

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390014

研究課題名（和文） 家族性パーキンソン病 PARK 7 原因遺伝子 DJ-1 の機能解析と創薬

研究課題名（英文） Functional analysis of DJ-1, a causative gene for familial Parkinson's disease, and its pharmaceutical application

研究代表者 有賀 寛芳 (ARIGA HIROYOSHI)

北海道大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：20143505

研究成果の概要（和文）：DJ-1 のドパミン合成・分泌系における機能を解析し、DJ-1 がドパミン合成酵素であるチロシンヒドロキシラーゼ、L-DOPA 脱炭酸酵素、分泌酵素 VMAT-2 への直接結合と、その遺伝子の転写活性化を行うことで活性を DJ-1 の酸化状態依存的に正に制御すること、および DJ-1 はミトコンドリア複合体 I の正の制御因子であることを明らかにした。更に、パーキンソン病、脳拘束動物モデルに対して大きな治療効果を示す複数の DJ-1 結合化合物を単離し、構造活性相関を行った。

研究成果の概要（英文）：We found that DJ-1 positively regulates synthesis and secretion of dopamine through direct interaction of DJ-1 with tyrosine hydroxylase, L-DOPA decarboxylase and VMAT-2 and through upregulation of their gene expression and that DJ-1 also positively regulates enzymatic activity of mitochondrial complex I. Furthermore, we isolated DJ-1-binding compounds that restored locomotion defect and inhibited neuronal cell death in Parkinson's disease and stroke model animals.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2010 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学・分子生物学

キーワード：脳神経疾患、癌、ストレス、蛋白質、遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

我々が 1997 年に新規がん遺伝子として単離した DJ-1 (Nagakubo *et al.* 1997) は、2003 年に家族性パーキンソン病原因遺伝子 *park7* であることが分かり、それ以降多方面で精力的に DJ-1 研究がなされてきた。DJ-1 の基本的機能は本基盤研究(B)採択の 2009 年までに我々の研究を中心として明らかになってきていたが、DJ-1 が関与するパーキンソン病発

症機構は依然として不明であった。

一方、パーキンソン病の治療薬としては、患者で減少するドパミンの補充を目的とした対症療法が行われていたが、治療中もドパミン神経細胞死が進行することから、神経細胞死そのものを抑制する薬剤の誕生が期待されていた。我々は、DJ-1 結合低分子結合化合物を単離し、この化合物が DJ-1 の酸化を抑制し、細胞、動物パーキンソン病モデルで顕

著なドパミン神経細胞死抑制と行動異常改善を 2008 年に報告し(Miyazaki *et al.* 2008)、根本的治療薬への可能性を示していた。

## 2. 研究の目的

本研究期間 3 年間で以下を目的とした。

### (1) DJ-1 が関与するパーキンソン病発症機構

①パーキンソン病はドパミン産生細胞死による中脳黒室ドパミン量の減少により引き起こされる。ドパミンはチロシンからチロシンヒドロキシラーゼ(TH)により L-DOPA が形成され、次に L-DOPA 脱炭酸酵素(DDC)によりドパミンが産生される。ドパミンは VMAT2 により顆粒に抱合されドパミントランスポーターによってシナプス後細胞に放出される。このドパミン合成・分泌系における DJ-1 機能を解明する。

②パーキンソン病は酸化ストレスとそれに伴うミトコンドリア機能異常が原因を考えられている。そこで、DJ-1 のミトコンドリア機能を解析する。

### (2)DJ-1 結合化合物による神経変性疾患治療薬の開発

①2008 年に DJ-1 の 106 番目のシステイン(C106)領域に結合する化合物として化合物 A, B を報告した(Miyazaki *et al.* 2008)。この化合物スクリーニングは約 30,000 化合物を有するライブラリーから *in silico* スクリーニングした。これと同様な方法により約 2,500,000 化合物を有するライブラリーから再度スクリーニングを行う。

②化合物 B と上記で得られた化合物の構造活性相関を行いより有効な化合物を創成する。

③パーキンソン病以外の神経変性疾患である脳梗塞、アルツハイマー病のモデル動物にもこれらの DJ-1 結合化合物が効果を示すかを検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) DJ-1 が関与するパーキンソン病発症機構

まず、DJ-1 ノックダウン培養神経細胞、DJ-1 ノックアウトマウスおよびそれ由来細胞を使って、DJ-1 発現低下時の TH, DDC, VMAT2 発現およびその酵素活性を測定する。TH, DDC, VMAT2 と DJ-1 のタンパク質相互作用を免疫共沈降法、Pull-down 法で解析し、次に DJ-1 発現系におけるこれらの酵素活性を測定する。TH, DDC, VMAT2 遺伝子発現における DJ-1 機能を RT-PCR, プロモーターにルシフェラーゼ遺伝子を連結させたレポーター遺伝子アッセイで解析する。

DJ-1 結合タンパク質を種々の方法で単離し、その中からミトコンドリア関連タンパク質を解析する。ミトコンドリア複合体 I はパーキンソン病患者ではその酵素活性が低下しているため、ミトコンドリア複合体 I 活性における DJ-1 機能を上記の結合タンパク質をキーとして解析する。

### (2)DJ-1 結合化合物による神経変性疾患治療薬の開発

2,500,000 化合物を有する Zinc ライブラリーを使って DJ-1 C106 領域に結合する化合物を富士通・バイオサーバーを使って *in silico* スクリーニングを行う。化合物 B と上記で得られた化合物の側鎖改変を行い、DJ-1 との結合力、神経細胞死抑制能を培養神経細胞である SH-SY5Y 細胞で検討する。活性上昇の見られた化合物を、パーキンソン病、脳拘束、アルツハイマー病モデル動物で薬効を検討する。

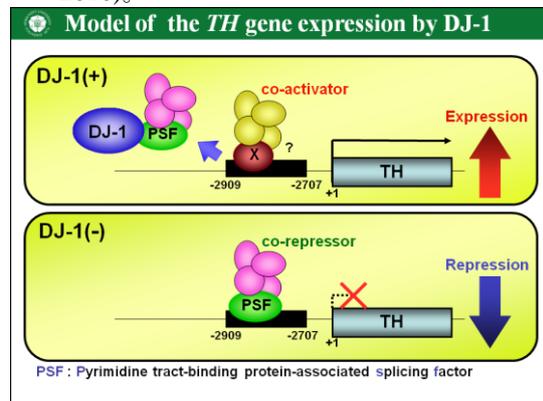
神経変性疾患は脳の病気であり、治療薬は血液脳関門を通過しなくてはならない。そこで、化合物を腹腔内注射し動物モデルで薬効を検討する。

## 4. 研究成果

### (1) DJ-1 が関与するパーキンソン病発症機構

#### ①ドパミン合性・分泌系における DJ-1 の機能

DJ-1 をノックダウンさせたヒト神経細胞においては、TH, DDC, VMAT2 活性の顕著な低下が見られたが、マウス細胞、マウス個体ではその効果がなかった。解析の結果、DJ-1 はヒト細胞特異的に TH, VMAT2 遺伝子の転写活性を増強することを明らかにし(Ishikawa *et al.* JBC, 2010; Ishikawa *et al.* BBRC, 2012)、TH 遺伝子においてはヒト細胞特異的に DJ-1 が転写抑制遺伝子 PSF を TH プロモーターから排除する機構を明らかにした(下図)(Ishikawa *et al.* JBC, 2010)。



更に、DJ-1 は TH, DDC, VMAT2 に直接結合し、DJ-1 の C106 の酸化状態依存的に酵素活性を正に制御することを明らかにし

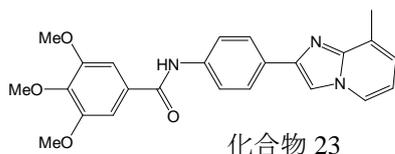
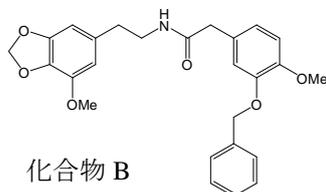
た。また、パーキンソン病患者で見られる変異 DJ-1 にはその活性が見られなかった (Ishikawa *et al.* JBC, 2009; Ishikawa *et al.* BBRC, 2012)。以上より、家族性、孤発性パーキンソン病発症における DJ-1 のドパミン合成・分泌への直接的関与を明らかにした。

## ②DJ-1 のミトコンドリアにおける機能

Two-hybrid スクリーニング法で得られた DJ-1 結合タンパク質の中には、ミトコンドリア複合体 I のサブユニットである NDUFA4、ND1 が含まれていた。DJ-1 はこれらのタンパク質に結合し、複合体 I の酵素活性を正に制御していた (Hayashi *et al.* BBRC, 2009)。更に DJ-1 ノックアウトマウスとそれ由来細胞では、ミトコンドリア膜電位が低下しており、オートファジー誘導が起こっていた。

## (2)DJ-1 結合化合物による神経変性疾患治療薬の開発

Zinc ライブラリーから DJ-1 結合化合物を *in silico* スクリーニングし、化合物 B より活性の高い化合物 23 を同定した (Kitamura *et al.* Mol. Neurodegeneration, 2011)。化合物 B、化合物 23 の側鎖を改変した化合物を約 100 種類設計し 46 個を合成した。これらの化合物の活性を酸化ストレス付加 SH-SY5Y 細胞、6-OHDA、ロテノン投与パーキンソン病モデルラット、マウスで検討し活性の高い化合物を得た。更に、脳拘束モデルラット (Yanagida *et al.*, J. Pharmacol. Sci. 2009; Kitamura *et al.* Mol. Neurodegeneration, 2011)、アルツハイマー病モデルでも症状改善を見た。また、化合物 B は腹腔内投与によりパーキンソン病、脳拘束モデル動物の症状を改善することから、化合物 B は血液脳関門を通過して機能することを明らかにした (Inden *et al.* J. Pharmacol. Sci. 2011)。



## 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 26 件)

- ①Ishikawa, S., Tanaka, Y., Takahashi-Niki, K., Niki, T., Ariga, H., Iguchi-Ariga, S.M.M. (2012). Stimulation of vesicular monoamine transporter 2 activity by DJ-1 in SH-SY5Y cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 査読有、in press.  
DOI:10.1016/j.bbrc.2012.04.095
- ②Yamaguchi, S., Yamane, T., Takahashi-Niki, K., Kato, I., Niki, T., Goldberg, M.S., Shen, J., Ishimoto, K., Doi, T., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H. (2012). Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis. PLoS ONE 査読有、in press.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0038144
- ③Kashima, L., Idogawa, M., Mita, H., Shitashige, M., Yamada, T., Ogi, K., Suzuki, H., Toyota, M., Ariga, H., Sasaki, Y., Tokino, T. (2012). CHFR regulates the mitotic checkpoint by targeting PARP-1 for ubiquitination and degradation. J. Biol. Chem. 査読有、287, 12975–12984.  
DOI: 10.1074/jbc.M111.321828
- ④Gao, J-W., Yamane, T., Maita, H., Ishikawa, S., Iguchi-Ariga, S.M.M., Pu, X-P., Ariga, H. (2011). DJ-1-mediated Protective Effect of Protocatechuic Aldehyde against Oxidative Stress in SH-SY5Y cells. J. Pharmacol. Sci. 査読有、115, 36-44.
- ⑤Kagawa, H., Shino, Y., Kobayashi, D., Demizu, S., Shimada, M., Ariga, H., Kawahara, H. (2011). A novel signaling pathway mediated by the nuclear targeting of C-terminal fragments of mammalian Patched 1. PLoS ONE 6, e18638.  
DOI: 10.1074/jbc.M110.137034
- ⑥Miyamoto, K., Nagai, K., Kitamura, N., Nishikawa, T., Ikegami, H., Binh, N., Tsukamoto, S., Matsumoto, M., Tsukiyama, T., Minami, N., Yamada, M., Ariga, H., Miyake, M., Kawarasaki, T., Matsumoto, K., Imai, H. (2011). Identification and characterization of an oocyte factor required for development of porcine nuclear transfer embryos. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 査読有、108, 7040-7045.  
DOI:10.1073/pnas.1013634108
- ⑦Miyazawa, M., Tashiro, E., Kitaura, H., Maita, H., Suto, H., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H. (2011). Prefoldin subunits are protected from ubiquitin-proteasome system-mediated degradation by forming complex with other constituent subunits. J. Biol. Chem. 査読有、286, 19191–19203.  
DOI: 10.1074/jbc.M110.216259
- ⑧Usami, Y., Hatano, T., Imai, S., Kubo, S., Sato, S., Saiki, S., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, F.,

- Funayama, M., Eguchi, H., Shiba, K., Ariga, H., Shen, J., Hattori, N. (2011). DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol. Dis.* 査読有、43, 651-662.  
DOI:10.1016/j.nbd.2011.05.014
- ⑨ Kitamura, Y., Watanabe, S., Taguchi, M., Takagi, K., Kawata, T., Takahashi-Niki, K., Yasui, H., Maita, H., Iguchi-Arigo, S.M.M., Ariga, H. (2011). Neuroprotective effect of a new DJ-1-binding compound against neurodegeneration in Parkinson's disease and stroke model rats. *Mol. Neurodegeneration*, 査読有、6:48.  
DOI:10.1186/1750-1326-6-48
- ⑩ Inden, M., Kitamura, M., Takahashi, K., Takata, K., Ito, N., Niwa, R., Funayama, R., Nishimura, K., Taniguchi, T., Honda, T., Taira, T., Ariga, H. (2011). Protection against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease-model animals by a modulator of the oxidized form of DJ-1, a wild-type of familial Parkinson's disease-linked PARK7. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有、117,189-203.  
DOI: 10.1254/jphs.11151FP
- ⑪ Kim Y.C., Kitaura, H., Iguchi-Arigo, S.M.M., Ariga, H. (2010). DJ-1, an oncogene and causative gene for familial Parkinson's disease, is essential for SV40 transformation in mouse fibroblasts through up-regulation of c-Myc. *FEBS Lett.* 査読有、584, 3891-3895.  
DOI:10.1016/j.febslet.2010.08.010
- ⑫ Ishikawa, S., Taira, T., Takahashi-Niki, K., Niki, T., Ariga, H., Iguchi-Arigo, S.M.M. (2010). Human DJ-1-specific transcriptional activation of tyrosine hydroxylase gene. *J. Biol. Chem.* 285, 39718-39731.  
DOI: 10.1074/jbc.M110.137034
- ⑬ Miyako, K., Cobb, L.J., Francis, M., Huang, A., Peng, B., Pintar, J.E., Ariga, H., Cohen, P. (2009). PAPA-1 is a nuclear binding partner of IGFBP-2 and modulates its growth promoting actions. *Mol. Endocrinol.* 査読有、23, 169-175.  
DOI: 10.1210/me.2008-0168
- ⑭ Yanagida, T., Kitamura, Y., Yamane, K., Takahashi, K., Takata, K., Yanagisawa, D., Yasui, H., Taniguchi, T., Taira, T., Honda, T., Ariga, H. (2009). Protection against oxidative stress-induced neurodegeneration by a modulator for DJ-1, a wild-type of familial Parkinson's disease-linked PARK7. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有、109, 463-468.  
DOI: 10.1254/jphs.08323SC
- ⑮ Yanagida, T., Tsushima, J., Kitamura, Y., Yanagisawa, D., Takata, K., Shiba, T., Yamamoto, A., Taniguchi, T., Yasui, H., Taira, T., Morikawa, S., Inubushi, T., Tooyama, I., Ariga, H. (2009). Oxidative stress induction of DJ-1 protein in reactive astrocytes scavenges free radicals and reduces cell injury. *Oxid. Med. Cell. Long.* 査読有、1, 36-42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763229/?tool=pubmed>
- ⑯ Qu, W., Fan, L., Kim, Y.-C., Ishikawa, S., Iguchi-Arigo, S.M.M., Pu, X.-P., Ariga, H. (2009). Kaempferol derivatives prevent oxidative stress-induced cell death in a DJ-1-dependent manner. *J. Pharmacol. Sci.* 110, 191-200.  
DI: 10.1254/jphs.09045FP
- ⑰ Inden, M., Kitamura, Y., Tamaki, A., Yanagida, T., Shiba, T., Yamamoto, A., Takata, K., Yasui, H., Taira, T., Ariga, H., Taniguchi, T. (2009). Neuroprotective effect of the antiparkinsonian drug pramipexole against nigrostriatal dopaminergic degeneration in rotenone-treated mice. *Neurochem. Int.* 査読有、55, 760-767.  
DOI:10.1016/j.neuint.2009.07.009
- ⑱ Kim, Y.-C., Kitaura, H., Taira, T., Iguchi-Arigo, S.M.M., Ariga, H. (2009). Oxidation of DJ-1-dependent cell transformation through direct binding of DJ-1 to PTEN. *Int. J. Oncol.* 査読有、35, 1331-1341.  
DOI: 10.3892/ijo.00000451
- ⑲ Ishikawa, S., Taira, T., Niki, T., Takahashi-Niki, K., Maita, C., Maita, H., Ariga, H., Iguchi-Arigo, S.M.M. (2009). Oxidative status of DJ-1-dependent activation of dopamine synthesis through interaction of tyrosine hydroxylase and 4-dihydroxy-1-phenylalanine (1-DOPA) decarboxylase with DJ-1. *J. Biol. Chem.* 査読有、284, 28832-28844.  
DOI: 10.1074/jbc.M109.019950
- ⑳ Kitamura, Y., Yanagida, T., Takata, K., Taniguchi, T., Ariga, H. (2009). Recombinant human DJ-1 protein has a protective effect for dopaminergic neurons. *Current Topics in Peptide & Protein Research.* 査読有、9, 47-55.  
<http://www.researchtrends.net/tia/abstract.asp?in=0&vn=9&tid=26&aid=2664&pub=2008&type=三>
- ㉑ Hayashi, T., Ishimori, C., Takahashi-Niki, K., Taira, T., Kim, Y.-C., Maita, H., Maita, C., Ariga, H., Iguchi-Arigo, S.M.M. (2009). DJ-1 binds to mitochondrial complex I and maintains its activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、390, 667-672.  
DOI:10.1016/j.bbrc.2009.10.025
- ㉒ Yamane, K., Kitamura, Y., Yanagida, T., Takata, T., Yanagisawa, D., Taniguchi, T., Taira, T., Ariga, H. (2009). Oxidative neurodegeneration is prevented by UCP0045037, an allosteric modulator for the reduced form of DJ-1, a

wild-type of familial Parkinson's disease-linked PARK7. *Int. J. Mol. Sci.* 査読有、10、4789-4804.

DOI:10.3390/ijms10114789

〔学会発表〕 (計 97 件)

- ① Ariga, H., Kitamura, Y., Iguchi-Ariga, S.M.M., Function of DJ-1 and its therapeutic application to Parkinson's disease, AACL-2011 Japan-Korea Joint conference on brain aging and neurodegeneration, 2011. 10. 21-22, 長崎大学 (長崎市)
- ② Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., DJ-1 oxidized at C106 inhibits p53-activated DUSP1 expression by sequestering p53 from the promoter, ISN-ESN 201123rd Biennial Meeting, 2011, 8.28-9.1, Athens Convention Center (Greece)
- ③ Niki, K., Niki, T., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., Role of DJ-1 as an anti-oxidative stress sensor, ISN-ESN 201123rd Biennial Meeting, 2011, 8.28-9.1, Athens Convention Center (Greece)
- ④ Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., DJ-1 oxidized at C106 inhibits p53-activated DUSP1 expression by sequestering p53 from the promoter through binding to the DNA-binding region of p53, The 41th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11.12-16, Washington Convention Center (USA)
- ⑤ Tashiro, E., Muto, H., Zako, T., Miyazawa, M., Kitaura, H., Kitamura, A., Kubota, H., Kinjo, M., Ariga, H., Prefoldin protects neuronal cells from polyglutamine toxicity by preventing aggregation at small oligomer state, The 41th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11.12-16, Washington Convention Center (USA)
- ⑥ Niki, T., Takahashi-Niki, K., Okamoto, A., Endo, J., Ariga, H., Iguchi-Ariga, S. M. M., Oxidative stress-response by DJ-1 and its binding compounds, The 41th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11.12-16, Washington Convention Center (USA)
- ⑦ 仁木 (高橋) 加寿子、仁木剛史、米田千夏、我那覇洋子、有賀 (井口) 早苗、有賀寛芳、DJ-1 のミトコンドリアにおける機能、日本薬学会第 132 年会シンポジウム、2011、3.28-31、北海道大学 (札幌市)
- ⑧ 有賀寛芳、バーチャルスクリーニングによるパーキンソン病治療薬の開発、第 91 回日本化学会シンポジウム、2011、3.26-28、神奈川大学 (横浜市)
- ⑨ Ishikawa, S., Taira, T., Niki-Takahashi, K., Niki, T., Ariga, H., Iguchi-Ariga, S.M.M.,

Human DJ-1-specific transcriptional activation of the tyrosine hydroxylase gene, The 40th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2010, 11.13-17, San Diego Convention Center (USA)

- ⑩ Kato, I., Maita, H., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., Oxidative status of DJ-1-dependent regulation of the p53 signaling, The 40th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2010, 11.13-17, San Diego Convention Center (USA)
- ⑪ Ishikawa, S., Taira, T., Niki, T., Takahashi, K., Ariga, H., Iguchi-Ariga, S.M.M., Oxidation of DJ-1-dependent regulation of tyrosine hydroxylase, The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009, 10.17-21, Chicago Convention Center (USA)
- ⑫ Tashiro, E., Miyazawa, M., Kitaura, H., M., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., Effects of MM-1 and molecular chaperones on formation of polyglutamine aggregation, The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009, 10.17-21, Chicago Convention Center (USA)
- ⑬ Ariga, H., Kitamura, Y., Iguchi-Ariga, S.M.M., Function of DJ-1 and its therapeutic application to Parkinson's disease, 22rd Annual meeting for International Society for Neurochemistry, 2009, 8.26-29, Busan Exhibition Convention Center (Korea)
- ⑭ Kato, I., Maita, H., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., Oxidative status of DJ-1-dependent regulation of the p53 signaling, 22rd Annual meeting for International Society for Neurochemistry, 2009, 8.26-29, Busan Exhibition Convention Center (Korea)
- ⑮ Kim, Y-C., Kitaura, H., Taira, T., Iguchi-Ariga, S.M.M., Ariga, H., Inhibition of PTEN phosphatase activity by the direct interaction of DJ-1 with PTEN under the oxidative conditions, 22rd Annual meeting for International Society for Neurochemistry, 2009, 8.26-29, Busan Exhibition Convention Center (Korea)
- ⑯ 有賀寛芳、大学化合物ライブラリーを用いたパーキンソン病治療薬の *in silico* 開発、第 293 回 CBI 学会、2009、1.16、東京大学 (東京都文京区)

〔図書〕 (計 4 件)

- ① 有賀寛芳、有賀早苗、医歯薬出版、酸化ストレス防御系の破綻とパーキンソン病、別冊・医学のあゆみ「ここまでわかったミトコンドリア研究の新展開」、2011、53-59
- ② 有賀寛芳、有賀早苗、医歯薬出版、別冊・医学のあゆみ「ここまでわかったパーキンソン病研究」抗酸化ストレス因子としての Park7/DJ-1 とパーキンソン病、2009、88-92

〔産業財産権〕

○出願状況（計3件）

名称：神経変性疾患治療薬  
発明者：有賀寛芳  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：PCT/JP2011/057458  
出願年月日：23年3月25日  
国内外の別：国外

名称：パーキンソン病治療薬としての生薬由来化合物  
発明者：蒲小平、有賀寛芳、高建伟  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：201010530194.8  
出願年月日：22年10月28日  
国内外の別：国外

名称：神経変性疾患治療薬  
発明者：有賀寛芳  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：特願2010-72820  
出願年月日：22年3月26日  
国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ：

<http://bunseiserver.pharm.hokudai.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

有賀 寛芳 (ARIGA HIROYOSHI)  
北海道大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号：20143505

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし