

20020896

厚生労働科学研究補助金

こころの健康科学研究事業

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14年度 総括・分担研究報告

主任研究者 岩坪 威

平成15年(2003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-----6

富田 泰輔

III 研究成果の刊行に関する一覧表-----8

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----12

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

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。最終年度となる平成14年度は標的分子として(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 β (3)新規非 β アミロイド構成成分 CLAC の3項目に加えてAD 関連疾患である DLB などにおいて重要な役割を果たす(4) α -シヌクレインを対象とした。本総括研究報告書では CLAC ならびに α -シヌクレイン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の前駆体として新規の膜結合型コラーゲン CLAC-P を同定した。本年度は可溶型 CLAC (sCLAC)の A β 結合部位として、塩基性アミノ酸クラスター部位の重要性を見出した。 α -シヌクレインについては、synucleinopathy 脳に蓄積した α -シヌクレインが特定のセリン残基で高度にリン酸化されていること、その一部がユビキチン化を受けていることを実証した。本研究全体を総括すると、 β アミロイドの産生におけるプレセニリン・ γ セクレターゼの作動機序、アミロイド新規成分 CLAC、リン酸化シヌクレイン蓄積など、AD ならびに関連疾患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その形成機構を解明し、創薬ターゲットとしての確立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 ($A\beta$) 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、細胞死の原因として働くことを示唆する知見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。本研究では $A\beta$ 及び β アミロイド前駆体 APP、 $A\beta$ 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、ならびに Lewy 小体型痴呆症において重要な役割を果たす α -シヌクレインに関して検討を加え、AD をはじめとする変性型痴呆症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 と α -シヌクレインに関する研究成果について述べる。

B. 研究方法

(1) CLAC と $A\beta$ の結合部位として、コラーゲン配列内部に存在する塩基性アミノ酸クラスターに着目し、この部

位を改変した CLAC-P を発現する動物培養細胞をから精製した変異型リコンビナント sCLAC を用いて、in vitro での CLAC/ β アミロイド結合アッセイを用いて、その結合部位を同定する。(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：神経特異的発現の得られる Thy-1 プロモータを用いて神経細胞にヒト 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。(3) DLB や Hallervorden-Spatz 病などの synucleinopathy 脳に蓄積した α -シヌクレインの翻訳後修飾について、蛋白・免疫生化学的手法を用いて調べる。

C. 研究結果

CLAC-P の第 1、第 3 コラーゲン配列領域に存在する塩基性アミノ酸クラスターをプロリン置換した場合、sCLAC と $A\beta$ の結合は低下し、これらの部位の陽電荷が結合に重要な役割を果たしていることが示された。

神経細胞に高発現の得られることが知られている Thy-1 プロモータを用いてヒト CLAC-P を神経細胞に発現し、細胞体を中心に良好な蛋白発現の得られるトランスジェニックマウス個体を得ることに成功した。

Synucleinopathy 脳において不溶化した α -シヌクレインは高度のリン酸化を受けており、その一部がモノユビキチン化を受けていることを明らかにした。

D. 考察

CLAC と A β の結合部位として、コラーゲン配列内の陽性荷電部位の重要性を指摘した。このような高度の塩基性アミノ酸の集積は、同様の膜貫通構造をもつコラーゲン 13型などには見られない特徴であり、CLAC の特異的蓄積を規定する重要な分子的特徴と考えられる。従来 CLAC-P Tg マウスを取得するのに PDGF, CaM KII, prion などのプロモータを使用したか、founder を得ることが困難であった。Thy-1 を用いたコンストラクトは、DNA の立体構造、蛋白発現ともに良好で、目的通り Tg マウスを得ることができた。すみやかに APP TG マウスとの交配を進める予定である。

Synucleinopathy 脳における α -シヌクレインの部分的モノユビキチン化は、不完全な蛋白分解過程を反映する可能性があり、その結合部位の詳細な同定が必要である。

E. 結論

脳アミロイド非 β 成分として同定した CLAC と A β の結合部位を同定し、Tg マウスを樹立した。引き続き APP Tg マウスとの交配を行い、in vivo での CLAC 蓄積が β アミロイド形成に及ぼす影響を調べる。また蓄積 α -シヌクレインのリン酸化とユビキチン化を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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

3) Hayashi S, Toyoshima Y, Hasegawa M, Umeda Y, Wakabayashi K, Tokiguchi S, Iwatsubo T, Takahashi H: Late-onset frontotemporal dementia with a novel exon 1 (Arg5His) tau gene mutation. *Ann Neurol* 51:525-530, 2002

4) Lambert J-C, Thaker U, Green EK, Harris JM, McDonagh AM, Iwatsubo T, Chartier-Harlin MC, Pickering-Brown SM, Lendon CL, Mann DMA: The -48 C/T polymorphism within the promoter region of the presenilin-1 gene does not influence the extent of tau pathology within the brain in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Reports* 5:13-16, 2002

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) Miake H, Mizusawa H, Iwatsubo T*, Hasegawa M*: Biochemical characterization of the core structure of α -synuclein filaments. *J Biol Chem* 277: 19213-19219, 2002 (*co-senior authors)
- 7) Green EK, Thaker U, McDonagh AM, Iwatsubo T, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Harris JM, Pickering-Brown SM, Lendon CL, Mann DMA: A polymorphism within intron 11 of the tau gene is not increased in frequency in patients with sporadic Alzheimer's disease, nor does it influence the extent of tau pathology in the brain. *Neurosci Lett* 324:113-116, 2002
- 8) 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
- 9) Green EK, Harris JM, Lemmon H, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, St Clair D, Mann DMA, Iwatsubo T, Lendon CL. Are interleukin-1 gene polymorphisms risk factors or disease modifiers in Alzheimer's disease. *Neurology* 58:1566-1568, 2002
- 10) Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, Muller V, Jacobsen H, Spooen W, Fuss B, Mallon B, Macklin WB, Fujiwara H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Kretschmar HA, Haass C: Hyperphosphorylation and insolubility of α -synuclein in transgenic mouse oligodendrocytes. *EMBO Report* 3: 583-588, 2002
- 11) Hazeki N, Tsukamoto T, Yazawa I, Koyama M, Hattori S, Someki I, Iwatsubo T, Nakamura K, Goto J, Kanazawa I: Ultrastructure of nuclear aggregates formed by expressing an expanded polyglutamine. *Biochem Biophys Res Commun* 294:429-440, 2002
- 12) Araria-Goumide L, Lambert JC, Mann DMA, Lendon C, Frigard B, Iwatsubo T, Cotel D, Amouyel P, Chartier-Harlin MC: Association study of three polymorphisms of TGF- β 1 gene with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 73:62-64, 2002
- 13) Lendon CL, Thaker U, Harris JM, McDonagh AM, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DMA: The angiotensin 1-converting enzyme insertion (I)/deletion (D) polymorphism does not influence the extent of amyloid or tau pathology in patients with sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 328:314-318, 2002
- 14) Ohara S, Tsuyuzaki J, Oide T, Arai H, Higuchi S, Hasegawa M, Iwatsubo T: A clinical and neuropathological study of an unusual case of sporadic tauopathy. A variant of corticobasal degeneration? *Neurosci Lett* 330:84-

- 88, 2002
- 15) Okochi M, Steiner H, Fukumori A, Tanii H, Tomita T, Tanaka T, Iwatsubo T, Kudo T, Haass C, Takeda M: Presenilins mediate a dual intramembranous γ -secretase cleavage of Notch-1. *EMBO J* 21:5408-5416, 2002
- 16) Hayes A, Thakera U, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DMA: Pathological relationships between microglial cell activity and tau and amyloid β protein in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 331: 171-174, 2002
- 17) Matsushita S, Arai H, Okamura N, Ohmori T, Takasugi, Matsui T, Murayama M, Iwatsubo T, Higuchi S: Clinical and biomarker investigation of a patient with a novel PS-1 mutation (A431V) in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 52:907-910, 2002
- 18) Neumann M, Kahle PJ, Giasson BI, Ozmen L, Borroni E, Spooen W, Muller V, Odoy S, Fujiwara H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Kretschmar HA, Haass C: Misfolded proteinase K-resistant and hyperphosphorylated α -synuclein in aged transgenic mice and in Lewy body disease patients. *J Clin Invest* 110: 1429-1439, 2002
- 19) Leem JY, Saura CA, Pietrzik C, Kim S-H, Veselits ML, Christianson J, Wanamaker C, Tomita T, Gasparini L, Iwatsubo T, Xu H, Green WN, Koo E-H, Thinakaran G: A role for presenilin 1 in regulating the delivery of amyloid precursor protein to the cell surface. *Neurobiol Dis* 11:64-82, 2002
- 20) Hasegawa M, Fujiwara H, Nonaka T, Wakabayashi K, Takahashi H, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Mann DMA, Iwatsubo T: Phosphorylated α -synuclein is ubiquitinated in α -synucleinopathy lesions. *J Biol Chem* 277: 49071-49076, 2002
- 21) Takasugi N, Takahashi Y, Morohashi Y, Tomita T, Iwatsubo T: The mechanism of γ -secretase activities through high molecular weight complex formation of presenilins is conserved in *Drosophila melanogaster* and mammals. *J Biol Chem* 277: 50198-50205, 2002

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。本年度は、PS の結合蛋白としてこれまでに明らかにされたニカストリン、APH-1, PEN-2 が γ セクレターゼ複合体の形成と機能発現に果たす役割を解析した。また A β 42 特異的阻害作用を持つことが見出された NSAIDs が γ セクレターゼに及ぼす影響を解析した。

A. 研究目的

前年度までに、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明らかにした。本年度は PS 複合体の構成因子の個別的機能を解明することを主眼に研究を展開した。

発現を組み合わせて、 γ セクレターゼ複合体の形成・活性化機構を解析した。また γ -セクレターゼ阻害剤の系統的合成を行うとともに、*in vitro* γ セクレターゼアッセイ系を樹立し、NSAIDs の A β 42 特異的阻害機構について解析した。

B. 研究方法

ショウジョウバエ S2 細胞を用い、 γ セクレターゼの活性中心と考えられる PS、ならびに PS 結合蛋白として同定された nicastrin (NCT), APH-1, PEN-2 について、RNA interference 法によるノックダウンならびに多重過剰

C. 研究結果

RNAi を用いた実験から、NCT, APH-1, PEN-2 はいずれも γ セクレターゼ複合体の形成と活性発現に必須の結合蛋白であること、NCT, APH-1 が複合体の安定化を担い、PEN-2 は最終段階で活性化を担うことが分かった。また PS と NCT, APH-1, PEN-2 の共発現により γ

セクレターゼ活性が上昇することから、これら3者のcofactorが γ セクレターゼの基本構成因子であることが明らかになった。また sulindac sulfide が $A\beta$ 42 選択的 γ セクレターゼ阻害剤であり、非競合的阻害作用を及ぼすことを示した。

D. 考察

γ セクレターゼを構成する基本因子はPS, NCT, APH-1, PEN-2の4者であり、PSは触媒サブユニット、APH-1はその安定化因子、PEN-2は γ セクレターゼの活性化因子として作用することが明らかになった。今後 in vitro での完全な再構成系の確立、その立体構造解析などが重要課題として残される。また sulindac sulfide などの $A\beta$ 42 特異的産生阻害剤として作用する NSAIDs のターゲットは γ セクレターゼそのものであり、 γ 42 セクレターゼ特異的にアロステリックな効果を及ぼす可能性が高いと考えられた。

E. 結論

PSを中心とする γ セクレターゼ複合体の形成過程と全貌が明らかになった。 γ セクレターゼは有力な治療ターゲットであり、今後 in vivo で $A\beta$ 42 特異的に作用する阻害剤の開発が急務である。

F. 研究発表

1) 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

2) 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

3) Okochi M, Steiner H, Fukumori A, Tanii H, Tomita T, Tanaka T, Iwatsubo T, Kudo T, Haass C, Takeda M: Presenilins mediate a dual intramembranous γ -secretase cleavage of Notch-1. *EMBO J* 21:5408-5416, 2002

4) Leem JY, Saura CA, Pietrzik C, Kim S-H, Veselits ML, Christianson J, Wanamaker C, Tomita T, Gasparini L, Iwatsubo T, Xu H, Green WN, Koo E-H, Thinakaran G: A role for presenilin 1 in regulating the delivery of amyloid precursor protein to the cell surface. *Neurobiol Dis* 11:64-82, 2002

5) Takasugi N, Takahashi Y, Morohashi Y, Tomita T, Iwatsubo T: The mechanism of γ -secretase activities through high molecular weight complex formation of presenilins is conserved in *Drosophila melanogaster* and mammals. *J Biol Chem* 277: 50198-50205, 2002

2002 年度研究成果一覧（著者、題名、氏名、巻号・頁、年号の順に記載します）

英文原著論文

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Hayashi S, Toyoshima Y, Hasegawa M, Umeda Y, Wakabayashi K, Tokiguchi S, Iwatsubo T, Takahashi H: Late-onset frontotemporal dementia with a novel exon 1 (Arg5His) tau gene mutation. *Ann Neurol* 51:525-530, 2002
- 4) Lambert J-C, Thaker U, Green EK, Harris JM, McDonagh AM, Iwatsubo T, Chartier-Harlin MC, Pickering-Brown SM, Lendon CL, Mann DMA: The -48 C/T polymorphism within the promotor region of the presenilin-1 gene does not influence the extent of tau pathology within the brain in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Reports* 5:13-16, 2002
- 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) Miake H, Mizusawa H, Iwatsubo T*, Hasegawa M*: Biochemical characterization of the core structure of α -synuclein filaments. *J Biol Chem* 277: 19213-19219, 2002
(*co-senior authors)
- 7) Green EK, Thaker U, McDonagh AM, Iwatsubo T, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Harris JM, Pickering-Brown SM, Lendon CL, Mann DMA: A polymorphism within intron 11 of the tau gene is not increased in frequency in patients with sporadic Alzheimer's disease, nor does it influence the extent of tau pathology in the brain. *Neurosci Lett* 324:113-116, 2002
- 8) 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
- 9) Green EK, Harris JM, Lemmon H, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, St Clair D, Mann

- DMA, Iwatsubo T, Lendon CL. Are interleukin-1 gene polymorphisms risk factors or disease modifiers in Alzheimer's disease. *Neurology* 58:1566-1568, 2002
- 10) Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, Muller V, Jacobsen H, Spooen W, Fuss B, Mallon B, Macklin WB, Fujiwara H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Kretzschmar HA, Haass C: Hyperphosphorylation and insolubility of α -synuclein in transgenic mouse oligodendrocytes. *EMBO Report* 3: 583-588, 2002
- 11) Hazeki N, Tsukamoto T, Yazawa I, Koyama M, Hattori S, Someki I, Iwatsubo T, Nakamura K, Goto J, Kanazawa I: Ultrastructure of nuclear aggregates formed by expressing an expanded polyglutamine. *Biochem Biophys Res Commun* 294:429-440, 2002
- 12) Araria-Goumidi L, Lambert JC, Mann DMA, Lendon C, Frigard B, Iwatsubo T, Cotel D, Amouyel P, Chartier-Harlin MC: Association study of three polymorphisms of TGF- β 1 gene with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 73:62-64, 2002
- 13) Lendon CL, Thaker U, Harris JM, McDonagh AM, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DMA: The angiotensin 1-converting enzyme insertion (I)/deletion (D) polymorphism does not influence the extent of amyloid or tau pathology in patients with sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 328:314-318, 2002
- 14) Ohara S, Tsuyuzaki J, Oide T, Arai H, Higuchi S, Hasegawa M, Iwatsubo T: A clinical and neuropathological study of an unusual case of sporadic tauopathy. A variant of corticobasal degeneration? *Neurosci Lett* 330:84-88, 2002
- 15) Okochi M, Steiner H, Fukumori A, Tanii H, Tomita T, Tanaka T, Iwatsubo T, Kudo T, Haass C, Takeda M: Presenilins mediate a dual intramembranous γ -secretase cleavage of Notch-1. *EMBO J* 21:5408-5416, 2002
- 16) Hayes A, Thakera U, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DMA: Pathological relationships between microglial cell activity and tau and amyloid β protein in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 331: 171-174, 2002
- 17) Matsushita S, Arai H, Okamura N, Ohmori T, Takasugi, Matsui T, Murayama M, Iwatsubo T, Higuchi S: Clinical and biomarker investigation of a patient with a novel PS-1 mutation (A431V) in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 52:907-910, 2002
- 18) Neumann M, Kahle PJ, Giasson BI, Ozmen L, Borroni E, Spooen W, Muller V, Odoy S, Fujiwara H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Kretzschmar HA,

- Haass C: Misfolded proteinase K-resistant and hyperphosphorylated α -synuclein in aged transgenic mice and in Lewy body disease patients. *J Clin Invest* 110: 1429-1439, 2002
- 19) Leem JY, Saura CA, Pietrzik C, Kim S-H, Veselits ML, Christianson J, Wanamaker C, Tomita T, Gasparini L, Iwatsubo T, Xu H, Green WN, Koo E-H, Thinakaran G: A role for presenilin 1 in regulating the delivery of amyloid precursor protein to the cell surface. *Neurobiol Dis* 11:64-82, 2002
- 20) Hasegawa M, Fujiwara H, Nonaka T, Wakabayashi K, Takahashi H, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Mann DMA, Iwatsubo T: Phosphorylated α -synuclein is ubiquitinated in α -synucleinopathy lesions. *J Biol Chem* 277: 49071-49076, 2002
- 21) Takasugi N, Takahashi Y, Morohashi Y, Tomita T, Iwatsubo T: The mechanism of γ -secretase activities through high molecular weight complex formation of presenilins is conserved in *Drosophila melanogaster* and mammals. *J Biol Chem* 277: 50198-50205, 2002

和文総説

- 1) 岩坪威: ゲノム情報に基づく診断と治療の試み アルツハイマー病 クリニシアン 507: 95-99, 2002
- 2) 小山彰比古、岩坪威: α -synuclein の生物学 脳の科学 24:131-138, 2002
- 3) 岩坪威、藤原英雄、長谷川成人: Synucleinopathy 脳における α -synuclein の蓄積: リン酸化の同定 細胞工学 21: 410-411, 2002
- 4) 諸橋雄一、富田泰輔、岩坪威: 拡大する膜内配列切断のスペクトラムと γ -セクレターゼの新しい基質 Cognition and Dementia 1: 70-72, 2002
- 5) 高橋宴子、富田泰輔、岩坪威: 非ステロイド抗炎症薬によるアルツハイマー病の治療: $A\beta_{42}$ が真の作用点か? Cognition and Dementia 1: 72-74, 2002
- 6) 若林朋子、岩坪威: Alzheimer 病はどこまで解明されているか Clinical Neuroscience 20:626-629, 2002
- 7) 岩坪威: α -synuclein とパーキンソン病 生化学 74:477-482, 2002
- 8) 富田泰輔、岩坪威: アルツハイマー病: β ・ γ セクレターゼ阻害剤 Cognition and Dementia 1:111-117, 2002
- 9) 高杉展正、富田泰輔、岩坪威: プレセニリン・ γ セクレターゼ複合体の構成分子 Nicastrin の機能 Cognition and Dementia 1:162-163, 2002
- 10) 長田祥秀、橋本唯史、岩坪威: $A\beta$ クリアランスとアミロイドワクチン療法 Cognition and Dementia 1: 164-165, 2002

- 11) 古和久朋、岩坪威：ガラントミンによる脳血管性痴呆および脳血管障害を合併したアルツハイマー病の治療効果 *Cognition and Dementia* 1:166-167, 2002
- 12) 岩坪威： α -synuclein とパーキンソン病 山形ニューロサイエンス研究会誌 第2号 p1-13, 2002
- 13) 橋本唯史、岩坪威：アルツハイマー病の成因に関する最近の知見 *クリニカ* 29:25-28, 2002
- 14) 岩坪威： $A\beta$ クリアランスをめぐる最近の話題 *Dementia Japan* 16:179-181, 2002
- 15) 小山彰比古、岩坪威：知っておきたい200ワード「 α -synuclein」医学のあゆみ 13:1075, 2002
- 16) 若林朋子、岩坪威：知っておきたい200ワード「 β -アミロイド」医学のあゆみ 13: 1076, 2002
- 17) 岩坪威： β アミロイド蛋白研究最近の進歩 *臨床神経* 41:1198-1200, 2001
- 18) 岩坪威：痴呆の病因タンパク質：アルツハイマー病を中心に *実験医学増刊号* 20:2167-2172, 2002
- 19) 岩坪威：アルツハイマー病の分子機構 *日本内科学会雑誌* 91: 148-151, 2002
- 20) 富田泰輔、岩坪威：膜内配列切断を行う γ セクレターゼとプレセニリン複合体 *生体の科学* 53: 441-447, 2002

20020896

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.8- P.11の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。