

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293019

研究課題名(和文) APPからA₄₂の切り出しを修飾する内在性タンパク質の機能解析研究課題名(英文) Identification and functional analysis of endogenous factors modulating a cutout of A₄₂ from APP

研究代表者

岩田 修永 (IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：70246213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病はA₄₂の細胞外蓄積を原因とする。大部分のA₄₂はA₄₀として産生するが、量的に少ないが凝集性が強いA₄₂が発症に中核的な役割を果たしている。先行研究で、iPS細胞を神経細胞へ分化誘導する際、分化誘導日数依存的にA₄₂/A₄₀の産生比が変化することを見出した。分化誘導日数に応じて発現量が変化する遺伝子をAPPからA₄₂の切り出しを修飾する候補分子と仮定し、当該分子の過剰発現系を用いて解析した結果、APPからの切り出しを修飾しA₄₂/A₄₀産生比を変化させる分子として、新たにMYT1LとVAT1Lを同定した。

研究成果の概要(英文)：The cause of Alzheimer's disease is extracellular deposition of amyloid peptide (A₄₂). Most of A₄₂ are produced as A₄₀, but A₄₂, which is produced rather in lesser amounts, plays a central role in AD pathogenesis due to its higher aggregation propensity. We previously found that a ratio of A₄₂/A₄₀ production was altered in a differentiation day-dependent manner when we differentiated human iPS cells to neuronal cells, suggesting that gene expression of any factors modulating β -secretase, which is involved in β -cleavage of APP-CTF, in the cells may be changed during this period. We analyzed changes in gene expression patterns and selected some genes as candidate genes of β -secretase-modulating factors. We analyzed a ratio of A₄₂/A₄₀ production in cultured medium from cells overexpressing candidate genes. We successfully identified MYT1L and VAT1L as new β -secretase-modulating factors.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド ペプチド セクレターゼ プレセニリン プロテオリシス 活性調節

1. 研究開始当初の背景

アミロイド ペプチド(A)の脳内蓄積が、アルツハイマー病の病理カスケードの最上流に位置することから、発症の引き金になると考えられている。細胞内ではAのカルボキシル末端(C末端)側の長さが異なる複数のバリエーション(A₄₀>A₄₂>A₃₈>A₄₃等)として産生するが、特にA₃₈やA₄₀よりもC末端のアミノ酸残基が長いA₄₂やA₄₃がより凝集性が高く神経病理の形成に中核的役割を果たすと考えられている。セクレターゼは、アミロイド前駆体タンパク質APPからAの最終的な切り出しに関わる高分子膜タンパク質複合体あり、プレセニン(PS)、ニカストリン、Aph1 および Pen2 によって構成される。この酵素の切断特異性の柔軟さがAのC末端の多様性を生んでいる。一方、セクレターゼにはAPP以外にもNotchをはじめ数多くの内在性基質が全身に存在するため、活性を阻害する薬物は発がんなどの副作用を引き起こし、アルツハイマー病の治療目的には使用できない。このことから、発症に深く係わるA₄₂産生のみを選択的に阻害するようなセクレターゼ調節薬の開発が望ましい。家族性アルツハイマー病に関連したPS遺伝子の変異がAの切り出し部位の特異性を変化させることは良く知られているが、この特異性を修飾する内在性の分子については全く明らかにされていない。

2. 研究の目的

研究代表者らはヒトiPS細胞を神経細胞へ分化する過程で、分化誘導期間の時期特異的に培養上清中に分泌されるAの組成比、即ちA₄₂/A₄₀比が変化することを見出した(Yahata et al., PLoS One, 2011)(図1)。

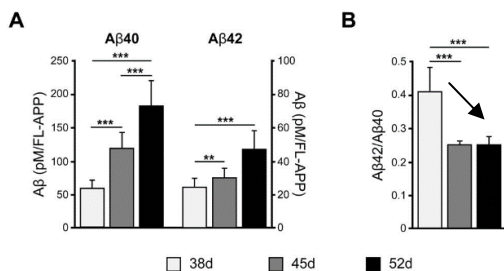


図1. ヒトiPS細胞の神経細胞への分化誘導期間におけるA₄₂産生およびA₄₂/A₄₀産生比の変化
ヒトiPS細胞(253G4)から神経細胞への分化誘導を行った。分化誘導期間38日目、45日目および52日目において分泌されるA量は日数依存的に増加したが、A₄₂/A₄₀比は低下した。**p<0.01, ***p<0.001

そこで、このAバリエーションの組成の変化する前後の細胞を用いて、DNAマイクロアレイを行い、発現変化が起きる複数の遺伝子を同定した。本研究では、これらの分化誘導日数に応じて発現量に変化があった遺伝子をA₄₂/A₄₀産生比を変化させる候補因子と仮定し、当該分子の過剰発現系を用いてA₄₂/A₄₀産生比への影響について解析した。これらの遺伝子がセクレターゼの切断特異性を調節することがで

きるのかを検討し、セクレターゼを調節する新たな作用点として、アルツハイマー病の創薬に繋げることを最終目標とした。本研究では、まず先行研究[挑戦的萌芽研究24659034]でSLC39A3(亜鉛トランスポーター)がこのA産生比の変化に関わることを見出したので、この研究をさらに発展させるため、まずSLC39A3の機能解析を進め、さらにそれ以外の候補分子についての解析も合わせて行った。

表1 A₄₂/A₄₀比調節候補因子のDNAマイクロアレイによる発現変動率

Gene symbol	38d	45d	52d
SLC39A	1	0.695	1.034
MYT1L	1	0.408	0.363
SPOCK2	1	0.336	0.158
TRIL	1	0.453	0.475
VAT1L	1	0.633	0.463
TMEM178	1	2.046	1.830

Day 38の発現量を1とした際の発現変動率

3. 研究の方法

(1) 候補遺伝子各種の発現プラスミドの構築

今回用いた全てのcDNAは、理研BRCより入手した。これらのcDNAをHAタグ配列(YPYDVPDYA)およびFLAGタグ配列(DYKDDDDK)または3×FLAGタグ配列を組み込んだpcDNA3.1の各制限酵素部位にPCRで増幅させた候補遺伝子を挿入し、発現プラスミドを構築した。作製した発現プラスミドはBigDye® Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Life Tech)を用いてDNA配列を確認した。トランスフェクション用発現プラスミドは、FavorPrep endotoxin free plasmid DNA extraction midi kit (Favorgen Biotech)を用いて調製した。

(2) 細胞培養

スウェーデン型変異のAPP(セクレターゼによるAPPの切断が増加し、Aの産生を増加させる)を安定的に発現するH4 1-NL細胞を、37°C、5%CO₂濃度において10%非動化処理済みウシ胎児血清(FBS)、100 U/mL penicillin + 100 μg/mL streptomycin (Nacalai Tesque)、150 μg/mL hygromycin B (Wako Pure Chemical Industries)を添加したダルベッコ改変イーグル培地(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM; Nacalai Tesque)で培養した。細胞密度が90-100%コンフルエントになった時に0.25% Trypsin/0.5 mM EDTA溶液(Life Tech.)でディッシュから剥離し、新しい培養ディッシュに適量播種した。

(3) 作製した発現プラスミドの細胞へのトランスフェクションと安定発現細胞の作製

H4 1-NL細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄後、0.25% Trypsin/0.5 mM EDTA溶液を用いて剥離した。等量のDMEMで懸濁して、24穴プレートに1.5~5.0×10⁵ cells/0.5 mLの密度で播種し、上述のように培養した。24時間培養後、24穴培養プレート中の培地をアスピレータ

ーで除去し、10% FBS を添加した DMEM 500 μ L に交換した。導入するプラスミドを 1 穴当たり血清使用量低減培地 Opti-MEM® 1 reduced serum medium (Life Tech.) 中に 0.5 μ g/50 μ L となるように調製し、同時に X-treamGENE HP DNA transfection reagent (Roche) が Opti-MEM® 1 Reduced Serum Medium 中に 1 μ L/50 μ L となるように混合して穏やかに撹拌し、室温で 15 分間静置した後、各穴に 50 μ L ずつ滴下し、培地中に均一に分散するように培養プレートを穏やかに振盪した。その後細胞は解析まで、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 濃度で培養した。

安定発現細胞の作製には、最終濃度 1 μ g/mL になるように G418 (Nacalai Tesque) を遺伝子導入した細胞の培地に加え、ゲノムに目的遺伝子の cDNA がインテグレーションされた細胞のセクションを行った。対照群として、同様の操作を行い、ベクターのみを導入した細胞 (mock) を作製した。

(4) 培養上清および細胞抽出液の調製

候補遺伝子をトランスフェクション後 24 時間で血清低減培地に交換して培地中に含まれる A 量を一旦リセットし、さらにその 24 時間後に培地を全量回収し、遠心分離 (4,000 \times g, 10 min, 4 $^{\circ}$ C) した後得られた上清を ELISA サンプルとした。また、培地を回収した細胞を PBS で洗浄し、セルスクレイパーで細胞をかき取り 0.8 mL の PBS 中に回収した。続いて、遠心分離 (4,000 \times g, 10 min, 4 $^{\circ}$ C) をした後得られた細胞ペレットに lysis buffer (1% Triton X-100, 50 mM Tris-HCl, Complete-EDTA plus) 溶液を加え、ペレットミキサーでホモジナイズした。氷上で 1 時間静置後、遠心分離 (20,400 \times rpm, 30 min, 4 $^{\circ}$ C) を行い、上清を回収することで細胞抽出液のサンプルを得た。タンパク質の濃度はウシ血清アルブミン (BSA) を標準物質として BCA Assay Kit (Takara Bio) を用いて定量した。その後、すべてのサンプルのタンパク濃度が均一になるように、2 \times SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) sample buffer (Atto Co.) と滅菌水を混合し、5 分間煮沸してウエスタンブロットング用サンプルとした。

(5) ウエスタンブロットングによる候補タンパク質の発現確認

BCA Assay Kit を用いて、cell lysate のタンパク量を測定した。cell lysate はその測定値をもとにタンパク量が 0.5 μ g/ μ L になるように lysis buffer と 2 \times サンプルバッファーを加え、5 分間煮沸処理した後、ウエスタンブロットング用サンプルとした。サンプルを SDS-PAGE (Tris-Glycine gel) を用いて分離し、Trans-Blot® SD Cell (Bio-Rad) を用いてセミドライ式で PVDF (polyvinylidene difluoride) 膜 (Hybond™-P; GE Healthcare) に 2 mA/cm²/hr の条件で 2 時間転写した。PVDF 膜を、0.5% カゼイン (EMD Millipore) を含む Wash buffer を用いて室温で 1 時間ブロッキングした後、一次抗体を 4 条件下で 16 時間反応させた。Wash

buffer で洗浄後、一次抗体に対応する二次抗体 horseradish peroxidase conjugated anti-mouse, anti-rabbit IgG (1:10,000 希釈; GE Healthcare) を室温で 1 時間反応させ、再度 Wash buffer で洗浄した。そして、ECL Select™ Western Blotting Detection Kit (GE Healthcare) または ImmunoStar® LD (Wako) を用いて検出を行った。バンドのシグナル強度はデンストメーター LAS-4000 (Fujifilm Co.) および画像解析ソフト Science Laboratory 2003 Image Gauge Version 4.23 (Fujifilm) を用いて定量した。一次抗体として用いた抗タグ抗体は、抗 HA 抗体 (HA124, 1:15,000 希釈, Nacalai Tesque) と抗 FLAG 抗体 (M2, 1:1,000 希釈, Sigma-Aldrich) である。

(6) A の定量

細胞培養後に回収した medium サンプルについて、A 11-28 に特異的な BNT77 抗体および A 40 の C 末端に特異的である BA27 もしくは A 42 の C 末端に特異的な BC05 抗体を組み合わせたサンドイッチ ELISA を用いて A の定量を行った。

(7) 免疫沈降実験

SLC39A3 と APPsw を共に安定的に過剰発現する細胞株を作製し、その細胞を 1% CHAPSO で可溶化し、細胞抽出液とした。この細胞抽出液に抗 APP 抗体または抗 PS1 抗体を加え、一晚低温室で反応させた後、Protein G 結合磁気ビーズ (Dynabeads, Invitrogen) を用いて免疫沈降した。このサンプルを SDS-PAGE にて分離後、PVDF 膜に転写して、抗 SLC39A3 抗体を用いた WB を行い、SLC39A3 が APP または PS1 と共沈降するか解析した。

(8) 免疫染色

細胞を PBS に溶解した 4% パラホルムアルデヒドで 10 分間固定した。その後、0.2% Triton X-100/PBS で 15 分間インキュベートした。ブロッキングワシ Histo (ナカライテスク) でブロッキング後、細胞をブロッキング剤で希釈した 1 次抗体 Anti-HA-Tag (MBL, 1:1000) と反応させ、PBS で洗浄した。最後に、細胞を 2 次抗体 Alexa 488 goat anti-rabbit IgG (H+L) conjugate (Molecular Probes, 1:500 倍希釈) と反応させた後、VECTASHIELD Mounting Medium with DAPI (Vector laboratories) で封入した。染色した細胞のシグナルは、Biorevo BZ-9000 蛍光顕微鏡 (Keyence) で観察し、制御用の PC でデジタル化した画像を取得した。

4. 研究成果

(1) 亜鉛トランスポーター SLC39A3 の解析

SLC39A3 は 8 回膜貫通型タンパク質で、細胞内の第 3・第 4 ループ間の His-rich 領域が細胞内 Zn²⁺ センサーとして働き、第 4・第 5 膜貫通領域のヒスチジン (H180, H206) が細胞外または小胞内から細胞質内に Zn²⁺ の取り込みに関与する。別名として ZIP3 とも呼ばれる (図 2)。

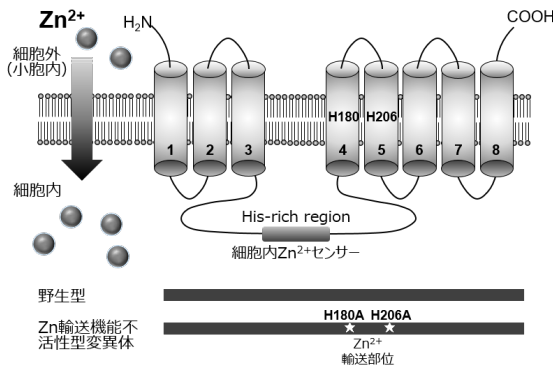


図 2. SLC39A3 と作製予定の変異体の構造

SLC39A3 は細胞外または小胞内から細胞質側に亜鉛を輸送する膜タンパク質である。この輸送に関わる第 4-第 5 膜貫通領域のヒスチジン (H180、H206) をアラニンに置換した変異体を作製した。

(1)-1 A 42/A 40 産生比への作用

SLC39A3 (C 末端 HA タグ) cDNA を APPsw 安定発現細胞株に導入し細胞外に分泌された A を定量し、A 42/A 40 産生比を算出した。(図 2)。また、ウエスタンブロット法を用いた解析 (data not shown) によって、セクレターゼによる APP-CTF の 45-42 間および 46-43 間の切断を亢進させることが判った(図 3, 図 4)。

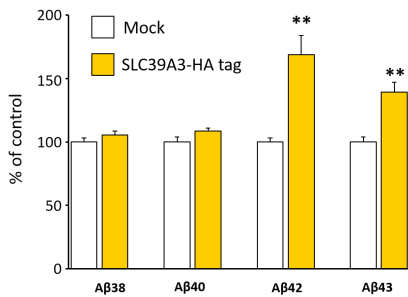


図 3. SLC39A3 過剰発現による A 38, A 40, A 42, A 43 の産生変化

SLC39A3 (C 末端 HA タグ) cDNA を APPsw 安定発現細胞株に遺伝子導入した後、細胞外に分泌された A 38, A 40, A 42, A 43 を定量した。n=4, **p<0.01: mock と有意に異なる。

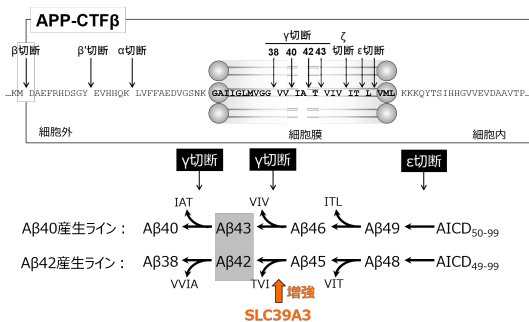
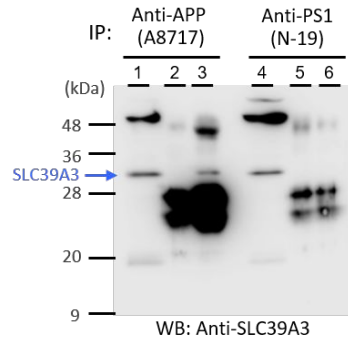


図 4. 想定される SLC39A3 による 切断の作用部位とその作用

(1)-2 SLC39A3 と APP との相互作用

SLC39A3 がどのようなメカニズムで A の切り出しに影響を与えるのかを調べる目的で、SLC39A3 と APPsw を共に安定的に過剰発現する細胞株を作製し、その細胞抽出液を用いて、

SLC39A3 と APP または PS1 との共沈実験を行った。その結果、SLC39A3 と APP は共沈し相互作用が観察されたが、SLC39A3 と PS1 は共沈しなかった(図 5)。



1,4: 1% CHAPSO可溶性細胞抽出液
2,5: 抗体 (control IgG) と結合した画分
3: 抗体 (A8717) と結合した画分
6: 抗体 (N-19) と結合した画分

図 5. SLC39A3 と APP の相互作用

SLC39A3 (C 末端 HA タグ) と APPsw の共過剰発現細胞株を作製し、その細胞抽出液を用いて、抗 APP 抗体または抗 PS1 抗体と免疫沈降後、SLC39A3 の抗体で WB を行った。

(1)-3 SLC39A3 の細胞内局在性

遺伝子導入細胞における SLC39A3 の細胞内局在を確認するために免疫組織染色を行った(図 6)。SLC39A3 は、胞内膜画分や細胞を形どるように細胞膜上に局在していることが分かり、上記の結果と合わせて、細胞表面に局在する APP と相互作用すると考えられる。

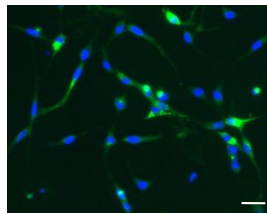


図 6. SLC39A3 の細胞内局在性
SLC39A3 を導入した細胞を抗タグ抗体と Alexa Fluor 488 二次抗体を用いて染色した(緑色)。青色は DAPI による核染色。スケールバーは 20 μm。

(1)-4 Zn 非結合型 SLC39A3 変異体による A 42/A 40 産生比への影響

上述の研究では、N 末端または C 末端にタグ配列を付与した SLC39A3 による A 42/A 40 産生比について解析してきたが、タグの影響の有無、また Zn 非結合型 SLC39A3 機能欠陥変異体の効果について解析した(図 7)。タグなし SLC39A3 および FLAG-SLC39A3 では A 42/A 40 産生比に変化はみられず、SLC39A3-HA と変異体のみで産生比の変化が観察された。このことは、SLC39A3 の効果が C 末端に結合したタグによりアーティファクトであった可能性があるが、逆に言えば C 末端へのタグの付加により SLC39A3 に構造変化が生じ、その結果 APP に作用した可能性がある。変異型の効果も同様な解釈が可能である。このような SLC39A3 の構造変化がどのように APP と結合し、その結果、セクレターゼによる切断に影響を与えるのかを明らかにすることは、創薬基盤の一助になるかもしれない。

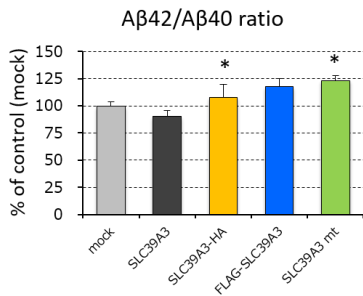


図7 タグなし SLC39A3 および Zn²⁺輸送機能不全型 SLC39A3 変異体による A₄₂/A₄₀ 産生比の解析
各遺伝子を n=3 (mock のみ n=4) でトランスフェクションする実験を 3 回行った。図は 3 回の ELISA の結果を合わせたものである。(計 n=9, mock は n=12) *p < 0.05

(2) SLC39A3 以外の候補遺伝子の解析

次に, MYT1L, SPOCK2, TRIL, VAT1 (候補遺伝子ではないが VAT1L のホモログであり, ネガティブコントロールとして用いた), VAT1L, TMEM178, TAGLN について, 同様に解析を行った。しかし, これまでの研究で, A₄₂ 産生比は細胞密度によって影響を受け, また使用するメEDIUM中の FBS の含有率によっても測定値にバラつきが生じることが分かってきた。また, 遺伝子導入の効果が小さい場合は, 実験条件の僅かな変化で, A₄₂/A₄₀ 産生比が変化してしまことを経験した。これは導入遺伝子が十分に発現する前に産生された“持越し”の内在性 A₄₂ が解析結果に影響しているためと推測した。そこで, 実験系の微調整のため, トランスフェクションから細胞回収までの培養時間, 培地交換の有無, 交換する培地の種類, FBS の濃度について条件検討を行った。

(2)-1 ELISA 用サンプルの調製のための条件検討

トランスフェクション後に培地を交換することには, medium 中に含まれるトランスフェクション前の内在性の A₄₂ をリセットする目的があり, さらに交換する培地を無血清培地にすることで, iPS 細胞から神経細胞への分化誘導時の条件に近づけ, FBS 中のプロテアーゼや A₄₂ と結合するタンパク質が関与する可能性を除去できる。そこで, 図 8 に示すような各タイムコースで検討を重ねた結果, 最適条件として #7 の条件を確立した。

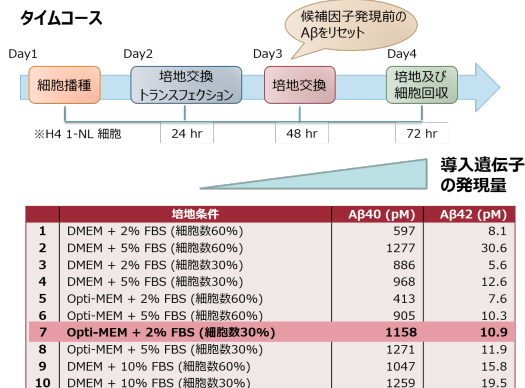


図8. 遺伝子導入から A₄₂ 産生比解析までの条件検討
トランスフェクションから細胞回収までの培養時間, 培地

交換の有無, 培地の種類(FBS の有無)などの条件を検討した。

(2)-2 APP からの A₄₂ の切り出しに関わる新規遺伝子の同定

候補遺伝子の過剰発現細胞における A₄₂ 産生 (data not shown) と A₄₂/A₄₀ 産生比を解析した。付与したタグの種類と部位に影響されることなく, どちらのタグを付与した遺伝子の過剰発現系でも一致した結果が得られた場合を A₄₂ 産生比に影響を与える分子として評価したところ, MYT1L と VAT1 が抽出された (図 9)。これらの分子による A₄₂ 産生比の結果は, 先行結果の神経分化時のマイクロアレイデータと整合性があった (表 2)。産生比率の程度は 1.2 ~ 1.3 倍と微弱であるが, 家族性 AD 原因遺伝子の変異が A₄₂/A₄₀ 比を 1.5 倍上昇させることで発症を 30 年前倒しにすることを考えれば, これらの候補分子による A₄₂/A₄₀ 産生比への影響は大きな意味がある。

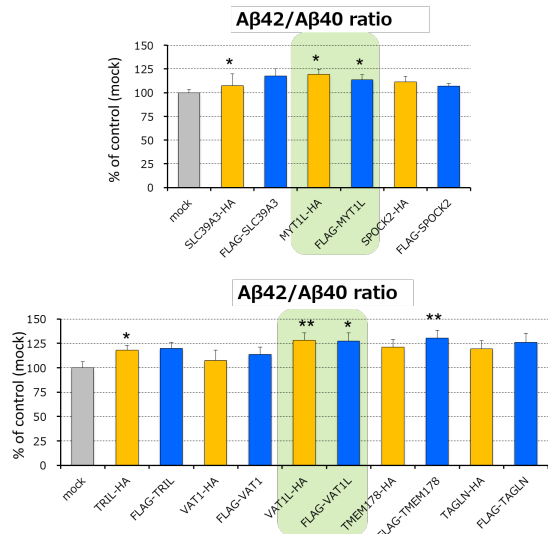


図9 候補遺伝子の過剰発現系における A₄₂/A₄₀ 産生比の解析結果
各遺伝子を n=3 (mock のみ n=4) でトランスフェクションする実験を 3 回行った (計 n=9, mock は n=12) 。*p < 0.05, **p < 0.01

表2 DNA マイクロアレイデータと過剰発現系での解析結果の整合性

Gene Symbol	マイクロアレイ (発現レベル)	A ₄₂ /A ₄₀ 比	過剰発現系 (タグの種類)	A ₄₂ /A ₄₀ 比	判定
SCL39A3 Zinc transporter ZIP3			HA タグ FLAG タグ		
MYT1L Myelin transcription factor 1-like protein			HA タグ FLAG タグ		
SPOCK2 Testican-2			HA タグ FLAG タグ		
TRIL TLR4 interactor with leucine rich repeats			HA タグ FLAG タグ		
VAT1 Vesicle Amine Transport 1	-	-	HA タグ FLAG タグ		
VAT1L Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog			HA タグ FLAG タグ		
TMEM178 Transmembrane protein 178			HA タグ FLAG タグ		
TAGLN Transgelin	-	-	HA タグ FLAG タグ		

二種類のタグ付き cDNA で一致した結果が得られ, マイ

クロアレイデータと逆相関するクローンがAPPからのAの切り出しに関わる有力な新規遺伝子である。

MYT1Lは染色体2p25.3に存在するミエリン転写因子1様タンパク質である。核に局在し、ヒストン脱アセチル化酵素と結合することで神経細胞の転写を抑制することが報告されている。MYT1Lは統合失調症や自閉症、知的障害との関連を示唆する報告もある。

VAT1はもともと染色体17p21上に存在するシナプス小胞膜タンパク質として同定された。こちらの分子に関しては機能が不明な点が多いが、多くの細胞種において細胞質でも発現しており、ホスファチジルセリンの小胞体からミトコンドリアへの輸送に関連することが最近報告されている。VAT1と同じくシナプス小胞膜タンパク質であるVAT1Lは染色体16p23.1上に存在している。こちらの分子も多くは分かっていないが、AD患者や統合失調症患者を対象にして行われたゲノムワイド関連解析(genome-wide association study, GWAS)からVAT1Lがそれぞれの疾患と関連性ある分子の一つとして取り上げられた。VAT1は先行研究のDNAマイクロアレイ解析で候補分子ではなかったため本研究ではネガティブコントロールとして利用したが、実際にA42/A40比の変動はみられなかった。

MYT1LとVAT1がA42/A40比の増加に関わるメカニズムは現時点では不明であるため、今後は免疫沈降法などでセクレターゼや基質であるAPPと相互作用するかどうかを調べる必要がある。

本研究期間は終了するが、これまでの研究で得られた成果を基にして、今後さらに研究を発展させていく予定である。

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0件)

(学会発表)(計8件)

岩田修永、森田知樹、八田大典、渡辺かおり、浅井将、近藤孝之、井上治久、城谷圭朗。アルツハイマー病A分子種A42/A40の産生比を制御する分子の解析。平成28年度日本生化学会九州支部例会(鹿児島、2016年5月14日~15日、鹿児島大学郡元キャンパス)

岩田修永、堀祐真、本多美佳子、木下ももか、河野佑紀、渡辺かおり、浅井将、城谷圭朗、田中隆。アルツハイマー病の根本的治療薬開発を目指したネプリライシン活性増強化合物の創製。第33回日本神経治療学会総会(名古屋、2015年11月26~28日、名古屋国際会議場)

岩田修永。アルツハイマー病の病態発現機序を基盤とした新薬開発の現状や新たな治療の試み。医療薬学フォーラム2015/第23回クリニカルファーマシーシンポジウム(名古屋、2015

年7月4~5日、名古屋国際会議場)

岩田修永。iPS細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析。JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム[疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS細胞領域]合同シンポジウム(東京、2015年2月23日、東京国際フォーラム)

岩田修永。アルツハイマー病の病態メカニズムと新たな治療の試み。沖縄認知症ネットワーク研究会第24回学術集会(特別講演)(那覇、2014年11月15日、沖縄県医師会館)

岩田修永。iPS細胞を用いたアルツハイマー病の発症機構と遺伝子治療。長崎県小児科医学会総会 学術講演会(特別講演)(長崎、2014年4月19日、ホテルニュー長崎)

浅井将、中野梨絵、小出恵理子、森田知樹、荒木希、渡辺かおり、八幡直樹、関恒慶、小林千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永。iPS細胞の神経分化過程におけるA42/A40産生比の変化とその責任遺伝子の解析。iPS細胞研究の今「iPS細胞」研究支援3制度合同シンポジウム2014(東京、2014年1月14日・15日、日本未来館)

浅井将、中野梨絵、荒木希、渡辺かおり、八幡直樹、関恒慶、小林千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永。神経分化過程におけるA40とA42の産生比の変化とその責任遺伝子の解析。第86回日本生化学会大会(横浜、2013年9月11日~13日、パシフィコ横浜)

(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.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/biotech/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田修永(IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)教授

研究者番号: 70246213

(2) 研究分担者

浅井将(Asai, Masashi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)助教

研究者番号: 90383223