

長寿医療研究委託事業 総括研究報告書

認知症(アルツハイマー病、タウオパチー、血管性認知症、レビー小体型認知症等)
の病因、病態(組織学、生化学、免疫学的内容を含む。)等の究明に係る研究
(21指-11)

代表研究者: 道川 誠 (国立長寿医療センター)

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) 予防法の開発では、(1)加齢に従って変動すると考えられる脳内脂質代謝との関連から必須多価脂肪酸の脳内における APP 代謝への影響を検討した。その結果、アラキドン酸含有食餌の経口摂取によって、マウスモデルにおける脳内 A β 沈着の減少と認知障害発症が予防された (前臨床試験終了)。次年度は、臨床実用化に向けて、長期縦断疫学研究結果を解析し、ヒトにおける認知症予防効果を検証する。(2) また加齢に伴って脳の慢性虚血が出現すると考えられるが、本研究班における班員間に共同研究によって、慢性脳虚血が加えたマウス脳における ACE 発現量の低下を明らかにした。ACE は A β 分解作用を持つことから、慢性脳虚血は A β 分解能が低下することによって AD 発症の危険因子となっていることが示唆された。(3)慢性脳虚血実験では、ApoE3 および ApoE4 ノックインマウスに加齢負荷、脳虚血負荷を加える研究と血管性認知症モデルマウスに 3 から 12 か月の長期血流低下負荷を加える研究を開始した。(4) 脳内脂質代謝に焦点を当てた研究から、新規 A β 分解・除去酵素を発見した。この酵素は、中性脂肪を代謝する酵素であり A β との結合ならびにその取り込みを促進させることで、脳内 A β の除去・分解に貢献していると考えられた。AD 治療薬開発のために、この酵素の発現・活性上昇薬の探索を開始した。本研究に関連して特許申請 1 件を行った。また、AD の原因分子に関する研究では、(5)家族性 AD 変異を持つ PS1 を発現する細胞では、APP 同様に Alcadein の γ 切断が揺らぐことを見いだした。また、AD 患者では PS に遺伝子変異が無くても Alcadein α の γ 切断が変化する傾向を認めた。このことは、一定割合の孤発性 AD の発症原因として γ セクレターゼの機能変化が起こる可能性を示している。次年度は、脂質代謝変動や慢性脳虚血が Alcadein α の γ 切断に及ぼす影響等の解析を行う予定である。本研究に関連して特許申請 1 件を行った。また、(6)APP 代謝および A β 産生における ATBF1 の機能を解析した。ATBF1 は APP と結合し、APP を安定化させ A β 産生を増加させることを見いだした。また、AD 脳や Tg2576 マウス脳の神経細胞の細胞質では、ATBF1 と APP は細胞質で結合し、A β 産生や転写活性に相互に影響を与えていること、ATBF1 は AD 治療標的分子になると考えられた。A β との関連では更に、(6)神経毒であるキノリン酸は脳内 A β レベルの増加作用を持つことを新たに見出した。従って、キノリン酸の産生を抑制する IDO 阻害剤は AD の予防あるいは治療薬となる可能性がある。これらの研究に関連して特許申請 3 件を行った。また、(7)試験管内タウ凝集試験から、タウは可溶性タウオリゴマー、不溶性顆粒状タウ凝集体、を経てタウ線維を形成すること、過剰リン酸化タウがシナプス消失に関与することが示唆され、タウ線維形成過程とリン酸化阻害が治療標的になり得ると考えられた。(8) a-synuclein と A β , tau などとの関連に関する研究では、所属する施設の有する剖検脳の採取と整理を行い、次年度の解析に備えた。一部の症例で、各種異常蛋白 (a-synuclein, A β , tau 等) に対する抗体による免疫組織染色を開始した。

分担研究者

脇田英明（国立長寿医療センター）
鄭 且均（国立長寿医療センター）
滝川 修（国立長寿医療センター）
鈴木利治（国立大学法人北海道大学）
高島明彦（理化学研究所）
望月秀樹（北里大学）

A. 研究目的

超高齢社会に突入した我が国では、高齢者の生活の質を保つことが、高齢者自身にとってもまた、家族や社会の心理的・経済的な負担軽減の視点からも重要である。高齢者の生活の質を脅かす最も大きな原因の一つは高齢になるに従って発症率が増加する認知症であり、その予防・治療法開発が急務となっている。認知症を引き起こす主な原因疾患はアルツハイマー病や血管性認知症をはじめとして、レビー小体型認知症などがある。こうした高齢発症の認知症には疾患特異的な分子病態とともに、共通の加齢依存的な病態が想定されている。本研究班では、こうした疾患特異的な病態とそれらを支える加齢依存的な病態に着目し、認知症の征圧を目指すために、大きく以下の3つの目的を設定した。

目的(1)：脳老化の共通基盤を脳虚血・脳内脂質代謝変動と捉え、これらの脳環境の変化が、 $A\beta$ 代謝、タウ蛋白および α -synuclein の重合・凝集形成に及ぼす影響を主に動物モデルを用いて検討する。

目的(2)：アルツハイマー病、タウオパチー、レビー小体型認知症の各病因分子の代謝制御機構および血管性認知症の病態解明をそれぞれ行う。

目的(3)：アルツハイマー病とレビー小体病における分子病態の関連が指摘されていることから、 $A\beta$ と α -synuclein の相互関連を病理学的、分子生物学的検討する。

研究方法

脂質代謝と APP、 $A\beta$ 代謝との関連では、ApoE-HDL 量の増加薬を、HDL 産生の鍵分子 ABCA1 プロモーター活性を指標にしたアッセイ系を用いて探索する。脂肪酸の効果解析では、脂肪酸組成を変えた餌を APP-tg マウスに長期投与し、 $A\beta$ 産生・沈着への効果を生化学的、病理学的に解析する。また、 $A\beta$ 代謝(分解)に対する ACE 機能解析を進めるとともに、慢性脳虚血が脳内 $A\beta$ 分解系 (ApoE、ACE 発現) に与える影響を解析する。また、培養細胞およびヒト脳脊髄液サンプルを用いて、Alcadein の γ セクレターゼ代謝生成物 p3-Alc の質的・量的変化を解析する。認知症の程度および $A\beta$ の生成変化との相関性を解析した。脳虚血との関連では、タウオパチー、レビー小体型認知症の原因遺伝子や発症関連分子 (APP, ApoE, Presenelin, TAU 等) の遺伝子改変マウスに、長期間に及ぶ軽度の脳虚血負荷を加え、行動学的、生化学的、病理学的解析を加えた。また、血管性認知症のモデル動物の変性型認知症発症関連因子を解析し、各認知症間の相互関連を明らかにする。

また APP 代謝の新規制御分子である ATBF1 の作用を分子生物学的手法と細胞生物学的手法を用いて生化学的に解析した。また、神経毒性因子であるキノリン酸をマウスの海馬内投与し $A\beta$ 40 及び $A\beta$ 42 量を ELISA により測定し、神経細胞死はニッスル染色で免疫組織学的に評価した。更に、試験管内でリコンビナントヒトタウをヘパリン存在下で凝集させその過程を原子間力顕微鏡、生化学的方法で解析する。タウ過剰発現マウスにおけるタウ凝集程度とシナプス消失、神経脱落の関係を検討した。ヒト剖検脳を用いた検討では、過去の剖検サンプルを解析するために、各種異常蛋白 (α -synuclein,

A β , tau 等) に対する抗体による免疫組織染色を行い形態学的解析をする。また凍結切片を用いて生化学的手法で解析した

(倫理面への配慮)

本研究は、それぞれ各分担研究者の所属する施設の倫理委員会の承認を受けて行った。動物実験については、国際医科学評議会 (CIOMS) によって策定された

「医学生物学領域の動物実験に関する国際原則」などの動物福祉の基本原則と、わが国における「動物の愛護及び管理に関する法律」、「厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知における基本指針」、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」、「動物の処分方法に関する指針」等の遵守、また遺伝子組換え実験においては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」、ヒト由来試料を用いる実験においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などの法令等を遵守して研究を行った。

ヒトサンプルの取り扱いならびに解析を含む研究では、生命倫理委員会で審査承認を得るとともに、インフォームドコンセンサスを徹底し個人情報の保護、サンプルの匿名化を行い守秘義務を履行して行った。

結果と考察

アラキドン酸含有食餌の経口摂取によって、マウスモデルにおける脳内 A β 沈着の減少と認知障害発症が予防された (前臨床試験終了)。次年度は、臨床実用化に向けて、長期縦断疫学研究結果を解析し、ヒトにおける認知症予防効果を検証する。慢性脳虚血が加えたマウス脳における ACE 発現量の低下を明らかにした。ACE は A β 分解作用を持つことから、慢性脳虚血は A β 分解能が低下することによって AD 発症の危険因子となっていること

が示唆された。新規 A β 分解・除去酵素を発見した。AD 治療薬開発のために、この酵素の発現・活性上昇薬の探索を開始した。本研究に関連して特許申請 1 件を行った。家族性 AD 変異を持つ PS1 を発現する細胞では、APP 同様に Alcadin の γ 切断が揺らぐことを見いだした。また、AD 患者では PS に遺伝子変異が無くても Alcadin の γ 切断が変化する傾向を認めた。このことは、一定割合の孤発性 AD の発症原因として γ セクレターゼの機能変化を示唆する。本研究に関連して特許申請 1 件を行った。慢性脳虚血実験では、ApoE3 および ApoE4 ノックインマウスに加齢負荷、脳虚血負荷を加える研究と血管性認知症モデルマウスに 3 から 12 か月の長期血流低下負荷を加える研究を開始した。APP 代謝および A β 産生における ATBF1 の機能を解析した。ATBF1 は APP と結合し、APP を安定化させ A β 産生を増加させることを見いだした。また、AD 脳や Tg2576 マウス脳の神経細胞の細胞質では、ATBF1 と APP は細胞質で結合し、A β 産生や転写活性に相互に影響を与えていること、ATBF1 は AD 治療標的分子になると考えられた。神経毒であるキノリン酸は脳内 A β レベルの増加作用を持つことを新たに見出した。従って、キノリン酸の産生を抑制する IDO 阻害剤は AD の予防あるいは治療薬となる可能性がある。これらの研究に関連して特許申請 3 件を行った。また、試験管内タウ凝集試験から、タウは可溶性タウオリゴマー、不溶性顆粒状タウ凝集体、を経てタウ線維を形成すること、過剰リン酸化タウがシナプス消失に関与することが示唆され、タウ線維形成過程とリン酸化阻害が治療標的になり得ると考えられた。また、有する剖検脳の採取と整理を行い、次年度の解析に備えた。一部の症例で、各種異常蛋白 (a-synuclein,

A β , tau 等) に対する抗体による免疫組織染色を開始した。

結論 (1)アラキドン酸を豊富に含む食餌によって AD 発症を予防できる可能性がある (前臨床試験終了)。(2)慢性脳虚血は ACE 発現低下を招き、その結果 AD 発症を促進している可能性がある。(3) 新規 A β 分解・除去酵素を発見し、AD 治療法と薬剤開発への応用で特許出願した。(4) 一定割合の孤発性 AD の発症機構として γ セクレターゼの機能変化が考えられた。 γ セクレターゼの機能変化を、CSF 中での量的・質的变化として解析し、発症仮説を検証すると共に、多検体を用いた検証を行う目的で、血液サンプルでの測定法の開発を進める。本研究に関連した特許を 1 件出願した。(5) APP と ATBF1 が結合することにより APP が安定化され、A β 産生を促進する。(6)トリプトファン代謝産物の神経毒キノリン酸は AD 発症の原因物質となり得る。本研究に関連した特許を 3 件出願した。(7)野生型ヒトタウを発現するマウスでは不溶性タウを生じないので、過剰リン酸化したオリゴマータウ、またはモノマータウがシナプス消失に関与することが示された。全体的にみて、ほぼ予想通り研究計画を達成した。

専門学術誌への発表、学会での講演、発表など研究成果の公表状況=
(道川 誠)

1. Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, and Michikawa M
Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells
Mol. Neurodegener., 4: 35, 2009.
2. Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, Doi M,

Michikawa M, Takeuchi H, and Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease.

Am. J. Pathol., 175: 2121-2132, 2009.

3. Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Yagishita N, Yamamoto Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, and Komano H. An E3 ubiquitin ligase, Synoviolin is involved in the degradation of immature Nicastrin, and regulates the production of amyloid b-protein.

FEBS J., 276: 5832-5840, 2009.

4. Zou K, Maeda T, Oba R, Komano H, and Michikawa M.

A β 42-to-A β 40- and angiotensin-converting activities in different domain of angiotensin-converting enzyme

J. Biol. Chem., 284:31914-31920, 2009.

5. Tesseur I, Brecht W, Corn J, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M, Weisgraber K, Huang Y, and Wyss-Coray T.

Bioactive TGF- β can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3.

J. Neurochem., 110(4): 1254-1262, 2009

6. Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, and Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.

J. Neurosci. Res., 87: 2498-2508, 2009.

(鈴木利治)

1. Guix, F. X., Ill-Raga, G., Bravo, R., Nakaya, T., de Fabritiis, G., Coma, M., Miscione, G. P., Villa-Freixa, J., Suzuki, T., Fernandez-Busquets, X., Valverde, M. A., de Strooper, B. and Munoz, F. J. Amyloid-dependent triosephosphate isomerase nitrotyrosination induces glycation and tau fibrillation. **Brain** 132, 1335-1345, 2009
2. Sakuma, M., Tanaka, E., Taru, H., Tomita, S., Gandy, S., Nairn, A. C., Nakaya, T., Yamamoto, T. and Suzuki, T. Phosphorylation the amino-terminal region of X11L regulates its interaction with APP **J. Neurochem.** 109, 465-475, 2009
3. Sano, Y., Ornthanalai, V. G., Yamada, K., Homma, C., Suzuki, H., Suzuki, T., Murphy, N. P. and Itoharu, S. X11-like protein deficiency is associated with impaired conflict resolution in mice. **J. Neurosci.** 29, 5884-5896, 2009
4. Hoshino, T., Namba, T., Takehara, M., Nakaya, T., Sugimoto, Y., Araki, W., Narumiya, S., Suzuki, T. and Mizushima, T. (2009) Prostaglandin E2 stimulates the production of amyloid- β peptide through internalization of EP4 receptor. **J. Biol. Chem.** 284, 18493-18502.
5. Nakaya, T., Kawai, T. and Suzuki, T. (2009) Metabolic stabilization of p53 by FE65 in the nuclear matrix of osmotically stressed cells. **FEBS J.** 276, 6364-6374.
6. Mizumaru, C., Saito, Y., Ishikawa, T., Yoshida, T., Yamamoto, T., Nakaya, T. and Suzuki, T. Suppression of APP-containing vesicle trafficking and production of b-amyloid by AID/DHHC-12 protein. **J. Neurochem.** 111, 1213-1224.
7. Hata, S., Fujishige, S., Araki, Y., Kato, N., Araseki, M., Nishimura, M., Hartmann, D., Saftig, P., Fahrenholz, F., Taniguchi, M., Urakami, K., Akatsu, H., Martins, R. N., Yamamoto, K., Maeda, M., Yamamoto, T., Nakaya, T., Gandy, S. and Suzuki, T. (2009) Alcadin cleavages by APP α - and γ -secretases generate small peptides p3-Alcs indicating Alzheimer disease-related γ -secretase dysfunction. **J. Biol. Chem.** 284, 36024-36033.
8. Taru H. and Suzuki, T. (2009) Physiological function and mechanism of APP regulated by APP binding proteins. **J. Alzheimer's Disease** 18, 253-265.
9. Minami, S. S., Sung Y. M., Dumanis, S. B., Chi, S. H., Burns, M. P., Ann, E.-J., Suzuki, T., Tuner, R. S., Park, H.-S., Pak, D. T. S., Rebeck, G. W. and Hoe, H.-S. (2010) The cytoplasmic adaptor protein X11a and extracellular matrix protein Reelin regulate ApoE receptor 2 trafficking and cell movement. **FASEB J.** 24, 58-69.
10. Kawai, T., Nakaya, T., and Suzuki, T. Role of the intramolecular regions of FE65 in its trans-accumulation and in p53 stabilization in the nuclear matrix of osmotically stressed cells **FEBS Lett.** in press.

(鄭 且均)

1. Kim HJ, Jung CG, Dukala D, Bae H, Kakazu R, Wollmann R, Soliven B. Fingolimod and related

compounds in spontaneous autoimmune polyneuropathy.

J Neuroimmunol, 29; 214(1-2):93-100, 2009

2. Minagawa H, Gong GS, Jung CG, Watanabe A, Lund-katz S, Phillips MC, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.

J Neurosci Res. 15;87(11): 2498-2508, 2009

(滝川 修)

1. Yamada A, Akimoto H, Kagawa S Y, Guillemin GJ, Takikawa O. Proinflammatory cytokine interferon-gamma increases indoleamine 2,3-dioxygenase in monocytic cells primed with amyloid beta peptide 1-42: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. **J. Neurochem**. 110:791-800, 2009
2. Nisapakultorn K, Makrudthong J, Sa-Ard-Iam N, Rerkyen P, Mahanonda R, Takikawa O. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis. **J. Periodontol**. 80:289-297, 2009
3. Ogasawara N, Oguro T, Sakabe T, Matsushima M, Takikawa O, Isobe K, Nagase F. Hemoglobin induces the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells through the activation of PI3K, PKC, and NF-kappaB and the generation of reactive oxygen species. **J. Cell Biochem**. 108:716-725, 2009

4. Brenk M, Scheler M, Koch S, Neumann J, Takikawa O, Häcker G, Bieber T, von Bubnoff D. Tryptophan deprivation induces inhibitory receptors ILT3 and ILT4 on dendritic cells favoring the induction of human CD4+CD25+ Foxp3+ T regulatory cells.

J. Immunol. 183:145-154, 2009

(高島明彦)

1. Takashima, A.: Tauopathy and tau oligomer. **Acta Neuropath.** (in press)
2. Takashima, A.: Tauopathy and brain aging. Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology (Springer, NY) (in press)
3. Takashima, A.: Amyloid β , tau, and dementia. **J. Alzheimer's Dis.** (in press)
4. Takashima, A.: Role of GSK-3 β in adult brain. **J. Pharmacol. Sci.** Jan 29 (Epub ahead of print) (2009)
5. Sekimata, A., Sato, K., Sato, K., Takashima, A., and Nakano, A. O-mannosylation is required for the solubilization of heterologously expressed human β -amyloid precursor protein in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genes Cells** (in press)

(望月秀樹)

1. Yasuda T, Nihira T, Ren YR, Cao XQ, Wada K, Setuie R, Kabuta T, Wada K, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Effects of UCH-L1 on a-synuclein overexpression mouse model of Parkinson's disease.

J. Neurochem. 108(4):932-944, 2009.

総説等

1. Sugimoto, H, Takikawa O, Shiro Y.: Tryptophan catabolism by heme dioxygenases in *The Porphyrin Handbook* (Kadish et al., eds), Vol.5, Heme Proteins, Academic Press (in press).

2. 滝川 修、横山祐一.: Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)の病態生理学的意義と阻害剤の開発 ファルマシア(日本薬学会誌) (in press)

学会発表

道川 誠

レニンアンジオテン系とアミロイドβ蛋白代謝

第28回日本認知症学会シンポジウム、平成21年11月21日、仙台

道川 誠 The cholesterol paradox in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

第51回日本脂質生化学会シンポジウム、平成21年7月30日、名古屋

道川 誠

アルツハイマー棒の予防・治療法開発の最前線、平成21年度日本大学生物資源科学部市民講座講演、平成21年7月4日、藤沢

道川 誠

脳内脂質代謝の生理学的ならびに病理学的意義について

日本膜学会シンポジウム「脂質低下療法時代の生体膜研究」

東京理科大学森戸記念館 平成21年5月22日、東京

Horike H, Jung CG, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases

ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor beta.

文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究「統合脳」5領域 冬のワークショップ, 2009年12月17日,東京

細野崇、西辻和親、紺谷昌仙、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。多価不飽和脂肪酸経口摂取による脳内アミロイドβ蛋白沈着抑制。

第28回日本認知症学会学術集会、2009年11月20日、仙台

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. The role of ATBF1 in Alzheimer's disease.

International Society for Neurochemistry (ISN)/ Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), August 24, 2009, Busan, Korea.

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. Aβ enhances the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death.

International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

Minagawa K, Gong GS, Akatsu H, Jung CG, Watanabe A, Nishitsuji K, Hosono T, Lund-Katz S, Phillips M C, Komano H, Saito H, and Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent HDL generation and impairment of ApoE3-mediated HDL generation by homocysteine.

International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

- Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Yamaguchi T, Horike H, Kim TS, Michikawa M. A β enhances the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death. Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science. 2009年2月7日、岡崎
- Takikawa O. Neurotoxin quinolinic acid produced in over-activated microglia may contribute to the progression of Alzheimer's disease, ISTRY2009 (Meeting of the international society for tryptophan research), July 2009, Florence (Italy)
- Saito, Y., Nakaya, T.. & Suzuki, T. Aberrant Localization of amyloid precursor protein in X11- and X11L- deficient mice brain. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- Matsushima, T., Nakaya, T.. & Suzuki, T. Exclusion of phosphorylated APP CTFs from membrane region rich in active g-secretase. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- Araseki, M., Kawano, T., Furukori, K., Yamamoto, T.. & Suzuki, T. Regulatory mechanism of APP and Alcadin transport by kinesin-1. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- Kondo, M., Sakuma, M., Saito, Y., Nakaya, T.. Maeda, M., & Suzuki, T Amyloidogenic metabolism of human APP in X11-like deficient mice brain. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- Hata, S., Maeda, M., Nishimura, M., Levey, A., Chung K. A., Montine, T., Fagan, A., Goate, A., Bateman, R., Holtzman, D. M., Nakaya, T., Gandy, S & Suzuki, T. p3-Alc peptides produced by covariant processing of Alcadin and APP implicate g-secretase dysfunction in sporadic Alzheimer's disease. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- Shiono, M., Akiyama. M., Saito, Y., Yamamoto, T., and Suzuki, T. Regulation of intracellular APP transport by X11L. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- Gandy, S. E., Hata, S., Fujishige, S., Araki, Y., Kato, N., Taniguchi, M., Urakami, K., Peskind, E., Akatsu, H., Araseki, M., Saftig, P., Hartmann, D., Fahrenholz, F., Yamamoto, K., Martins, R. N., and Suzuki, T. Misprocessing of multiple transmembrane substrate reveals gamma-secretase dysfunction in both familial and sporadic Alzheimer's Disease. Hot Topics presentation. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)
- 鈴木利治 アルツハイマー病研究の未来-発症機構の解明と早期診断への道- 第51回日本老年医学会 学術集会 Aging Science Forum エイジングサイエンスのホットトピックス (招待講演) 2009年6月18~20日 横浜 (パシフィコ横浜)
- 近藤真帆、斎藤有紀、前田雅弘、鈴木利治

X11L によるアルツハイマー病原因因子 APP の脳内切断制御とアミロイド生成
第 14 回日本病態プロテアーゼ学会 (2009 年 8 月 21~22 日、千里ライフサイエンスセンター、大阪) 学会奨励賞受賞

丸田千明、浦野里美、鈴木利治、山本 融
Alcadein family タンパク質の代謝と細胞内動態の解析 第 14 回日本病態プロテアーゼ学会 (2009 年 8 月 21~22 日、千里ライフサイエンスセンター、大阪)

Hiroataka Matsumoto, Takao Ishikawa, Naoya Gotoh, Misato Iwashita, Fumio Matsuzaki, Toshiharu Suzuki, Tohru Yamamoto

Functional characterization of MDGA1, a GPI-anchored IgSF molecule specifically expressed by layer II/III neurons in the cerebral cortex.

第 32 回日本神経科学大会 2009 年 9 月 16-18 日 名古屋

Takahiro Arakawa, Tetsuro Kato, Toshiharu Suzuki, Tohru Yamamoto

Analysis of spinocerebellar tract formation in developing chick.

第 32 回日本神経科学大会 2009 年 9 月 16-18 日 名古屋

羽田沙緒里、鈴木利治

孤発性アルツハイマー病患者における p3-A1c の解析と発症機構の解明 「シンポジウム：アルツハイマー病の分子病態と発症機構の新展開」(招待講演)

第 82 回日本生化学会大会 2009 年 10 月 21 日~24 日 神戸国際会議場

丸田千明、鈴木利治、山本 融

新規キネシンカーゴ Alcadein α は α セクレターゼにより恒常的に効率よく切断される

第 82 回日本生化学会大会 2009 年 10 月 21 日~24 日 神戸国際会議場

塩野真希、穉山麻由、山本 融、齋藤有紀、鈴木利治

APP 代謝と細胞内局在に果たす X11L の機能ドメインの解析

第 82 回日本生化学会大会 2009 年 10 月 21 日~24 日 神戸国際会議場

齋藤有紀、近藤真帆、伊藤原蔵、前田雅弘、鈴木利治

脳特異的アダプター蛋白質 X11 および X11L による $A\beta$ 産生抑制の分子機構

第 82 回日本生化学会大会 2009 年 10 月 21 日~24 日 神戸国際会議場

塩野真希、穉山麻由、多留偉功、齋藤有紀、鈴木利治

APP 代謝と細胞内局在に果たす X11L の機能解析

The 1st Conference on Intracellular Logistics 2009 年 11 月 9 日~12 日 沖縄万座ビーチリゾート会議場

戸田飛鳥、河野高德、齋藤有紀、山本 融、鈴木利治

Alcadein による kinesin-1 活性化機構の解析

The 1st Conference on Intracellular Logistics 2009 年 11 月 9 日~12 日 沖縄万座ビーチリゾート会議場

齋藤有紀、井上剛、井本敬二、山本 融、鈴木利治

X11 proteins 欠損による $A\beta$ 産生増加と癲癇発作発症の分子基盤解明

第 28 回日本認知症学会 2009 年 11 月 20 ~22 日 仙台

野澤啓輔、内藤志保、多留偉功、鈴木利治

APP 軸索輸送機構における KLC と JIP の
結合制御機構

第 28 回日本認知症学会 2009 年 11 月 20
～22 日 仙台

今野禎子、羽田沙緒里、中矢正、武井則雄、
濱田由起子、前田雅弘、鈴木利治

Alcadein 代謝産物 p3-Alc の血中測定

第 28 回日本認知症学会 2009 年 11 月 20
～22 日 仙台

近藤真帆、佐久間めぐみ、斎藤有紀、伊藤
原蔵、前田雅弘、鈴木利治

X11L 欠損マウスにおける脳内 humanAPP
のアミロイド産生的代謝

第 28 回日本認知症学会 2009 年 11 月 20
～22 日 仙台

斎藤有紀、塩野真希、鈴木利治

脳内 APP 代謝における X11-like/X11L の機
能 「シンポジウム：アルツハイマー病」

(招待講演) 日本薬学会第 130 年会 2010
年 3 月 28～30 岡山

3. 発明の名称：ベンゾイミダゾール誘
導体を有効成分とする IDO 阻害剤
発明者：滝川 修、浅井章良、松野
研司、海野雄加

出願日：平成 21 年 6 月 3 日

出願番号：特願 2009-133633

4. 発明の名称：含硫化合物を有効成分
として含有する IDO 阻害剤
発明者：滝川 修、浅井章良、松野
研司、海野雄加

出願日：平成 21 年 9 月 7 日

出願番号：特願 2009-205484

5. 発明の名称：アルツハイマー病モデ
ル動物及びその作成方法

発明者：滝川 修、香川正太

出願日：平成 21 年 12 月 10 日

出願番号：PCT 出願

PCT/JP2009/006760

特許の出願および取得状況

1. 発明の名称：アルツハイマー病の予防
及び治療薬並びにアルツハイマー病の
予防及び治療薬のスクリーニング方法
発明者：道川 誠、西辻和親

出願者：財団法人ヒューマンサイエン
ス振興財団

出願日：平成 21 年 12 月 21 日

出願番号：特願 2009-289487

2. 発明の名称：p3-Alc 測定のための血液
処理方法

発明者：鈴木利治、今野禎子、羽田沙
緒里、清藤勉、赤津裕康

出願者：国立大学法人北海道大学、株
式会社免疫生物研究所

出願日：平成 21 年 11 月 16 日