タンパク質プロファイリングに基いた薬効予測系の創成

研究課題名(英文) Creation of drug efficacy prediction system based on ultrasensitive protein profiling using human iPS cells

研究代表者

久米 利明 (Kume, Toshiaki)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：10303843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)などの神経変性疾患は根本治療は確立しておらず、早期の介入による先制医療への期待が高まっているが、それを実施するためのバイオマーカーが見出されていない。そこで本研究では、個別のタンパク質の変動に注目するのではなく、タンパク質プロファイリング技術を活用して網羅的にタンパク質変動パターンを蓄積し、その中から抽出した複数のタンパク質変動パターンを疾患のバイオマーカーとして利用するための基盤研究を進める予定であったが、種々の事情により、ADのモデルマウスならびにその発症に重要であるA β の立体構造に着目した毒性発現機序の検討を進め、いくつかの重要な因子を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脳疾患と関連するタンパク質のプロファイルに関する新たな知見が得られることが期待されます。これにより、脳の病理学や疾患の発症機構についてより深い理解が可能になります。また、新しいタンパク質プロファイリング技術の開発や改良は、医学研究における重要な手法の進歩を促進することが期待されます。社会的意義については、脳疾患における早期診断と個別化された治療法の開発は、患者の生活の質を向上させる重要な要素であり、バイオマーカーの創出は、脳疾患の早期検出や効果的な治療法の開発に寄与することが期待されます。

研究成果の概要(英文)：There is currently no established fundamental treatment for neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease (AD), and there is increasing hope for preemptive medicine through early intervention. However, no biomarkers have been discovered to facilitate its implementation. In this study, instead of solely focusing on individual protein variations, we employed protein profiling technology to comprehensively collect patterns of protein variation. Multiple protein variation patterns were then identified as potential disease biomarkers. Initially, our plan was to conduct basic research on their application. However, due to various circumstances, we shifted our focus to investigating the mechanism of toxicity manifestation in AD model mice and the three-dimensional structure of A β , which plays a crucial role in its onset. By doing so, we aimed to elucidate the contributing factors involved.

研究分野：神経薬理学

キーワード：タンパク質プロファイリング アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病などの難治性神経変性疾患や脳梗塞などによる高次脳機能障害の根本治療法は確立しておらず、早期の介入による先制医療への期待が高まっているが、それを実施するためのバイオマーカーが見出されていないのが現状である。これまでに神経疾患のバイオマーカー探索研究は数多くなされているが、その多くはシングルマーカーを対象としており、近年になって複数の因子を対象とするマルチマーカーへとその対象が広がっているが、医療現場で実際に利用可能なバイオマーカーの同定には成功していない。そこで本研究では個別のタンパク質の変動に注目するのではなく、新規タンパク質プロファイリング技術を活用して網羅的にタンパク質変動パターンを蓄積し、その中から抽出した複数のタンパク質変動パターンを疾患のバイオマーカーとして利用するための基盤研究を進める。また、これまでの創薬研究ではモデル動物を作製し、病態解明を行うことによって、治療薬標的を抽出し、その標的への作用化合物を開発してきた。しかし、それら候補化合物が治療薬として成功する確率は極めて低い。この乖離を解決するためには、ヒトとモデル動物での薬物への反応が同じ部分と違う部分があることを把握する必要がある。本研究では、ヒト細胞とモデル動物細胞の両者において、疾患群と健常群とのタンパク質変動パターンデータベースとして蓄積する。これを用いて、ヒトと動物の両者において共通に疾患群のパターンから健常群のそれへと変動を起こす化合物がヒトにおいても治療効果を発現することが期待される。さらに作用機序の明確な化合物でのタンパク質変動パターンデータを蓄積することで、同様の変動パターンを有する化合物を探索することにより作用未知化合物の薬効予測が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、新規タンパク質プロファイリング技術を活用し、根治困難な脳疾患に対する先制医療を実現するためのバイオマーカーの探索とヒトおよびモデル細胞の両者タンパク質変動パターンから薬物の作用点の解析系を構築し、新規化合物の薬効予測を実現する基盤研究を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

(1)モデル細胞を用いた疾患誘発時のタンパク質変動パターンデータの蓄積

モデル細胞における疾患発症前の正常状態の細胞内タンパク質の泳動パターンデータを蓄積した上で、疾患発症後および疾患誘導時のタンパク質変動パターンのデータを取得する。その後、過酸化水素を用いた酸化ストレスを付加した細胞におけるタンパク質の泳動パターンデータを取得する。

(2)ADの発症に重要な役割を果たす A の立体構造に着目した毒性発現機構の解析

A の立体構造に着目し性質の異なる4つのAを用いて、それぞれのAと相互作用するタンパク質を探索した。磁気ビーズ (FGビーズ) を利用したアフィニティー精製を用い、6週齢のC57BL/6NcrSlcマウスから抽出した海馬タンパク質溶液、ビオチン標識A (4種) をバッファー中で混合し反応させた後、HM Streptavidin FG beads を添加し、さらに反応させた。磁気によりFG beads を保持することで、beads に結合したタンパク質のみを回収し、その全量を質量分析に供した。

(3)新規 AD モデルマウスにおけるタンパク質発現変化の網羅的解析

A の立体構造に着目した新規 AD モデルマウスを用いて、発症前、発症後のタンパク変動パターンを取得する。組織採取後に、発症前後のタンパク変動パターンを取得する予定である。そのサンプルを用いてマイクロアレイによる発現変化の網羅解析を行った。

4. 研究成果

(1)モデル細胞を用いた疾患誘発時のタンパク質変動パターンデータの蓄積

ヒト iPS 由来細胞を用いて、野生型 A とより神経毒性を発現しやすい立体構造を固定した A を細胞に処置した後のタンパク質変動パターンを取得している。多くの疾患でその病因の一つとして考えられている危険因子に酸化ストレスがある。そこでまず最初に酸化ストレス負荷時のタンパク質の変化について検討を行った。ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞への神経毒の一つである過酸化水素を顕著な細胞死が観察されない、100 μ M の濃度で 24 時間処置した。その後、細胞内のタンパク質を抽出し、2 次元電気泳動に供した。その泳動パターンから、この細胞で得られたスポットを解析したところ、891 個のスポットが確認された。これらのうちコントロールと比較して過酸化水素処置により、そのシグナルが増減するものが複数観察された。以上の結果より、ヒト iPS 細胞由来ニューロンにおいて、タンパク質プロファイリングを行う系のプロトタイプとして有用であると考えられた。

(2)AD の発症に重要な役割を果たす A の立体構造に着目した毒性発現機構の解析

アルツハイマー病の主要な危険因子の一つであるアミロイド タンパク質(A)の立体構造に着目し性質の異なる 4 つの A を用いて、それぞれの A と相互作用するタンパク質を探索することで細胞毒性とシナプス毒性の機序の違いを明らかにする。4 つの A を用い、それらと相互作用するタンパク質を質量分析・比較定量により網羅的に解析を行った。具体的には、磁気ビーズ (FG ビーズ) を利用したアフィニティー精製を用いた。6 週齢の C57BL/6NcrSlc マウスから抽出した海馬タンパク質溶液、ビオチン標識 A (4 種) をバッファー中で混合し反応させた後、HM Streptavidin FG beads を添加し、さらに反応させた。磁気により FG beads を保持することで、beads に結合したタンパク質のみを回収し、その全量を質量分析に供した。性質の異なる 4 つの A と相互作用タンパク質の違いを網羅的に解析した。その中から細胞毒性への関連が予想されるタンパク質として数種類の候補タンパク質が見出された。その中の一つとして、アクチン切断タンパク質 cofilin のリン酸化を介して、細胞接着とアクチン骨格を制御する TESK1 に着目した。神経系細胞株である PC12 細胞を用いて検討を行ったところ、A 処置による cofilin のリン酸化は、溶媒処置と比較して増加傾向が見られた。以上の結果から A は、TESK1 に直接相互作用することで cofilin 活性に影響し、細胞骨格系の異常を惹起することで細胞毒性が発現する可能性が考えられる。

(3)新規 AD モデルマウスにおけるタンパク質発現変化の網羅的解析

アミロイド タンパク質(A)の立体構造に着目した年度は、アミロイド タンパク質(A)の立体構造に着目した新規アルツハイマー病モデルマウスを用いて、発症前、発症後のタンパク変動パターンを取得する目的で、各タイムポイントにおける組織採取を行った。組織採取後に、マイクロアレイによる検討を行った。9 ヶ月齢のモデルマウスでは、脳内における老人斑の蓄積ならびに認知機能障害が生じている状態である。このマウスと野生型マウスでの比較を行う

ことにより、いくつかのシグナル経路の亢進または減弱していることを明らかにした。その中で AD マウス海馬において早期からグリア細胞の活性化が観察されたため、毒性コンホマーA の潜在的な標的としてグリア細胞が示唆される。一方、グリア細胞の低酸素誘導因子である HIF 経路の調節が AD の治療標的となることが示唆されるため、海馬における HIF の発現量に着目した。また HIF-3 は HIF-1 や HIF-1 とヘテロダイマーを形成するが、自身は転写活性を持たないため HIF-1 経路の下流遺伝子発現を抑制することが報告されている。しかし、AD における HIF-3 の関与についての報告はほとんどない。そこで海馬における HIF 関連分子である HIF-3 , HIF-1 , HIF-1 の発現量解析を行った。3-12 ヶ月齢の NL-P-F マウス海馬において HIF-3 , HIF-1 , HIF-1 の遺伝子発現を調べると、6-9 ヶ月齢の NL-P-F マウスでは HIF-3 の遺伝子発現レベルが低下した。HIF-3 は HIF-1 経路の下流で遺伝子発現が増加する。HIF-1 は細胞内で常に分解されるが、低酸素時などに分解経路が阻害されることでタンパク質発現が増加して機能するタンパク質である。そこで HIF-1 のタンパク質発現を調べた。6 ヶ月齢の NL-P-F マウス海馬において HIF-1 のタンパク質発現が増加した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Inami Yoshihiro, Fukushima Miki, Kume Toshiaki, Uta Daisuke	4. 巻 148
2. 論文標題 Histamine enhances ATP-induced itching and responsiveness to ATP in keratinocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 255 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.12.004	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 Matsumoto Mami, Miyamoto Moeri, Sawahata Masahito, Izumi Yasuhiko, Takada-Takatori Yuki, Kume Toshiaki	4. 巻 147
2. 論文標題 Establishing a high throughput drug screening system for cerebral ischemia using zebrafish larvae	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 138 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.06.006	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 Hiramatsu Genki, Matsuda Kosuke, Uta Daisuke, Mihara Kenichi, Kume Toshiaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Panaxytriol Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Microglia Activation in Brain Inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1024 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00288	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 Sawahata Masahito, Izumi Yasuhiko, Akaike Akinori, Kume Toshiaki	4. 巻 173
2. 論文標題 In vivo brain ischemia-reperfusion model induced by hypoxia-reoxygenation using zebrafish larvae	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 45 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2021.05.003	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 Hiramatsu Genki, Uta Daisuke, Mihara Kenichi, Andoh Tsugunobu, Kume Toshiaki	4. 巻 145
2. 論文標題 Inhibitory effect of panaxytriol on BV-2 microglial cell activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 273 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.01.001	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 Delgado-Wicke P, Rodriguez-Luna A, Ikeyama Y, Honma Y, Kume T, Gutierrez M, Lorrio S, Juarranz, Gonzalez S.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Fernblock Upregulates NRF2 Antioxidant Pathway and Protects Keratinocytes From PM 2.5-Induced Xenotoxic Stress.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxid Med Cell Longev.	6. 最初と最後の頁 2908108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/2908108. eCollection 2020.	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 Inose Y, Izumi Y, Takada-Takatori Y, Akaike A, Koyama Y, Kaneko S, Kume T.	4. 巻 736
2. 論文標題 Protective effects of Nrf2-ARE activator on dopaminergic neuronal loss in Parkinson disease model mice: Possible involvement of heme oxygenase-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 135268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135268.	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 Murakami K, Yamaguchi T, Izuo N, Kume T, Hara H, Irie K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthetic and biophysical studies on the toxic conformer in amyloid with the E22 mutation in Alzheimer pathology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chem Neurosci.	6. 最初と最後の頁 3017-3024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchemneuro.0c00331.	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 Murakami Kazuma, Yoshimura Mayuko, Nakagawa Shota, Kume Toshiaki, Kondo Takayuki, Inoue Haruhisa, Irie Kazuhiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Evaluation of Toxic Amyloid 42 Oligomers in Rat Primary Cerebral Cortex Cells and Human iPS-derived Neurons Treated with 10-Me-Aplog-1, a New PKC Activator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041179	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 Taguchi Kazuya, Izumi Yasuhiko, Takada-Takatori Yuki, Akaike Akinori, Kume Toshiaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Protective Effect of 2,3-Dihydroxy-4,6-dimethoxychalcone on Glutamate-Induced Neurotoxicity in Primary Cortical Cultures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 184 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00718	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 Yamamoto Kenji, Izumi Yasuhiko, Arifuku Monami, Kume Toshiaki, Sawada Hideyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 -Synuclein oligomers mediate the aberrant form of spike-induced calcium release from IP3 receptor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52135-3	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 Nakagawa Shota, Izumi Yasuhiko, Takada-Takatori Yuki, Akaike Akinori, Kume Toshiaki	4. 巻 519
2. 論文標題 Increased CCL6 expression in astrocytes and neuronal protection from neuron?astrocyte interactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 777 ~ 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.030	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 Takada-Takatori Yuki, Takeda Yuka, Imai Risa, Izumi Yasuhiko, Akaike Akinori, Tsuchida Katsuharu, Kume Toshiaki	4. 巻 141
2. 論文標題 Effects of 2,3-dihydroxy-4,6-dimethoxychalcone derived from green perilla on auricle thickness in chronic contact dermatitis model mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 17~24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.08.004	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 Takada-Takatori Yuki, Tomii Yuri, Takemasa Shota, Takeda Yuka, Izumi Yasuhiko, Akaike Akinori, Tsuchida Katsuharu, Kume Toshiaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Protective Effects of 2,3-Dihydroxy-4,6-dimethoxychalcone Derived from Green Perilla Leaves against UV Radiation-Induced Cell Injury in Human Cultured Keratinocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1936~1941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00618	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 Iwasaki Mami, Izuo Naotaka, Izumi Yasuhiko, Takada-Takatori Yuki, Akaike Akinori, Kume Toshiaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Protective Effect of Green Perilla-Derived Chalcone Derivative DDC on Amyloid Protein-Induced Neurotoxicity in Primary Cortical Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1942~1946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00657	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 Takada-Takatori Yuki, Nakagawa Shota, Kimata Riko, Nao Yousuke, Mizukawa Yumiko, Urushidani Tetsuro, Izumi Yasuhiko, Akaike Akinori, Tsuchida Katsuharu, Kume Toshiaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Donepezil modulates amyloid precursor protein endocytosis and reduction by up-regulation of SNX33 expression in primary cortical neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47462-4	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16件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiramatsu G, Matsuda K, Uta D, Mihara K, Sawahata M, Kume T
2. 発表標題 Panaxytriol inhibits lipopolysaccharide-induced microglia activation in brain inflammation mouse model
3. 学会等名 6th Toyama-Basel Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiramatsu G, Sawahata M, Uta D, Mihara K, Kume T.
2. 発表標題 Panaxytriol, which is an active Panax ginseng component, inhibits LPS-induced microglia activation in vitro and in vivo.
3. 学会等名 Natural Products or Healthy Aging 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiramatsu G, Matsuda K, Uta D, Mihara K, Kume T.
2. 発表標題 Panaxytriol inhibits lipopolysaccharide induced microglia activation.
3. 学会等名 The 51th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤幡雅仁, 青山佳樹, 歌大介, 久米利明.
2. 発表標題 NMDAの脳内投与がゼブラフィッシュ稚魚の脳循環及び神経細胞に与える影響.
3. 学会等名 第7回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平松元気, 歌大介, 三原憲一, 安東嗣修, 久米利明.
2. 発表標題 Panaxytriolのミクログリア活性化に対する抑制作用機序の解析.
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久米利明.
2. 発表標題 脳疾患モデル動物としてのゼブラフィッシュと難治性神経疾患研究.
3. 学会等名 「未来へのバイオ技術」勉強会 ゼブラフィッシュ創薬(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平松元気, 松田康佑, 歌大介, 三原憲一, 安東嗣修, 久米利明.
2. 発表標題 Inhibitory effect of panaxytriol on the lipopolysaccharide-induced microglial activation.
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japan Pharmacological Society;
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平松元気, 松田康佑, 歌大介, 三原憲一, 安東嗣修, 久米利明.
2. 発表標題 PanaxytriolはLPS誘発脳内炎症マウスモデルにおける活性化ミクログリアを抑制する.
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久米利明
2. 発表標題 新規アプローチを用いた脳疾患克服を目指した天然物活用研究
3. 学会等名 第65回富山県薬事研究会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪瀬由莉, 泉安彦, 片岡春恵, 小山豊, 金子周司, 久米利明
2. 発表標題 新規Nrf2-ARE活性化物質のヘムオキシゲナーゼ-1を介した抗パーキンソン病作用
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久米利明
2. 発表標題 脳疾患の病態解析と治療法開発に向けた薬理学研究
3. 学会等名 富山薬総会 富山・石川合同支部記念講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久米利明, 川地隆太, 泉安彦, 赤池昭紀
2. 発表標題 天然物を活用した脳疾患克服を目指した薬理学研究
3. 学会等名 第35回創薬セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久米利明
2. 発表標題 A の立体構造に基づくアルツハイマー病治療法の開発研究
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中未紗, 高鳥悠記, 木全璃子, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 土田勝晴
2. 発表標題 ドネペジルのSorting Nexin 33発現量上昇を介したA 抑制作用
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福澤萌香, 泉安彦, 木下慎一, 西村和馬, 一村涼夏, 小山豊, 金子周司, 久米利明
2. 発表標題 DAT遺伝子へのインテグリン 5遺伝子ヘテロノックインES細胞の作製と神経分化効率に関する検討
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久米利明
2. 発表標題 脳の神経細胞の障害とその制御
3. 学会等名 国際抗老化再生医療学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------