

(講座) 分子創薬科学

(研究室) 薬品生物工学

(氏名) 岩田修永

(職名) 教授

### 【研究テーマ】

1. アルツハイマー病の発症メカニズムの解明と予防・治療法の確立
2. アルツハイマー病研究への人工多能性幹細胞(iPS細胞)技術の応用
3. カルシウム依存性細胞内プロテアーゼ・カルパインの神経細胞死における役割の解明

### 【論文発表】

#### A 欧文

##### (A-a) 原著論文

1. Asai M, Iwata N, Tomita T, Iwatsubo T, Ishiura S, Saido TC, Maruyama K: Efficient four-drug cocktail therapy targeting amyloid- $\beta$  peptide for Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, **88** (16): 3588-3597 (2010). (IF: 2.986)
2. Kitazume S, Tachida Y, Kato M, Yamaguchi Y, Honda T, Hashimoto Y, Wada Y, Saito T, Iwata N, Saido TC, Taniguchi N: Brain endothelial cells produce amyloid  $\beta$  from amyloid precursor protein 770 and preferentially secrete the *O*-glycosylated form. *J. Biol. Chem.*, **285**(51): 40097-40103 (2010). (IF: 5.328)
3. Gomes JR, Lobo AC, Melo CV, Inácio AR, Takano J, Iwata N, Saido TC, de Almeida LP, Wieloch T, Duarte CB: Cleavage of the vesicular GABA transporter under excitotoxic conditions is followed by accumulation of a truncated VGAT in non-synaptic sites. *J. Neurosci.*, **31**(12): 4622-4635 (2011). (IF: 7.178)
4. Maeda J, Zhang MR, Okauchi T, Ji B, Ono M, Hattori S, Kumata K, Iwata N, Saido TC, Trojanowski JQ, Lee VM, Staufenbiel M, Tomiyama T, Mori H, Fukumura T, Suhara T, Higuchi M: *In vivo* positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid- $\beta$  and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J. Neurosci.*, **31**(12): 4720-4730 (2011). (IF: 7.178)
5. Sato K, Minegishi S, Takano J, Plattner F, Saito T, Asada A, Kawahara H, Iwata N, Saido TC, Hisanaga S: Calpastatin, an endogenous calpain-inhibitor protein, regulates the cleavage of the Cdk5 activator p35 to p25. *J. Neurochem.*, **117**(3): 504-515 (2011). (IF = 3.999)

##### (A-b) 総説

1. Nilsson P, Iwata N, Muramatsu S, Tjernberg LO, Winblad B, Saido TC: Gene therapy in Alzheimer's disease - potential for disease modification. *J. Cell. Mol. Med.*, **14**(4): 741-757 (2010). (IF: 5.228)

#### B 邦文

##### (B-b) 総説

1. 斉藤貴志, 岩田修永, 津吹 聡, 西道隆臣: A $\beta$  分解酵素ネプリライシンによるアル

ツハイマー病の予防・治療戦略. *脳* 21 13(1): 53-58 (2010).

2. 岩田修永: アミロイド  $\beta$  ペプチドの脳内分解システム. *Dementia Japan*, 24(1): 16-28 (2010).
3. 岩田修永, 西道隆臣: アルツハイマー病と A $\beta$  代謝. *老年期認知症研究会誌*, 15: 59-61, (2010).

#### (B-c) 著書

1. 岩田修永: アルツハイマー病の病態解明に向けたモデルマウスの解析. (日本薬理学会編: 実験薬理学シリーズ実践行動薬理学, 金芳堂, 京都, pp. 175-182) 2010.
2. 岩田修永, 西道隆臣: アルツハイマー病の謎を解く. (中外医学社, 東京, 総ページ数 305 ページ) 2010.

#### (B-d) 紀要

1. 岩田修永: ネプリライシンの活性低下による病理形成機構と活性制御機構の解析. 脳の病態解明, 平成 16 年度~21 年度文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」研究成果報告書, pp. 58-59, 2010.

### 【学会発表】

#### A 国際学会

##### (A-b) 一般講演

1. Takanori Yokota, Yoichiro Nishida, Shingo Ito, Sumio Ohtsuki, Nobuhisa Iwata, Takaomi Saido, Katsuhiko Yanagisawa, Hidehiro Mizusawa, Testuya Terasaki: Deletion of vitamin E increases A $\beta$  accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease. *The 13th International Conference on Alzheimer's Disease (Hawaii, USA) 2010. 7.*
2. Takashi Saito, Takahiro Suemoto, Naomi Mihira, Yukio Matsuba, Jiro Takano, Per Nilsson, Masaki Nishimura, Nobuhisa Iwata, Takaomi C. Saido: A $\beta$  43 is potently amyloidogenic in vivo. *The 13th International Conference on Alzheimer's Disease (Hawaii, USA) 2010. 7.*
3. Nobuhisa Iwata, Makoto Higuchi, Satoshi Tsubuki, Matthias Staufenbiel, Takaomi C. Saido: Reactive astrogliosis enhances pyroGlu-A $\beta$  formation via up-regulation of glutaminyl cyclase, and reduced neprilysin activity exacerbates this process. *The 13th International Conference on Alzheimer's Disease (Hawaii, USA) 2010. 7.*
4. Takaomi C. Saido, Nobuhisa Iwata. Effect of neprilysin deficiency on deposition of pyroglutamyl amyloid  $\beta$  peptide and apolipoprotein E in APP-Tg mice: *The 10th International Conference of Alzheimer's and Parkinson's Disease (Barcelona, Spain) 2011. 3.*

#### B 国内学会

### (B-a) 招待講演, 特別講演, 受賞講演

1. 岩田修永: アミロイド $\beta$ ペプチド(A $\beta$ )代謝を標的としたアルツハイマー病の治療戦略. 国立医薬品食品衛生研究所特別講演会, 東京, 2010年6月.
2. 岩田修永: N末端ピログルタミル化A $\beta$ の産生・蓄積とアルツハイマー病病理形成との関係. 神経変性疾患コンソーシアム2010 (J-CAN2010), 東京, 2010年8月.
3. 岩田修永: A $\beta$ 代謝・蓄積と炎症反応の相互作用の解明. 文部科学省 分子イメージング研究戦略推進プログラムキックオフシンポジウム2010, 東京, 2010年11月.

### (B-b) 一般講演

1. 岩田修永, 津吹 聡, Matthias Staufenbiel, 樋口真人, 西道隆臣: ネプリライシン活性の低下はグリオシスを増強してアミロイド病理を悪化させる. 第29回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2010年11月.
2. 浅井将, 岩田修永, 西道 隆臣, 淡路 健雄, 丸山敬: 臨床使用されている薬物 KM2309 の APP 代謝および A $\beta$  分解に対する影響. 第29回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2010年11月.
3. 斉藤貴志, 末元隆寛, 三平尚美, 松葉由紀夫, Per Nilsson, 高野二郎, 西村正樹, 岩田修永, 西道隆臣: アルツハイマー病病理形成における A $\beta$  43 の役割. 第29回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2010年11月.
4. 岩田修永, 津吹 聡, Matthias Staufenbiel, 樋口真人, 西道隆臣: ネプリライシン活性低下によるアミロイド病理形成メカニズム-炎症反応と ApoE 産生の増強とピログルタミル型・産生・蓄積との関連性. 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), 神戸, 2010年12月.
5. 浅井将, 岩田修永, 西道 隆臣, 淡路健雄, 丸山敬: 臨床使用されている薬物 KM2309 の APP 代謝および A $\beta$  分解に対する影響. 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, 神戸, 2010年12月.
6. 立田由里子, 北爪しのぶ, 加藤雅樹, 山口芳樹, 本多たかし, 橋本康弘, 和田芳直, 斉藤貴志, 岩田修永, 西道隆臣, 谷口直之: Brain endothelial cells produce amyloid  $\beta$  from amyloid precursor protein 770 and preferentially secrete the O-glycosylated form. 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), 神戸, 2010年12月.
7. 佐藤亘, 嶺岸正治, 高野二郎, 斎藤太郎, 浅田明子, 岩田修永, 西道隆臣, 久永眞市. カルパスタチンによる Cdk5 活性化サブユニット p35 の限定分解の制御. 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), 神戸, 2010年12月.
8. 浅井将, 岩田修永, 西道隆臣, 淡路健雄, 丸山敬: 認可薬剤 KM2309 の APP 代謝および A $\beta$  分解に対する影響. 第84回日本薬理学会年会 (横浜) 2010年3月.
9. 伊藤潔, 田中祐輔, 大元崇裕, 服部芳野, 中嶋義隆, 岩田修永: ヒト由来ピューロマイシン感受性アミノペプチターゼの発現とその部位特異的変異体の性質. 日本薬学会第131回年会, 静岡, 2011年3月.

### 【特許】

1. Takaomi Saido, Nobuhisa Iwata, Takashi Saito, Jiro Takano, Takahiro Suemoto: Model mouse of Alzheimer's disease expressing FAD APP 716 and use thereof, US 特許登録: 7,745,688, 2010.6.27.
2. Nobuhisa Iwata, Takaomi Saido, Haruhisa Inoue, Shiho Kitaoka, Naoki Yahata: Method of diagnosing of protein misfolding-related disease with iPS cell-derived neural cells, PCT 出願/JP2011/055570, 2011.3.3.

### 【研究費取得状況】

1. カルシウム依存性細胞内プロテアーゼ・カルパインの神経細胞死における役割の解明: 基盤研究(B)
2. iPS 細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明と個別化予防医療開発: 戦略的創造研究推進事業(CREST)

### 【学会役員等】

1. 日本薬理学会, 学術評議員・代議員
2. 日本認知症学会, 評議員
3. Current Neuropharmacology, 編集委員
4. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 編集委員
5. Journal of Biological Chemistry, 編集委員

### 【過去の研究業績総計】

原著論文 (欧文)	77 編	(邦文)	0 編
総説 (欧文)	6 編	(邦文)	37 編
著書 (欧文)	5 編	(邦文)	8 編
紀要 (欧文)	1 編	(邦文)	0 編
特許	(国内) 1 件、(米国) 2 件; 申請中 (国内) 2 件、(PCT) 1 件		