

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 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22300119
 研究課題名（和文） DJ-1 によるパーキンソン病発症機構と創薬展開
 研究課題名（英文） Pathogenic mechanisms of Parkinson's disease via DJ-1 and targeted drug development
 研究代表者
 有賀 早苗 （ARIGA SANAE）
 北海道大学・大学院農学研究院・教授
 研究者番号：90184283

研究成果の概要（和文）：原癌遺伝子／家族性パーキンソン病原因遺伝子 *DJ-1* (*PARK7*) の産物タンパク質 DJ-1 の機能解析からパーキンソン病発症機構の分子機構に迫り、さらに DJ-1 を標的とする創薬への展開を目指した。DJ-1 はパーキンソン病と関連するドパミン合成主要酵素の転写調節、小胞モノアミン輸送体 2 (VMAT2) との結合、PTEN 結合・抑制による Nrf2 依存抗酸化ストレス遺伝子群転写活性化に加えて、アクチン結合タンパク質 Drebrin と結合して神経突起形成に参与することを明らかにした。さらに、これらの機能は DJ-1 過剰酸化により減弱・失活すること、DJ-1 に特異的に結合し過剰酸化を抑制する低分子化合物により機能保持されることが判明し、当該低分子化合物のパーキンソン病治療・予防薬としての可能性が強く示された。

研究成果の概要（英文）：Molecular mechanisms of Parkinson's disease pathogenesis were analyzed by functional analyses of DJ-1 protein, the product of protooncogene *DJ-1*, also identified as *PARK7*, a responsible gene for familial Parkinson's disease. We revealed that DJ-1 transactivated key enzymes for dopamine biosynthesis, specifically bound to a dopamine transporter VMAT-2, transactivation of Nrf2-dependent anti-oxidative stress genes via specific binding and inhibition of PTEN, and was required for neurite formation in cooperation with Drebrin, an actin-binding protein. As for drug development, several low-molecular chemicals specifically bound to DJ-1 prohibited hyperoxidation of the protein and preserved a variety of physiological activities of DJ-1 under oxidative stress conditions. The chemicals were thus suggested to be promising candidates for preventive and curative drug for Parkinson's disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2012年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学

キーワード：脳神経変性疾患、癌、ストレス、蛋白質、遺伝子

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1. 研究開始当初の背景
パーキンソン病は遺伝的、及び環境要因に | よる酸化ストレスとそれに伴うミトコンドリア障害により、ドパミン神経細胞死が誘発 |
|-------------------------------------|---|

され、ドパミン量の減少が原因と考えられているが、未だに詳細は不明である。パーキンソン病の治療は、不足するドパミンを補充する対症療薬が用いられているが、治療中も神経細胞死は進行することから、酸化ストレス誘導神経細胞死を阻止する根本的な治療薬の開発が必須である。

パーキンソン病は中脳のドパミン産生細胞が何らかの理由で死に、ドパミン量の不足が直接的な原因として発症する。高齢化社会にあって重要性を増す疾患であるが発症機構は不明であり、その発症分子基盤解明は予防・治療に向けて必須である。また、現在のパーキンソン病治療薬は、不足するドパミンを補うために、ドパミン前駆体の補填、ドパミン分解を抑えるものが使われているが、対症療法であり、薬剤投与中も神経細胞死は進行することから、根本的に神経細胞死を防ぐ薬剤の開発が必須である。

我々が癌遺伝子として単離した *DJ-1* (Nagakubo et al. 1997) は家族性パーキンソン病の原因遺伝子 *PARK7* である。*DJ-1* はパーキンソン病発症原因の考えられている酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害の防御因子として機能する (図: *DJ-1* の機能と疾患)。*DJ-1* の機能は後述する 106 番目のシステイン (C106) の酸化状態で規定されており、過度の酸化により機能を消失する。*DJ-1* はパーキンソン病、アルツハイマー病患者脳では酸化度の高い異常酸化型 *DJ-1* が蓄積することから、*DJ-1* は家族性のみならず、患者の大部分を占める孤発性パーキンソン病やアルツハイマー等他の神経変性疾患発症にも重要な機能を有すると考えられる。我々は、*DJ-1* の C106 領域に結合し、*DJ-1* の正常活性を維持することで神経細胞死、それに伴う行動傷害を抑制する化合物を複数単離・同定した (Miyazaki et al. 2008; Kitamura et al. 2011)。これらの化合物はパーキンソン病、アルツハイマー病、脳梗塞モデル動物において顕著な薬効を示したことより、有用な神経変性疾患治療薬のリード化合物に成り得るものである。

2. 研究の目的

パーキンソン病は遺伝的、及び環境要因による酸化ストレスとそれに伴うミトコンドリア阻害により、ドパミン神経細胞死が誘発され、ドパミン量の減少が原因と考えられているが、未だに詳細は不明である。パーキンソン病の治療は、不足するドパミンを補充する対症療薬が用いられているが、治療中も神経細胞死は進行することから、酸化ストレス誘導神経細胞死を阻止する根本的な治療薬の開発が必須である。申請者が癌遺伝子として単離した *DJ-1* は、家族性パーキンソン病の原因遺伝子であり、抗酸化ストレス能を有

し、機能不全が家族性のみならず大部分を占める孤発性パーキンソン病などの神経変性疾患を発症させると考えられる。*DJ-1* 及び *in silico* で同定した *DJ-1* 結合低分子化合物は、神経細胞死を抑制し、パーキンソン病、脳卒中モデル動物症状を劇的に改善した。以上より、本研究では *DJ-1* が関与するパーキンソン病発症機構を解析し、同時に *DJ-1* 結合化合物による根本的神経変性疾患治療薬の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 基礎研究—*DJ-1* によるパーキンソン病発症機構の解明

① ドパミン生合成経路における *DJ-1* の役割

ドパミン生合成と分泌に関与する複数の遺伝子とそのタンパク質と *DJ-1* との関連を、*DJ-1* によってこれらの遺伝子が転写調節されるか、また *DJ-1* とこれらのタンパク質が複合体形成を行うかを検討した。

② ミトコンドリアにおける *DJ-1* の機能

DJ-1 (-/-), *DJ-1* (+/+) 細胞におけるマイトファジー誘導を行い、*DJ-1* のミトコンドリアクリアランスを検討した。

③ シナプス終末における *DJ-1* の機能と極在

DJ-1 はドパミン受容体、トランスポーター、シナプス構成タンパク質ドレブリンと相互作用することを見出したので、培養細胞、*DJ-1* ノックアウトマウスを使って分子細胞生物学的に解析した。

(2) 神経変性疾患のバイオマーカーとしての *DJ-1*

パーキンソン病、脳卒中、多発性硬化症等患者血清へ *DJ-1* は分泌されるので、*DJ-1* の酸化レベルを抗酸化 *DJ-1* 抗体、TOF-MS 法で解析し、疾患の程度と *DJ-1* の動態を明らかにした。

(3) *DJ-1* 結合化合物の薬理と構造活性相関

① *DJ-1* 結合化合物 B の作用機作

DJ-1 結合化合物の作用機作を、*DJ-1* が制御するシグナル伝達経路の活性化を指標として解析した。

② *DJ-1* 結合化合物 B の構造活性相関

化合物 B の側鎖を変換した化合物の活性変動を解析した。

4. 研究成果

ドパミン合成のキー酵素をコードするチロシンヒドロキシラーゼ (TH) 遺伝子発現をヒト特異的に *DJ-1* が正に制御する分子機構を明らかにした。具体的には、ヒト TH 遺伝子上流領域に結合する転写レプレッサー-PSF に *DJ-1* が結合し、PSF を TH 遺伝子から離脱

させる。マウスにおいてはこの系は存在しなかった。従って DJ-1 変異が原因のパーキンソン病患者ではドパミン量の減少が見られるのに対し、DJ-1 ノックアウトマウスではそれが見られないことに対する 1 つの解答を与えたものと考えられる (Ishikawa et al. JBC, 2010)。また、パーキンソン病治療薬を目的として DJ-1 の活性領域である 106 番目のシステイン領域に結合する低分子化合物を生薬成分から (Gao et al. JPS, 2011)、また in silico スクリーニングにより (Kitamura et al. Mol. Neurodegeneration, 2011) 新たに単離し、様々な誘導体について生理活性を in vitro ならびに疾患モデル動物実験において確認・解析した (Kitamura et al. Mol. Neurodegeneration, 2011)。DJ-1 特異的結合化合物は DJ-1 の 106 位システインの過剰酸化を防ぎ、PTEN フォスファターゼを介したシグナル伝達経路における DJ-1 制御作用を酸化ストレス下でも保持することで酸化ストレス応答遺伝子群の Nrf 転写制御系に作用することを見出した。また、酸化ストレスから神経細胞を保護する機能を持つタンパク質の一つであり、パーキンソン病患者では発現減少が報告されている小胞モノアミン輸送体 2 (VMAT2) と DJ-1 が直接結合することを見出した (Ishikawa et al. BBRC, 2012)。

DJ-1 は神経芽腫細胞においてシナプス構成タンパク質ドレブリンと細胞膜直下で共局在し、神経様突起形成を誘導・促進した。DJ-1 病理性変異導入や DJ-1 ノックダウンにより神経突起形成の誘導は著しく阻害された。また DJ-1 ノックアウトマウスでは神経スパイン頭部のサイズが正常マウスと比較して小さくなっており、発生段階において DJ-1 が神経突起形成・成熟に重要な役割を担っていることが強く示唆され、この機能に係る異常・破綻も神経変性疾患の要因として重要であることが強く示唆された。

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 11 件)

① Maita, C., Maita, H., Iguchi-Ariga, S.M.M. and Ariga, H. (2013).

Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants.

PLoS ONE 8 (1) : e54087. 査読有

② Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K., Saito, Y., Noguchi, N., Iguchi-Ariga, S.M.M. and Ariga, H. (2013)

Oxidized DJ-1 inhibits p53 by sequestering p53 from promoters in a DNA-binding affinity-dependent manner.

Mol. Cell. Biol. 33(2), 340-359. 査読有

③ Narita, R., Kitaura, H., Torii, A., Tashiro, E., Miyazawa, M., Ariga, H., and Iguchi-Ariga, S.M.M. (2012).

Rabring7 degrades c-Myc through complex formation with MM-1.

PLoS ONE PLoS ONE, 7(7):e41891. 査読有

④ Yamaguchi, S., Yamane, T., Takahashi-Niki, K., Kato, I., Niki, T., Goldberg, M.S., Shen, J., Ishimoto, K., Doi, T., Iguchi-Ariga, S.M.M. and Ariga, H. (2012).

Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis.

PLoS ONE 7(5): e38144. 査読有

⑤ Ishikawa, S., Tanaka, Y., Takahashi-Niki, K., Niki, T., Ariga, H. and Iguchi-Ariga, S.M.M. (2012).

Stimulation of vesicular monoamine transporter 2 activity by DJ-1 in SH-SY5Y cells.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 42(4), 813-818. 査読有

⑥ Kitamura, Y., Watanabe, S., Taguchi, M., Takagi, K., Kawata, T., Takahashi-Niki, K., Yasui, H., Maita, H., Iguchi-Ariga, S.M.M. and Ariga, H. (2011).

Neuroprotective effect of a new DJ-1-binding compound against neurodegeneration in Parkinson's disease and stroke model rats.

Mol. Neurodegeneration, 6 (1):48-66. 査読有

⑦ Miyazawa, M., Tashiro, E., Kitaura, H., Maita, H., Suto, H., Iguchi-Ariga, S.M.M. and Ariga, H. (2011).

Prefoldin subunits are protected from ubiquitin-proteasome system-mediated degradation by forming complex with other constituent subunits.

J. Biol. Chem. 286 (22), 19191-19203. 査読有

⑧ Gao, J-W., Yamane, T., Maita, H., Ishikawa, S., Iguchi-Ariga, S.M.M., Pu, X-P. and Ariga, H. (2011).

DJ-1-mediated Protective Effect of Protocatechuic Aldehyde against Oxidative Stress in SH-SY5Y cells.

J. Pharmacol. Sci. 115 (1) 36-44. 査読有

⑨Ishikawa, S., Taira, T., Takahashi-Niki, K., Niki, T., Ariga, H. and Iguchi-Ariga, S.M.M. (2010).

Human DJ-1-specific transcriptional activation of tyrosine hydroxylase gene. *J. Biol. Chem.* 285, 39718-39731. 査読有

⑩Kim Y.C., Kitaura, H., Iguchi-Ariga, S.M.M. and 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. 584, 3891-3895. 査読有

⑪Kimura, J., Suzuki, Y., Mizumura, K., Katagiri, C., Azuma, K., Hao, L.Y., Gulia, K.K., Wray, S., Iguchi-Ariga, S.M.M. and Barrett, K.E. (2010)

Report on the Women in Physiology Symposium in IUPS 2009.

J. Physiol. Sci. 60, 227-234. 査読有

[学会発表] (計 32 件)

①安田樹、梶勇輔、我妻智博、仁木剛史、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 とプロリン合成酵素 PYCR1 の相互作用の解析 第 85 回日本生化学会大会 (2012 年 12 月 16 日、福岡国際会議場)

②加藤いづみ、米田宏、仁木(高橋)加寿子、有賀(井口)早苗、有賀寛芳 パーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 による酸化ストレス依存的な p53 機能調節機構の解析 第 85 回日本生化学会大会 (2012 年 12 月 16 日、福岡国際会議場)

③仁木剛史、仁木(高橋)加寿子、岡本麻美、遠藤仁郎、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 パーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 とその結合化合物による酸化ストレス誘導 Nrf2 転写活性化能に対する影響 第 85 回日本生化学会大会 (2012 年 12 月 15 日、福岡国際会議場)

④遠藤仁郎、仁木剛史、岡本麻美、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 の PTEN、Nrf2 を介した細胞死抑制に対する DJ-1 結合化合物の効果 第 85 回日本生化学会大会 (2012 年 12 月 15 日、福岡国際会議場)

⑤安田樹、梶勇輔、我妻智博、仁木剛史、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 とプロリン合成酵素 PYCR1 の相互作用の解析 第 85 回日本生化学会大会 (2012 年 12 月 15 日、福岡国際会議場)

⑥近藤珠代、石川静麻、仁木(高橋)加寿子、仁木剛史、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 パーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 とスパイン形成制御因子 Drebrin の相互作用の解析 第 35 回日本分子生物学会年会 (2012 年 12 月 14 日、福岡国際会議場)

⑦Kondo, T., Ishikawa, S., Niki, K., Niki, T., Ariga, H. Ariga, H. & Iguchi-Ariga, S.M.M. DJ-1, a familial Parkinson's disease-linked protein, promotes the effect of Drebrin on neurite-like projection formation. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. September 30, 2012, Kobe International Conference Center, Japan

⑧Yasuda, T., Kaji, Y. Agatsuma, T., Niki, T., Ariga, H. Ariga, H. & Iguchi-Ariga, S.M.M. Analysis of interaction between DJ-1 and PYCR1. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. September 30, 2012, Kobe International Conference Center, Japan

⑨Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K., Iguchi-Ariga, S.M.M. & Ariga, H. Oxidized DJ-1 inhibits affects cell protection under the oxidative stress condition through regulating DNA-binding activity of p53. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. September 30, 2012, Kobe International Conference Center, Japan

⑩Niki, T., Niki-Takahashi, K., Okamoto, A., Endo, J., Miyakawa, T., Ariga, H. & Iguchi-Ariga, S.M.M. Oxidative stress-response by DJ-1 and its binding compounds. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. September 30, 2012, Kobe International Conference Center, Japan

⑪近藤珠代、石川静麻、仁木(高橋)加寿子、仁木剛史、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 パーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 とスパイン形成制御因子 Drebrin の相互作用の解析 第 49 回日本生化学会北海道支部例会 (2012

年 7 月 20 日、北海道大学札幌キャンパス)

⑫安田樹、梶勇輔、我妻智博、仁木剛史、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 とプロリン生合成酵素 PYCR1 の相互作用の解析 第 49 回日本生化学会北海道支部例会 (2012 年 7 月 20 日、北海道大学札幌キャンパス)

⑬遠藤仁郎、仁木剛史、岡本麻美、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 結合化合物による DJ-1 の PTEN 酵素活性抑制機能の調節機構解明 第 49 回日本生化学会北海道支部例会 (2012 年 7 月 20 日、北海道大学札幌キャンパス)

⑭Ariga, H., Kitamura, Y. & Iguchi-Ariga, S.M.M. Function of DJ-1 and its therapeutic application to Parkinson's disease. The BRC International Conference 2012. June 27-29, 2012, ShineVille Resort, Jeju Island, Korea

⑮遠藤仁郎、仁木剛史、岡本麻美、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 と PTEN の相互作用に対する DJ-1 結合化合物の影響 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 30 日、北海道大学札幌キャンパス)

⑯近藤珠代、石川静麻、仁木剛史、仁木(高橋)加寿子、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 とスパイン形成関連タンパク質 Drebrin との相互作用解析 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 29 日、北海道大学札幌キャンパス)

⑰加藤いづみ、米田宏、仁木(高橋)加寿子、有賀(井口)早苗、有賀寛芳 パーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 による酸化ストレス依存的な p53 機能調節機構の解析 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 29 日、北海道大学札幌キャンパス)

⑱安田樹、梶勇輔、仁木剛史、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 DJ-1 とプロリン生合成酵素 PYCR1 との相互作用の解析 第 34 回日本分子生物学会年会 (2011 年 12 月 14 日、パシフィコ横浜)

⑲岩澤一史、長岡俊大、楊方偉、米田宏、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 PAP-1/RP9h による TDG 活性調節機構の解析 第 34 回日本分子生物学会年会 (2011 年 12 月 14 日、パシフィコ横浜)

⑳Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K, Iguchi-Ariga, S.M.M. and 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, November 14, 2011, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA

㉑Niki, 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, November 13, 2011, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA

㉒Ariga, 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, October 22, 2011, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

㉓仁木剛史、仁木(高橋)加寿子、岡本麻美、遠藤仁郎、瀬在和哉、有賀寛芳、有賀(井口)早苗 パーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 とその結合化合物による酸化ストレス誘導 Nrf2 転写活性化能に対する影響 第 84 回日本生化学会大会 (2011 年 9 月 23 日、神戸国際会議場)

㉔加藤いづみ、米田宏、仁木(高橋)加寿子、有賀(井口)早苗、有賀寛芳 酸化修飾されたパーキンソン病原因遺伝子産物 DJ-1 は p53 による転写活性化を DNA 結合配列特異的に抑制する 第 84 回日本生化学会大会 (2011 年 9 月 23 日、神戸国際会議場)

㉕Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K, Iguchi-Ariga, S.M.M. and Ariga, H. DJ-1 oxidized at C106 inhibits p53-activated DUSP1 expression by sequestering p53 from the promoter. ISN-ESN 201123rd Biennial Meeting (International society for neurochemistry with the European society for neurochemistry), August 30, 2011, Megaron Athens International Conference Centre, Athens, Greece

㉖加藤いづみ、米田宏、有賀(井口)早苗、有賀寛芳 Oxidative status of DJ-1 regulates DNA-binding activity of p53. BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会) (2010 年 12 月 8 日、神戸国際会議場)

㉗仁木剛史、仁木(高橋)加寿子、遠藤仁郎、

瀬在和哉、岡本麻美、有賀寛芳、有賀（井口）早苗 パーキンソン病原因遺伝子産物DJ-1とその結合化合物による酸化ストレス応答 BMB2010（第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会）（2010年12月8日、神戸国際会議場）

㊸長岡俊夫、加藤圭祐、楊方偉、米田宏、有賀寛芳、有賀（井口）早苗 PAP-1を介したリン酸化シグナルによるTDG機能調節の可能性 BMB2010（第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会）（2010年12月8日、神戸国際会議場）

㊹Ishikawa, S., Taira, T., Niki-Takahashi, K., Niki, T., Ariga, H., and 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, November 15, 2010, San Diego Convention Center, San Diego, USA

㊺ 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. The 40th annual meeting of the Society for Neuroscience, November 15, 2010, San Diego Convention Center, San Diego, USA

㊻ Okumura, S., Ishikawa, S., Niki, T., Ariga, H., Iguchi-Ariga, S.M.M. Myc-dependent autonomous DNA replication of the sequence upstream of human c-myc gene. The 34th FEBS Congress, September 6, 2010, Prague Congress Centre, Prague, Czech

㊼石川 静麻、平 敬宏、仁木（高橋）加寿子、仁木 剛史、有賀 寛芳、有賀（井口）早苗 Human DJ-1-specific transcriptional activation of the tyrosine hydroxylase gene. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学会大会（2010年9月3日、神戸国際会議場）

〔図書〕（計0件）

〔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.agr.hokudai.ac.jp/emolb/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有賀 早苗 (ARIGA SANAE)

北海道大学・大学院農学研究院・教授

研究者番号：90184283