

200/0615

厚生科学研究費補助金

脳科学研究事業

蛋白質異常蓄積を標的とするアルツハイマー病新規治療法の開発

平成13年度 総括・分担研究報告

主任研究者 岩坪 威

平成14(2002)年4月

目 次

I. 総括研究報告

蛋白質異常蓄積を標的とするアルツハイマー病新規治療法の開発-----1

岩坪 威

II. 分担研究報告

プレセニリン、 γ -セクレターゼに関する研究 -----7

富田泰輔

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----10

IV. 研究成果の刊行物・別冊-----13

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

蛋白質異常蓄積を標的とするアルツハイマー病新規治療法の開発

主任研究者 岩坪 威 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授

研究要旨

本研究は、アルツハイマー病(AD)ならびに関連する変性型痴呆症の脳における異常蓄積蛋白質を治療ターゲットと考え、その構成成分、形成過程、神経細胞死における意義を解明することにより、これらの疾患の新規治療法の開発に手掛かりを与えることを目的とする。標的分子は(1)プレセニリンならびにその結合蛋白(2) β アミロイド前駆体及び $A\beta$ (3)新規非 β アミロイド構成成分 CLACの3項目にわたる。本総括研究報告書ではCLACに関する結果を詳述することとし、プレセニリン研究については富田が分担研究報告書で後述する。昨年までに新たな老人斑アミロイド成分として新規のコラーゲン様蛋白であるCLACを同定し、その前駆体として新規膜結合型コラーゲン様分子CLAC-Pを同定した。本年度は可溶性CLAC (sCLAC)の精製法を確立し、 $A\beta$ に対する結合、 $A\beta$ 線維形成の *in vitro* での抑制を実証した。本研究全体を総括すると、 β アミロイドの産生機構とプレセニリンの作動機序、アミロイド新規成分など、AD脳における蛋白蓄積のさまざまな局面に関して新知見を得ることができ、とくに γ セクレターゼに関しては抑制剤の開発にも着手し、創薬ターゲット同定につながる成果を挙げることができた。

分担研究者：富田泰輔（東京大学大学院薬学系研究科助手）

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の特徴はアミロイド β ペプチド (A β) 及びタウ蛋白が老人斑アミロイド、神経原線維変化という 2 大病変を形成して脳内に蓄積することにある。近年これらの蓄積物は病的過程の単なる結果ではなく、細胞死を招来する原因として働くことを示唆する遺伝学的、細胞生物学的データが集積されつつある。このためこれらの異常蛋白蓄積物の形成過程を解明し、蓄積を抑制することは、AD の根本的治療法として、有望な方法の一つと考えられる。本研究においては A β 及び β アミロイド前駆体 APP、A β 切り出しに関与するプロテアーゼ (γ セクレターゼ) として作動するプレセニリン、 β アミロイドとともに老人斑アミロイドに蓄積する新規分子 CLAC に関して病理学的、生化学的、分子細胞生物学的に検討を加え、AD の治療法開発に指針を与えることを目的とする。本報告書では主に CLAC に関する研究成果について詳述する。

B. 研究方法

(1) 動物培養細胞を用いて作出・精製したりコンビナント sCLAC を用いて、in vitro で CLAC が β アミロイド線維に結合し、その形成に対していかなる影響

を与えるかを解析する。

(2) CLAC-P 過剰発現トランスジェニックマウスの作出と解析：CaM kinase II その他の神経特異的発現プロモータを用いて脳神経細胞にヒト CLAC-P を過剰発現したマウスを作製し、CLAC-P の局在と機能を明らかにすると同時に、APP 分子を過剰発現するトランスジェニックマウスと交配し、 β アミロイド蓄積及び神経細胞死に対する影響を解析する。

C. 研究結果

ヒト全長 CLAC-P cDNA を恒常発現した HEK293 細胞の培養上清から、ヘパリンカラム、硫安沈殿、逆相 HPLC 精製を用いて、sCLAC を銀染色で単一バンドを示すレベルまで精製することに成功した。精製 sCLAC は線維化した A β と特異的に結合すること、また可溶状態の A β 1-42 と混和して incubate した場合、チオフラビン T 蛍光で検出した見かけ上の β シート構造形成が抑制されることを確認した。

一方 CaM kinase II プロモータの下流に CLAC-P を結合したコンストラクトを過剰発現した TG マウスは、計 3 回にわたる数百匹以上のマウスを作成したにも関わらず、導入遺伝子がゲノムに integrate された個体がサザンプロットで確認できなかった。このコンストラクトは立体構造の変化などにより遺伝子導入に不適切な可能性を考え、同じく神経細胞に高発現の得られるマウスプリオンプロモータに切り替え、引き続き TG マウスを作出中である。

D. 考察

sCLACはA β の線維化を見かけ上抑制することが判明したが、これがチオフラビン T 結合部位の占拠による見かけ上の反応低下でないことを確認するため、電子顕微鏡、電気泳動による確認実験を施行中である。また apoE にみられるように、in vitro で線維形成抑制効果が生じて、in vivo で線維形成促進が見られる逆説的結果も報告されているため、TG 動物の作出と APP TG マウスとの交配が急がれる。CaM KII プロモータは神経細胞発現を得るのに定評があるが、ヒト CLAC-P を組み込んだコンストラクトは、立体構造その他の変化により、導入に不適切な構造を生じてしまった可能性が高い。すでにプリオンプロモータに切り替えたコンストラクトで初回のマウス受精卵への打ち込みは終了し、産仔を得つつあり、5月中旬には遺伝子導入を PCR ならびにサザンブロットで確認の予定である。このコンストラクトから CLAC-P 蛋白が発現することは N2a 細胞への一過性導入により確認済みであり、今回は正しく蛋白を発現する TG マウスが取得できる可能性が高いと考えている。

E. 結論

脳アミロイド非 β 成分として同定した CLAC が A β と結合し、in vitro では A β の重合を阻害することを示した。引き続き CLAC-P を過剰発現したトランスジェニックマウスの作出を急いで行い、in vivo での CLAC 蓄積が β A

ミロイド形成に及ぼす影響を調べる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taniguchi S, Fujita Y, Hayashi S, Kakita A, Takahashi H, Murayama S, Saïdo TC, Hisanaga S, Iwatsubo T, Hasegawa M: Calpain-mediated degradation of p35 to p25 in postmortem human and rat brains. *FEBS letters* 489: 46-50, 2001
- 2) Lee J-A, Long, Z, Nimura N, Iwatsubo T, Imai K, Homma H: Localization, transport, and uptake of D-aspartate in the rat adrenal and pituitary glands. *Arch Biochem Biophys* 385:242-249, 2001
- 3) Lambert J-C, Mann D, Goumïdi L, Harris J, Amouyel P, Iwatsubo T, Lendon CL, Chartier-Harlin M-C: Effect of the APOE promoter polymorphisms on cerebral amyloid peptide deposition in Alzheimer's disease. *Lancet* 357:608-609, 2001
- 4) Ohya S, Morohashi Y, Muraki K, Tomita T, Watanabe M, Iwatsubo T, Imaizumi Y: Molecular cloning and expression of the novel splice variants of K⁺ channel-interacting protein 2 (KChIP2). *Biochem Biophys Res Comm* 282:96-102, 2001
- 5) Piao Y-S, Hayashi S, Hasegawa M, Wakabayashi K, Yamada M, Yoshimoto M, Ishikawa A, Iwatsubo

- I, Takahashi T: Co-localization of α -synuclein and phosphorylated tau in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in a patient with multiple system atrophy of long duration. *Acta Neuropathol* 101:285-293, 2001
- 6) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T: Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 49:501-511, 2001
- 7) Mann DMA, McDonagh AM, Pickering-Brown SM, Kowa H, Iwatsubo T: Amyloid β protein deposition in patients with frontotemporal lobar degeneration: relationship to age and apolipoprotein E genotype. *Neurosci Lett* 304:161-164, 2001
- 8) Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, Somer M, Iwatsubo T, Hardy J, Haltia M: Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis: Neuropathological phenotype. *J Neuropathol Exp Neurol* 60: 483-492, 2001
- 9) Mann DMA, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, Iwatsubo T: Amyloid angiopathy and variability in Amyloid β deposition is determined by mutation position in presenilin-1 linked Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 158: 2165-2175, 2001
- 10) Shirotani K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y, Harigaya W, Maruyama K, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Iwata H, Tomita T, Iwatsubo T, Saido TC: Neprilysin degrades both amyloid β peptide 1-40 and 1-42 most effectively among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases. *J Biol Chem* 276: 21895-21901, 2001
- 11) Iwata H, Tomita T, Maruyama K, Iwatsubo T: Subcellular compartment and molecular subdomain of β -amyloid precursor protein relevant to the A β 42-promoting effects of Alzheimer mutant presenilin 2. *J Biol Chem* 276: 21678-21685, 2001
- 12) Lambert J-C, Mann D, Harris J M, Chartier-Harlin M-C, Cummings A, Coates J, Lemmon H, St-Clair D, Iwatsubo T, Lendon C: The -48 CT polymorphism in the presenilin 1 promoter is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease and an increased A β load in brain. *J Medical Genetics* 38:353-355, 2001
- 13) Mann DMA, Takeuchi A, Sato S, Cairns NJ, Lantos PL, Rossor MN, Haltia M, Kalimo H, Iwatsubo T: Cases of Alzheimer's disease due to deletion of exon 9 of the

- presenilin-1 gene show an unusual but characteristic β amyloid pathology known as "cotton wool" plaques. *Neuropathol Applied Neurobiol* 27:189-196, 2001
- 14) Mori H, Motoi Y, Kobayashi T, Hasegawa M, Yamamura A, Iwatsubo T, Mizuno Y: Tau accumulation in a patient with pallidonigrolyusian atrophy. *Neurosci Lett* 309:89-92, 2001
- 15) Tomita T, Watabiki T, Takikawa R, Morohashi Y, Takasugi N, Kopan R, De Strooper B, Iwatsubo T: The first proline of PALP motif at the C terminus of presenilins is obligatory for stabilization, complex formation and γ -secretase activities of presenilins. *J Biol Chem* 276:33273-33281, 2001
- 16) Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, Müller V, Odoj S, Jacobsen H, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Takahashi H, Wakabayashi K, Bogdanovic N, Riederer P, Kretschmar HA, Haass C: Selective insolubility of α -synuclein in human Lewy body diseases is recapitulated in a transgenic mouse model. *Am J Pathol* 159:2215-2225, 2001
- 17) Ikegaya Y, Kim J-A, Baba M, Iwatsubo T, Nishiyama N, Matsuki N: Rapid and reversible changes in dendrite morphology and synaptic efficacy following NMDA receptor activation: Implication for a cellular defense against excitotoxicity. *J Cell Sci* 114:4083-4093, 2001
- 18) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T: α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nature Cell Biol* 4:160-164, 2002
- 19) Hashimoto T, Wakabayashi T, Watanabe A, Kowa H, Hosoda R, Nakamura A, Kanazawa I, Arai T, Takio K, Mann DMA, Iwatsubo T: CLAC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CLAC-P/collagen type XXV. *EMBO J* 21:1524-1534, 2002
- 20) Morohashi Y, Hatano N, Ohya S, Takikawa R, Watabiki T, Takasugi N, Imaizumi Y, Tomita T, Iwatsubo T: Molecular cloning and characterization of CALP/KChIP4, a novel EF-hand protein interacting with presenilin 2 and voltage-gated potassium channel subunit Kv4. *J Biol Chem* 277: 14965-14975, 2002
- 21) Tomita T, Katayama R, Takikawa R, Iwatsubo T: Complex N-glycosylated form of nicastrin is stabilized and selectively bound to presenilin fragments. *FEBS Lett* 520:117-121, 2002

G. 知的所有権の取得状況

「コラーゲン様新規蛋白 CLAC およびその前駆体、ならびにそれらをコードする遺伝子」(A novel collagen-like protein CLAC, precursor thereof and genes encoding the same) PCT 出願、
(出願人、岩坪威、ビーエフ研究所；
国際出願番号 PCT/JP00/00788)

分担研究報告書

蛋白質異常蓄積を標的とするアルツハイマー病新規治療法の開発
—プレセニリン、 γ -セクレターゼに関する研究—

分担研究者

富田泰輔 東京大学大学院薬学系研究科・助手

研究要旨

プレセニリン(PS)は、家族性ADの病因遺伝子であるとともに、産物蛋白は正常にもA β のカルボキシ末端を切り出す γ -セクレターゼの活性サブユニットとして作動していることが示されている。PSは他の必須結合蛋白とともに高分子量複合体を形成することにより、 γ -セクレターゼ活性を発揮することを昨年度までに明らかにした。本年度は、PSの結合蛋白として知られるニカストリンの複合糖鎖付加型蛋白がPS複合体に含まれることを示し、新規のPS結合蛋白としてCALP/KCHIP4を同定した。さらに γ -セクレターゼ阻害剤として知られるDAPTに分子改変を施し、 γ -セクレターゼ阻害能の高い誘導体を開発した。

A. 研究目的

前年度までに、PSのカルボキシ末端側にその複合体形成と活性維持に必須の構造としてPALP配列などを同定し、これらの構造の保持がPSの代謝と γ -セクレターゼ活性に必須であることを示した。本年度はPS複合体の構成因子とその機能を解明すること、低分子の γ -セクレターゼ阻害剤を開発することを主眼に研究を続行した。

B. 研究方法

1) PSの結合蛋白として同定されているニカストリン(NCT)を培養細胞に発現し、活性型と考えられる断片型PS1,2に結合するNCTの特徴を調

べた。

- 2) PSの機能に重要と考えられるカルボキシ末端をbaitとしてyeast two-hybrid法により結合蛋白を探索した。
- 3) γ -セクレターゼ阻害剤として知られるDAPTに種々の分子改変を施し、A β 分泌の抑制を指標に γ -セクレターゼ阻害剤としての改良を試みた。

C. 研究結果

1) NCTを培養細胞(N2a)に強制発現させると、150 kDaと130 kDaの2種類の分子種が発現した。150 kDaはN型の複合糖鎖付加を受けていることが分かった。断片型PSに結

合しているのは 150 kDa 型のみであった。

- 2) PS2 C 末端に結合する蛋白として CALP (calsenilin-like protein) /KChIP4 を同定した。CALP は高分子量 PS 複合体には取り込まれず、 γ セクレターゼ活性に影響を及ぼさなかったが、電位依存性カリウムチャネルの開口特性に影響を与えた。
- 3) DAPT にベンゾフェノンを添加した DAPT-29 は γ セクレターゼ活性抑制能が数倍上昇していた。

D. 考察

高度の N 型糖鎖付加を受けた NCT が γ セクレターゼ活性に関与する活性型と考えられた。CALP/KChIP4 は新規の EF ハンド蛋白であり、PS の C 末端に結合するが、 γ セクレターゼ複合体の構成因子とは異なるものと考えられた。DAPT-29 は本来光感応基を介した γ セクレターゼ構成蛋白の釣り上げを目的として開発したものであるが、DAPT の改変分子は γ セクレターゼ阻害剤として有望と考えられた。

E. 結論

PS は AD における A β 産生の key machinery の一つであり、依然治療ターゲットとして有力な対象である。今後 PS の γ セクレターゼ活性発揮に必須な結合分子の同定とともに、in vivo で有効な阻害剤の開発が急務である。

F. 研究発表

- 1) Ohya S, Morohashi Y, Muraki K, Tomita T, Watanabe M, Iwatsubo T, Imaizumi Y: Molecular cloning and expression of the novel splice variants of K⁺ channel-interacting protein 2 (KChIP2). *Biochem Biophys Res Comm* 282:96-102, 2001
- 2) Shirotani K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y, Harigaya W, Maruyama K, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Iwata H, Tomita T, Iwatsubo T, Saido TC: Neprilysin degrades both amyloid β peptide 1-40 and 1-42 most effectively among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases. *J Biol Chem* 276: 21895-21901, 2001
- 3) Iwata H, Tomita T, Maruyama K, Iwatsubo T: Subcellular compartment and molecular subdomain of β -amyloid precursor protein relevant to the A β 42-promoting effects of Alzheimer mutant presenilin 2. *J Biol Chem* 276: 21678-21685, 2001
- 4) Tomita T, Watabiki T, Takikawa R, Morohashi Y, Takasugi N, Kopan R, De Strooper B, Iwatsubo T: The first proline of PALP motif at the C terminus of presenilins is obligatory for stabilization, complex formation and γ -secretase activities of presenilins. *J Biol Chem* 276:33273-33281, 2001
- 5) Morohashi Y, Hatano N, Ohya S, Takikawa R, Watabiki T, Takasugi N, Imaizumi Y, Tomita T, Iwatsubo T: Molecular cloning and characterization of

CALP/KCHIP4, a novel EF-hand protein interacting with presenilin 2 and voltage-gated potassium channel subunit Kv4. *J Biol Chem* 277: 14965-14975, 2002

6)Tomita T, Katayama R, Takikawa R, Iwatsubo T: Complex *N*-glycosylated form of nicastrin is stabilized and selectively bound to presenilin fragments. *FEBS lett* 520:117-121, 2002

2001 年度研究成果一覧（著者、題名、誌名、巻号・頁、年号の順に記載します）

英文原著論文

- 1) Taniguchi S, Fujita Y, Hayashi S, Kakita A, Takahashi H, Murayama S, Saido TC, Hisanaga S, Iwatsubo T, Hasegawa M: Calpain-mediated degradation of p35 to p25 in postmortem human and rat brains. *FEBS letters* 489: 46-50, 2001
- 2) Lee J-A, Long, Z, Nimura N, Iwatsubo T, Imai K, Homma H: Localization, transport, and uptake of D-aspartate in the rat adrenal and pituitary glands. *Arch Biochem Biophys* 385:242-249, 2001
- 3) Lambert J-C, Mann D, Goumidi L, Harris J, Amouyel P, Iwatsubo T, Lendon CL, Chartier-Harlin M-C: Effect of the APOE promoter polymorphisms on cerebral amyloid peptide deposition in Alzheimer's disease. *Lancet* 357:608-609, 2001
- 4) Ohya S, Morohashi Y, Muraki K, Tomita T, Watanabe M, Iwatsubo T, Imaizumi Y: Molecular cloning and expression of the novel splice variants of K⁺ channel-interacting protein 2 (KChIP2). *Biochem Biophys Res Comm* 282:96-102, 2001
- 5) Piao Y-S, Hayashi S, Hasegawa M, Wakabayashi K, Yamada M, Yoshimoto M, Ishikawa A, Iwatsubo T, Takahashi T: Co-localization of α -synuclein and phosphorylated tau in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in a patient with multiple system atrophy of long duration. *Acta Neuropathol* 101:285-293, 2001
- 6) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T: Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 49:501-511, 2001
- 7) Mann DMA, McDonagh AM, Pickering-Brown SM, Kowa H, Iwatsubo T: Amyloid β protein deposition in patients with frontotemporal lobar degeneration: relationship to age and apolipoprotein E genotype. *Neurosci Lett* 304:161-164, 2001
- 8) Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, Somer M, Iwatsubo T, Hardy J, Haltia M: Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis: Neuropathological phenotype. *J Neuropathol Exp Neurol* 60: 483-492, 2001
- 9) Mann DMA, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, Iwatsubo T: Amyloid angiopathy and variability in Amyloid β deposition is determined by mutation position in presenilin-1 linked Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 158: 2165-2175, 2001
- 10) Shirotani K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y, Harigaya W, Maruyama K, Kiryu-Seo S,

- Kiyama H, Iwata H, Tomita T, Iwatsubo T, Saido TC: Neprilysin degrades both amyloid β peptide 1-40 and 1-42 most effectively among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases. *J Biol Chem* 276: 21895-21901, 2001
- 11) Iwata H, Tomita T, Maruyama K, Iwatsubo T: Subcellular compartment and molecular subdomain of β -amyloid precursor protein relevant to the A β 42-promoting effects of Alzheimer mutant presenilin 2. *J Biol Chem* 276: 21678-21685, 2001
- 12) Lambert J-C, Mann D, Harris J M, Chartier-Harlin M-C, Cummings A, Coates J, Lemmon H, St-Clair D, Iwatsubo T, Lendon C: The -48 CT polymorphism in the presenilin 1 promoter is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease and an increased A β load in brain. *J Medical Genetics* 38:353-355,2001
- 13) Mann DMA, Takeuchi A, Sato S, Cairns NJ, Lantos PL, Rossor MN, Haltia M, Kalimo H, Iwatsubo T: Cases of Alzheimer's disease due to deletion of exon 9 of the presenilin-1 gene show an unusual but characteristic β amyloid pathology known as "cotton wool" plaques. *Neuropathol Applied Neurobiol* 27:189-196, 2001
- 14) Mori H, Motoi Y, Kobayashi T, Hasegawa M, Yamamura A, Iwatsubo T, Mizuno Y: Tau accumulation in a patient with pallidonigroluysian atrophy. *Neurosci Lett* 309:89-92, 2001
- 15) Tomita T, Watabiki T, Takikawa R, Morohashi Y, Takasugi N, Kopan R, De Strooper B, Iwatsubo T: The first proline of PALP motif at the C terminus of presenilins is obligatory for stabilization, complex formation and γ -secretase activities of presenilins. *J Biol Chem* 276:33273-33281, 2001
- 16) Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, Müller V, Odoy S, Jacobsen H, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Takahashi H, Wakabayashi K, Bogdanovic N, Riederer P, Kretschmar HA, Haass C: Selective insolubility of α -synuclein in human Lewy body diseases is recapitulated in a transgenic mouse model. *Am J Pathol* 159:2215-2225, 2001
- 17) Ikegaya Y, Kim J-A, Baba M, Iwatsubo T, Nishiyama N, Matsuki N: Rapid and reversible changes in dendrite morphology and synaptic efficacy following NMDA receptor activation: Implication for a cellular defense against excitotoxicity. *J Cell Sci* 114:4083-4093, 2001
- 18) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T: α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nature Cell Biol* 4:160-164, 2002

- 19) Hashimoto T, Wakabayashi T, Watanabe A, Kowa H, Hosoda R, Nakamura A, Kanazawa I, Arai T, Takio K, Mann DMA, Iwatsubo T: CLAC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CLAC-P/collagen type XXV. *EMBO J* 21:1524-1534, 2002
- 20) Morohashi Y, Hatano N, Ohya S, Takikawa R, Watabiki T, Takasugi N, Imaizumi Y, Tomita T, Iwatsubo T: Molecular cloning and characterization of CALP/KChIP4, a novel EF-hand protein interacting with presenilin 2 and voltage-gated potassium channel subunit Kv4. *J Biol Chem* 277: 14965-14975, 2002
- 21) Tomita T, Katayama R, Takikawa R, Iwatsubo T: Complex N-glycosylated form of nicastrin is stabilized and selectively bound to presenilin fragments. *FEBS lett* 520:117-121, 2002

和文総説

- 1) 岩坪威：βアミロイド：C 末端特異抗体が明らかにしたこと 和光純薬時報 69: 6-8, 2001
- 2) 岩坪威：老人斑/神経原線維変化がアルツハイマー病発症の原因か（遺伝子からみた AD の発症）プレセニリン遺伝子の役割 クリニシアン 498:36-40, 2001
- 3) 岩坪威：遺伝性神経筋疾患：遺伝子異常の解明から病態解明にむけて 内科 87: 624-628, 2001
- 4) 岩坪威：プレセニリンとアルツハイマー病 BioClinica 16: 561-566, 2001
- 5) 岩坪威：α-synuclein 遺伝子とその異常 Clinical Neuroscience 19:660-661, 2001
- 6) 藤原英雄、岩坪威：Lewy 小体型痴呆症 最新医学 56:1595-1599, 2001
- 7) 岩坪威：パーキンソン病における神経細胞死 実験医学増刊号 アポトーシス研究の最前線 19:1764-1767, 2001
- 8) 古和久朋、岩坪威：アルツハイマー病の生化学的解析 内科 88:942-948, 2001
- 9) 富田泰輔、岩坪威：アルツハイマー病：アミロイドβペプチドの産生機構から治療戦略まで 細胞工学 20:1489-1494, 2001
- 10) 橋本唯史、岩坪威：神経変性疾患の分子医学 Clinical Rehabilitation 10:1081, 2001
- 11) 青柳浩史、岩坪威、長谷川成人：Tauopathy 内科 88:1153-1157, 2001

20010615

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。