

アルツハイマー病根治薬の開発 (22-14)

主任研究者 柳澤 勝彦 国立長寿医療研究センター 研究所副所長

研究要旨

人口の高齢化に相まって認知症高齢者数は増加の一途を辿っている。なかでも未だ根治薬が開発されていないアルツハイマー病の問題は深刻であり、根治薬の開発は喫緊の課題である。アルツハイマー病の脳内では可溶性のアミロイドβ蛋白質 (Aβ)が重合し、神経細胞毒性を発揮し、タウ蛋白質の異常蓄積に代表される様々な神経細胞病理学的変化を誘導し、神経細胞死を招来している (アミロイドカスケード)。本研究は、アルツハイマー病の根治薬の開発を最終目的とし、同病の病態生理の中核をなすアミロイドカスケードの進行の抑止を目指し、アミロイド形成の阻止、アミロイドの除去、さらにはタウ蛋白質異常蓄積の阻止に関する開発研究を主任研究者と4名の分担研究者により実施する(図1)。このうち、アミロイド形成の阻止は本研究の中核をなすものであり、アミロイドの“種”ならびに線維にそれぞれ特異的に結合する薬剤の開発を目指す。3年の研究期間内においては、特にアミロイドの“種”分子であるganglioside-bound Aβ (GAβ)を標的とする低分子化合物の探索を鋭意推進し、ヒット化合物の最適化、

POC (proof-of-concept)の確認を経て、開発候補品の獲得を目指す。本研究において議論の中心となるGAβは、本主任研究者がアルツハイマー病脳内で発見したアルツハイマー病発症の鍵となる分子であり、これまで本研究班に参画を予定している研究者らによって分子レベルでの特性解析が進められている。即ち、本研究は、研究計画の着想から研究方法の樹立に至るまで極めて独創的であるといえる。本研究に期待される成果は、認知症問題の緩和、解決に大きく貢献するものであり、その厚生労働行政上の意義も大きいといえる。本研究では、既に主任研究者により開発研究が進められているGAβを標的とするアミロイド形成阻止薬の構造基盤論理的薬剤設計を、分担研究者のNMR解析による構造情報の活用によって補完し、ヒット化合物の最適化ならびにスクリーニングを加速するものである。またアミロイドの毒性発現機構についても構造学的解析を加え、毒性アミロイドの形成阻止を可能とする分子の探索も実施する。アミロイドの除去法の開発に関しては、既に基礎的検討を実施している新規ウイルスベクターによる経口アミロイドワクチンの有効性をモデル動物を対象に検討する。さらに、タウ蛋白質に関する研究では、その重合機構の解明とともに重合阻害薬開発に向けた基礎的研究を行う。

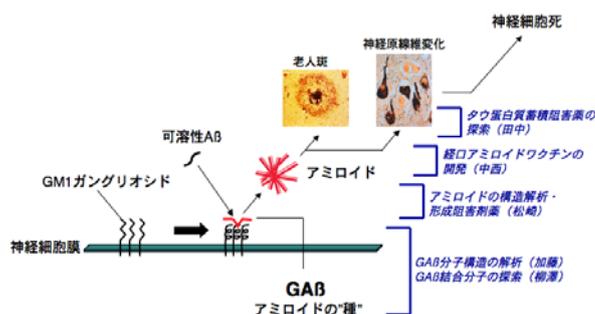


図1. 研究組織内の役割分担

主任研究者

柳澤 勝彦 国立長寿医療研究センター 研究所 副所長

分担研究者

加藤 晃一 大学共同利用機関法人自然科学研究機構
岡崎バイオサイエンスセンター 教授

松崎 勝巳 京都大学大学院 教授

田中 稔久 大阪大学大学院医学系研究科 講師

中西 章 国立長寿医療研究センター 研究所 老化制御研究部 室長

A. 研究目的

本研究は、アルツハイマー病根治薬を開発することを目的とする。人口の高齢化に相まって認知症高齢者数は増加の一途を辿っており、なかでも未だ根治薬が開発されていないアルツハイマー病は深刻な課題である。現在、アルツハイマー病患者に対しては、認知機能に最も関連があるとされる神経伝達物質であるアセチルコリンの脳内濃度の上昇を期待してアセチルコリン分解酵素阻害剤が臨床的に使用されているが、これらの薬剤はアルツハイマー病脳内における神経細胞死を抑止するものではなく、その効果は限定的である。従って、アルツハイマー病の根本的な解決には、同病脳における神経細胞死を抑止する薬剤を開発することが必須である。本研究は、主任研究者が提唱する「アミロイドの“種”仮説」を論拠に、“種”分子である GAB を標的とする薬剤の開発ならびに毒性アミロイドの形成阻止を可能とする薬剤の開発を目指している点で独創的であるといえる。また蓄積したアミロイドの除去に関しては、独自にこれまで研究を進めてきた経口アミロイドワクチンの基礎的検討を推進するものである。さらにタウ蛋白質を標的とする低分子化合物開発に関しては、同蛋白質の細胞内代謝にまで踏み込んで重合阻害薬の開発の検討を目指す。これらの研究戦略は、従前の手法とは一線を画すものであるといえる。本研究は、アミロイド形成の阻止、アミロイドの除去、さらにタウ蛋白質異常蓄積の阻止を3つの柱としている。これらについてはいずれも平成21年度までの研究により基礎的成果は得られており、特にアミロイド形成の阻止を企図した抗“種”薬の開発に関しては、ヒット化合物が複数個得られ、最適化に向けた準備にも着手しつつある。またアミロイドの除去を企図した経口アミロイドワクチンの開発に関しては、ウイルスベクター作製に関する基礎的実験がほぼ終止している。3年の研究期間内においては、特にアミロイドの“種”分子である GAB を標的とする低分子化合物の探索に関して、ヒット化合物の最適化、POC (proof-of-concept)の確認を経て、開発候補品を獲得することを目指す。

B. 研究方法

(柳澤) ヒット化合物ならびに開発候補品の臨床試験での有効性を確認する上で基本となる proof of concept (POC)確認作業の準備を先行的に実施する。アルツハイマー病モデル動物として最も信頼のある家族性アルツハイマー病原因遺伝子導入マウスを飼育繁殖させ、その AB 蓄積動態の定量的評価法ならびに神経細胞膜構成脂質組成の変化の視点からみた神経病理学的解析に関する新規評価法を確立する。

(加藤) これまでに、GM1 ガングリオシドのみを組み込んだバイセルの調製法は

すでに確立しており、バイセルの小型化にも成功している。そこで研究初年度は、本バイセルにコレステロールとスフィンゴミエリンを組み込み、マイクロドメインを構築することを試みる。動的光散乱法および NMR 法を用い、バイセルのサイズや溶解性を検討し、マイクロドメイン含有バイセルの調製法を確立する。そして、3 者の混合比を系統的に変化させたバイセルを調製し、野生型 A β を用いた相互作用解析を行うことにより、GAB 構造を誘起し得る脂質組成を探索する。

(松崎) 構造解析：部位特異的に ^{13}C で標識した A β をいくつか化学合成し、ガングリオシドクラスターを含むリポソーム存在下、線維を形成させ、FTIR 測定を行い、線維構造に関する知見を得る。生細胞での可視化：A β 蓄積、オリゴマー形成を抗体で、線維形成をコンゴレッドで、生細胞をカルセイン AM でそれぞれ標識し、スペクトルイメージング技術を用いて、それぞれの共焦点顕微鏡像を一斉取得する方法を確立する。阻害剤探索：いくつかの低分子化合物を用い、A β 凝集阻害活性のスクリーニングを行う。

(田中) 培養細胞内におけるタウ蛋白分解過程の検討とその可溶性促進因子の開発：野生型タウ蛋白および Ser214 部位を Ala に置換した S214A 変異タウ蛋白を細胞内に強制発現させ、ウエスタンブロットおよび ^{35}S -Met を用いたパルスチェイス法によって分解過程を追跡する。もし、Ser214 部位がリン酸化されたために分解過程に影響を与えるようであれば、細胞分画中における存在比率の変化を検討し、また細胞免疫染色により細胞内におけるタウ蛋白の局在を検討する。また、sarkosyl 不溶性分画におけるタウ蛋白の存在比率を検討する。PSA によるタウ蛋白の分解過程の検討とその分解促進剤の開発：リコンビナントの PSA を作成し、タウ蛋白の *in vitro* での分解実験を行い、タウ蛋白抗体を用いたウエスタンブロットにてモニタリングする。その実験系において、PSA とカルパイン、PSA とカテプシン、PSA とプロテアソームなどの組み合わせで分解実験をおこない、促進的な分解経路があるかどうかを検討する。また、タウ蛋白を PKA、PKB、GSK-3 などのリン酸化酵素によってリン酸化したものを PSA によって分解し、リン酸化がタウ蛋白の分解に抵抗性を与えるかどうかを検討する。

(中西) A β あるいはマーカー遺伝子を発現するアデノウイルスベクターを作成、大量生成する。また、腸管感染症を引き起こすノロウイルスを基本骨格としたウイルスベクターを開発する。アデノウイルス・ノロウイルスベクター共に、マーカー遺伝子を発現するベクターを直接腸管に導入するかあるいは経口投与して腸管への導入を免疫組織染色などで検討する。また A β の脳内蓄積が十分見られるとされる 16-18 ヶ月齢のアルツハイマー病発症モデルマウスに対して A β を発現する各ベクターを投与して、液性免疫誘導の検討を抗アミロイド抗体の検出で、脳内アミロイド蓄積の軽減効果を脳組織免疫染色あるいはチオフラビン染色と脳組織抽出物の生化学的解析で検証する。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、モデル動物を対象とした検証実験が必要となるが、その実施にあたっては国立長寿医療研究センター内の動物実験委員会での承認を受け、また同センターが定める動物実験指針に従い、動物愛護に十分留意する。

C. 研究結果

(柳澤) アミロイドの“種”分子である GAB を標的とする低分子化合物の探索に関

して、創薬ベンチャー2社と共同し、GAB形成誘導の条件(GM1 ガングリオシド、コレステロールならびにスフィンゴリエリン含有のリポソーム存在下)におけるAβ重合を抑制しうる低分子化合物を、これまでの *in silico* スクリーニングで選別された約400種のなかから抽出した。アルツハイマー病モデル動物として最も信頼のある家族性アルツハイマー病原因遺伝子導入マウスを飼育繁殖させ、2年目以降の実験に備えた。また、GAB依存性のAβ蓄積動態の定量的評価法を神経細胞膜構成を模した実験系で評価することを目的に、培養神経細胞膜の脂質組成の解析を生化学的に進めるとともに、質量分析による解析準備を実施した。

(加藤) 現在までに、GM1 ガングリオシドに加えてコレステロールおよびスフィンゴリエリンを、GM1:コレステロール:スフィンゴリエリン=1:2:2の割合で組み込んだバイセルの調製に成功し、再現性を得ることができた。このバイセル上におけるAβの凝集性をThTアッセイにより確認したところ、GM1ミセルに比べるとAβの凝集は有意に促進されたが、GM1含有バイセルとの差は見られなかった。また、Aβ溶液にGM1含有バイセルを過剰に添加した条件下においてNMR計測を行った結果、Aβ凝集が誘起されてしまい、良質なスペクトルを得ることはできなかった。一方、ナノディスクに取り込まれるGM1量を検討した結果、ナノディスクを構成する全脂質量に対して5~10%相当のGM1を組み込むことは可能であったのに対し、25%のGM1を組み込むことは困難であることが判明した。

(松崎) 安定同位体標識Aβ(1-40)のNMRスペクトルを様々な条件下で測定したところ、そのピーク強度が温度上昇に伴って顕著に減少することが明らかとなった。ピーク強度の減少は可逆的であり、37℃ではほぼ全てのピークは消失するが、その後温度を4℃に下げることにより、再び同じ強度をもつピークが観測された。¹H-¹⁵Nならびに¹H-¹³C HSQCスペクトルを詳細に解析した結果、D23-A30を含む領域において顕著にピーク強度の温度依存性が観察されることが明らかとなった。一般に溶液NMRのシグナル強度は分子の回転相関時間に依存するため、測定温度の上昇に伴い増加する。本研究において観測された「温度上昇に伴うAβのピーク強度の減少」の原因として、不可逆的な会合体の形成、アミド水素と溶媒の水との交換、などが考えられるが、これらはいずれもスペクトルの詳細な解析により否定された。本結果を矛盾無く説明するために、可溶性のモノマー分子が過渡的かつ可逆的にD23-A30の領域でターン構造を形成しているというモデルを提唱する。その他、アミロイド線維の構造、生細胞上でのAβ蓄積プロセス可視化、Aβ凝集阻害剤の探索、さらにはガングリオシドクラスター認識のAβ特異性に関して研究を進めた。

(田中) 野生型タウまたはS214A変異型タウを挿入したものをトランスフェクションし抗タウ蛋白ポリクローナル抗体H150をもちいたウエスタンブロットによってタウ蛋白の発現レベルを解析したところ、24時間後および48時間後においてタウ蛋白のバンドの強度に変化はなく、差は認められなかった。そこで、より詳細に検討するためにパルスチェイス法によって分解過程を追跡した。抗タウ蛋白モノクローナル抗体Tau-5をもちいた免疫沈降をおこない、ラベルされたタウ蛋白を回収し、オートラジオグラフィを行って定量したところ、タウ蛋白の残存率は0時間を100%として、野生型タウでは57.8%であるのに対し、S214Aタウでは25.8%と残存率は少なかった。このことは、Ser214がリン酸化されうる状態にあるものよりもリン酸化されない状態にある方が分解は速いことを意味している。

次に、分解速度の差が、野生型タウおよびS214Aタウのそれぞれの細胞内にお

ける局在の差に由来する可能性を考慮して、細胞分画法による検討を行った。キットにより分画された成分をウエスタンブロットにより解析した。強制発現されたタウ蛋白は、どちらも主に fraction I (細胞質分画) に存在し、fraction II (膜/オルガネラ分画) および III (核分画) には少量しか存在せず、野生型タウおよび変異型 (S214A および P301L) タウ蛋白の局在の差は確認できなかった。またタウ蛋白は自己重合の結果として不溶性分画に移行することが知られていることから、SDS バッファーによる溶出処理をおこなった。野生型タウ、S214A 変異型タウ、P301L 変異型タウをトランスフェクションし、24 時間後の細胞を SDS バッファーによる溶出処理をおこない、SDS 可溶性分画と SDS 不溶性分画とに分離したところ、ほとんどのタウ蛋白は SDS 可溶性分画に現れたが、少量のタウ蛋白が SDS 不溶性分画に現れた。野生型タウおよび変異型タウ蛋白の比較では、P301L タウ蛋白にのみ SDS 不溶性分画への移行が多いようであったが、著明な差は認められなかった。

(中西) アデノウイルス 5 型を基にした AdEasy システム (Stratagene) を利用して A β 発現カセットを挿入した Ad ベクター DNA を作成した。発現させる A β ペプチドは抗原性を考慮して 1-43 のアミノ酸配列を用い、またマウス Ig κ 分泌シグナル (mIgksp) を A β アミノ酸配列上流に付加し A β での抗原性の促進を図った。A β 43 を発現するベクター DNA プラスミドは 4 種類、pAd-SC、pAd-SA、pAd-SR、pAd-SG を用意した。pAd-SC は mIgksp-A β 43 を CMV promoter と SV40 poly(A)signal で、pAd-SA と pAd-SR は CMV promoter、rabbit β -globin intron、そして hGH poly(A)signal で、pAd-SG は CMV enhancer、chicken β -actin promoter、rabbit β -globin intron、そして hGH poly(A)signal で構成されている。これらの発現カセットからの A β 発現を確認するために、各プラスミド Ad ベクター DNA の基になる、各 pShuttle ベクター DNA (B.研究方法、I.を参照) を AD-293 細胞にトランスフェクションし、A β の発現を Western blot で検証した。SA、SR 共に A β の強力な発現が見られ、monomer 及び dimer そして約 23kDa のオリゴマーと見られる抗体反応性のバンドが確認できた。それに比べて SC、SG については約 23kDa のバンドと弱い monomer の発現が確認できた。これらの発現カセットを挿入された各 pShuttle ベクター DNA を、全長の Ad5DNA が挿入されたプラスミド:pAdEasy-1 をもつ大腸菌 BJ5183-AD-1 に導入し、大腸菌内での recombination によって目的の発現カセットが挿入されたプラスミド Ad ベクター DNA を作成した。各 A β 発現カセットは Ad5 の E1 領域にウイルス初期遺伝子発現と同じ向き (pAd-SC、pAd-SA、pAd-SG)、あるいは逆位 (pAd-SR) に挿入した。pAd-SC と SA は 3 種のクローン (SC2, SC3, SC5, SA9, SA11, SA12)、pAd-SR と-SG はそれぞれ 4 種のクローン (SR1, SR2, SR3, SR5, SG1, SG2, SG5, SG7) をとり、それぞれの Ad ベクター DNA を AD-293 細胞に導入し 1 次ストックを作成した。このストックをさらに AD-293 細胞への感染に用い、ベクター大量生成を試みた。これら合計 14 クローンのうち AD-293 細胞で増殖でき、さらにベクター粒子精製までのレベルまで大量生成できたのは Ad-SG2 のみであった (Fig 2B)。大量生成した Ad-SG2 を精製し、Ad ベクター量を計測して総量約 1×10^{13} 粒子の回収を確認した。これらのベクターから A β が発現することを確認するため、細胞あたり 100, 500, 2500 粒子 (MOI 0.2, MOI 1, MOI 5) のベクターを AD-293 細胞に感染させ、48 時間後にその細胞上清で A β が産生されていることを EIA で確認した (Fig 2C)。また対照として LacZ 発現カセットをもつ Ad ベクター Ad-LacZ も同

様に AD-293 細胞より感染増殖させ精製し、約 1×10^{13} 粒子を回収した。また、ベクターの経口投与とその効果についても検討を加えた。

D. 考察と結論

本年度は本研究課題実施の初年度であるため、統括的な考察ならびに結論は得られていない。しかしながら、初年度の各分担研究者からの研究結果にも示されているとおり、本研究課題が目的とするアルツハイマー病の根治薬開発を、(1)アミロイド形成の阻止、(2)アミロイドの除去、(3)タウ蛋白質異常蓄積の阻止の 3 本の軸を設定して進めるという戦略は適正なものであると考えられる。アルツハイマー病治療薬に関しては、我が国においては平成 23 年春に新たに 3 薬が承認され、これまでのドネペジルとあわせ 4 薬の処方が可能となった。しかしながら、これらの薬剤は全て「症状改善薬」の範疇で捉えられるものであり、より本質的で且つ根治的な治療薬である「疾患修飾薬」としての効果を期待させるものではない。「疾患修飾薬」をめぐる世界は世界の有力製薬企業が精力的にその開発を進めているところであるが、未だ有効性と安全性の確認された薬剤はない。本研究課題の遂行によって真に有用なアルツハイマー病根治薬の開発に資する情報が提供できるよう 2 年目以降の研究を鋭意遂行したい。

E. 健康危険情報

特に記載すべき事項なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mao Y, Shang Z, Imai Y, Hoshino T, Tero R, Tanaka M, Yamamoto N, Yanagisawa K, Urisu T.
Surface-induced phase separation of a sphingomyelin/cholesterol/ganglioside GM1-planar bilayer on mica surfaces and microdomain molecular conformation that accelerates A β oligomerization. *Biochim Biophys Acta*. 1798:1090-1099, 2010
- 2) Yuyama K, Yanagisawa K.
Sphingomyelin accumulation provides a favorable milieu for GM1 ganglioside-induced assembly of amyloid β -protein. *Neurosci Lett*. 481:168-172, 2010
- 3) Matsuzaki K, Kato K, Yanagisawa K. A β polymerization through interaction with membrane gangliosides. *Biochim Biophys Acta*. 1801:868-877, 2010
- 4) Yanagisawa K. Pathological significance of ganglioside clusters in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 116:806-812, 2010
- 5) Takamura Y, Yamamoto N, Yanagisawa K et al.
Extracellular and intraneuronal HMW-A β Os represent a molecular

basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse.
Mol Neurodegener (in press)

- 6) Yagi-Utsumi M, Matsuo K, Yanagisawa K, Gekko K, Kato K. Spectroscopic characterization of intermolecular interaction of A β molecules promoted on GM1 micelles. Int J Alzheimer's Dis. 2011, 2010
- 7) 加藤晃一、矢木真穂
神経変性疾患にかかわる天然変性タンパク質の分子構造ダイナミクス
Medical Bio 別冊 揺らぎと生体機能 (寺嶋正秀編), オーム社,
pp.32-37,2010
- 8) Kato K.
Systematic structural analyses of glycoconjugates: NMR and sugar library approaches. 高分子, 60, 116, 2011
- 9) Ogawa M, Tsukuda M, Yamaguchi T, Ikeda K, Okada T, Yano Y, Hoshino M, Matsuzaki K, "Ganglioside-mediated aggregation of amyloid β -proteins (A β): Comparison between A β -(1-40) and A β -(1-42)". J Neurochem. 116:851-857, 2011
- 10) Matsuzaki K,
"Formation of toxic amyloid fibrils by amyloid β -protein on ganglioside clusters". Int J Alzheimer's Dis, 2011, 956104, 2011
- 11) Yamaguchi T, Matsuzaki K, Hoshino M.
Transient formation of intermediate conformational states of amyloid- β peptide revealed by heteronuclear magnetic resonance spectroscopy. FEBS Lett. 585:1097-1102, 2011
- 12) Mori K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Yanagida K, Kodama TS, Tatsumi S, Fujii K, Tanimukai H, Hashimoto R, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Funamoto S, Ihara Y, Takeda M.
The production ratios of AICD ϵ 51 and A β 42 by intramembrane proteolysis of β APP do not always change in parallel. Psychogeriatrics. 10(3):117-123, 2010
- 13) Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, Takeda M. KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's disease, but does not show association

with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 30(4):302-308, 2010

- 14) Takeda M, Martínez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Hashimoto R, Cacabelos R. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 64(6):592-607, 2010
- 15) 田中稔久、武田雅俊 「特集 認知症治療の今後を予測する 5. タウオパシーの治療の今後 ～近未来に向けて解決すべき治療・予防戦略～」 *医薬ジャーナル* 46:1387-11394, 2010
- 16) 田中稔久、武田雅俊 認知症の発症にかかわる遺伝子タウ *老年精神医学雑誌* 21; 532-541,2010
- 17) 田中稔久、武田雅俊 「特集 アルツハイマー病(AD)への新たな挑戦 -AD 治療薬登場後の 10 年と今後- 11. 開発中の AD 治療薬 5」 *タウタンパクを標的とした治療* *Progress in Medicine* 30:2153-2155, 2010
- 18) Currais A, Kato K, Canuet L, Ishii R, Tanaka T, Takeda M, Soriano S. Caffeine Modulates Tau Phosphorylation and Affects Akt Signaling in Postmitotic Neurons. *J Mol Neurosci.* 43(3):326-332, 2011
- 19) Mizutani T, Sayama Y, Nakanishi A, Ochiai H, Sakai K, Wakabayashi K, Tanaka N, Miura E, Oba M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Ono S. Novel DNA virus isolated from samples showing endothelial cell necrosis in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Virology* 30;412(1):179-87.2011
- 20) Tange S, Imai T, Nakanishi A. An SV40 mutant defective in Vp4 expression exhibit a temperature sensitive growth defect. *T Virus Research* 157: 116–120, 2011

2. 学会発表

- 1) Ynanagisawa K.
Pathological significance of ganglioside cluster in Alzheimer's disease. 4th ISN Special Neurochemistry Conference on "Membrane Domains in CNS Physiology and Pathology". May 25, 2010. (Erice, Italy)
- 2)
木真穂、亀田倫史、山口芳樹、柳澤勝彦、加藤晃一
NMR analyses of the interactions between ganglioside clusters and amyloid β . 第 48 回日本生物物理学会年会. 2010 年 9 月 23 日(仙台)

- 3) Yagi-Utsumi M, Kameda T, Yamaguchi Y, Yanagisawa K, Kato K.
NMR analyses of the interaction between amyloid β and GM1 clusters.
2nd Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology. Oct.
27, 29. 2010. Academia Sinica , (Taipei)
- 4) Yagi-Utsumi M, Kameda T, Yamaguchi Y, Yanagisawa K,
Kato K. NMR characterization of the
interaction between amyloid β peptide and ganglioside clusters.
Pacifichem2010 (2010 International Chemical Congress of Pacific
Basin Societies) Convention Center 308B. Nov.15, 2010. (Hawaii)
- 5) Yagi-Utsumi M, Kameda T, Yamaguchi Y, Yanagisawa K,
Kato K. Structural basis of the interaction between
ganglioside clusters and amyloid- β peptide. Joint EUROMAR 2010 and
17th ISMAR Conference. July. 8, 2010 (Florence)
- 6) Kato K.
NMR characterization of the interactions between amyloid β and
gangliosidic micelles. Max Planck Institute for Biophysical Chemistry.
July. 12, 2010 (Göttingen)
- 7) Kato K.
A systematic structural glycobiology by NMR in conjunction with X-ray
crystallography and sugar library approaches.
Hong Kong University . July. 16, 2010 (Hong Kong)
- 8) Kato K.
Structural glycomics by NMR and sugar library approaches.
WCU Special Seminar. July. 22, 2010 (Seoul)
- 9) Kato K.
NMR characterization of conformations, dynamics, and interactions of
glycoconjugates. The 25th International Carbohydrate Symposium
(ICS2010). Aug. 3, 2010 (幕張)
- 10) Yagi-Utsumi M, Kameda T, Yamaguchi Y, Yanagisawa K, Kato K.
Interactions between amyloid β and ganglioside clusters as
characterized by NMR spectroscopy. 24th International Conference on
Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS). Aug. 3, 2010
(Cairns)
- 11) Kato K.
Structural and functional glycomics based on HPLC database, sugar
library, and NMR spectroscopy.

BIT Life Sciences' 8th Annual Congress of International Drug
Discovery Science and Technology (IDDST). Oct. 24, 2010. (Beijing)

- 12) Yagi-Utsumi M, Kato K.
Spectroscopic characterization of inter-molecular interaction of amyloid β promoted on GM1 clusters.
The 4th International Symposium, Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions. Nov. 31, 2010. (大津)
- 13) Yagi-Utsumi M, Kameda T, Yamaguchi Y, Yanagisawa K., Kato K.
NMR characterization of the interaction between amyloid β -peptide and ganglioside clusters.
PACIFICHEM 2010“Frontiers in Ubiquitin Research: Structures, Mechansms, Biology and Drug Development”. Dec. 18, 2010. (Hawaii)
- 14) Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Fukusyo E, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T., Kudo T, Takeda M. Identification of a gene which controls A β accumulation using App Tg mice with mixed genetic background The 13th International Conference on Alzheimer Disease and related disorders Jul,10-15,2010 (Hawaii)
- 15) Nakanishi A.
Minor capsid proteins of polyomavirus influence the cell tropism of the virus. DNA tumour virus meeting. July 15, 2010 (Madison)
- 16) 柳澤勝彦
アルツハイマー病の制圧をめざして
第 29 回日本認知症学会学術集会会長講演. 2010 年 11 月 5 日(名古屋)
- 17) 湯山耕平、柳澤勝彦
神経細胞 endocytosis 障害による GM1 ガングリオシド誘導性アミロイド β 蛋白重合の促進. 第 29 回日本認知症学会学術集会. 2010 年 11 月 5 日(名古屋)
- 18) 柳澤勝彦
アルツハイマー病の制圧をめざして.
第 2 回健康長寿科学研究会「アルツハイマー病の機構解明とその克服」.
2011 年 1 月 7 日(静岡市)
- 19) 加藤晃一
複合糖質の構造・機能解析の体系的な研究戦略
蛋白研 - 統合バイオ合同セミナー. 2010 年 4 月 22 日(大阪)
- 20) 矢木真穂, 加藤晃一

ガングリオシドクラスターに結合したアミロイドβの NMR 構造解析.

平成 22 年度生理学研究所研究会 糖鎖機能研究会...分子レベルでの解明を目指して. 2010 年 7 月 1 日(岡崎)

21) 加藤晃一

超高磁場 NMR による複合糖質の動的構造・相互作用解析.

大阪大学蛋白質研究所セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR : 最新技術と応用」. 2010 年 7 月 30 日(吹田)

22) 加藤晃一

複合糖質の構造・機能解析.

岡崎統合バイオサイエンスセンター・サマースクール. 2010 年 8 月 18 日(岡崎)

23) 加藤晃一

920MHzNMR 装置を利用した複合糖質の構造・ダイナミクス・相互作用の解析. ナノネット機能別会合 (分子物質合成・極限環境). 2010 年 9 月 3 日 (岡崎)

24) 宇野 剛、矢木真穂、山口拓実、加藤晃一

糖脂質含有バイセルを用いた糖鎖クラスターの NMR 解析.

糖鎖科学名古屋拠点 第 8 回「若手のカフォーラム」. 2010 年 9 月 6 日 (名古屋)

25) 宇野 剛、矢木真穂、山口拓実、加藤晃一

バイセルを応用した糖脂質クラスターの NMR 解析.

第 59 回高分子討論会. 2010 年 9 月 16 日 (札幌)

26) 加藤晃一

複合糖質の体系的構造解析 : NMR と糖鎖ライブラリーによるアプローチ.

第 59 回高分子討論会. 2010 年 9 月 17 日 (札幌)

27) 小川麻里子、佃 実保、山口貴宏、池田恵介、岡田琢磨、矢野義明、星野 大、松崎勝巳

ガングリオシドクラスターを介したアミロイド β タンパク質 (Aβ) の凝集 : Aβ -(1-40) と Aβ -(1-42) の比較 第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2010.11.29-30 (富山)

28) 宮崎 優、矢野義明、松崎勝巳

抗菌性ペプチド magainin 2 の GM1 ガングリオシドとの相互作用

日本薬学会第 131 年会、2011.03.29-31 (静岡) ^注.

(^注本学会の開催は東北地方太平洋沖地震のため中止されたが、本年会での発表は成立している http://nenkai.pharm.or.jp/131/web/1_3_iincho.html)

- 29) 加藤希世子、田中稔久、Golam Sadik、Antonio Currais、柳健太郎、馬場 都、丸山大輔、武田雅俊
アポトーシス阻害蛋白 XIAP の PKC によるリン酸化を介した細胞死抑性メカニズムの解析. 第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5-7 日 (名古屋市)
- 30) 丹下正一郎、Benoit Chapellier、左近田中直美、中西 章
アストロウイルスリバーシジェネティック系の改良.
第 58 回日本ウイルス学会. 2010 年 11 月 8 日 (徳島)
- 31) 松田麻未、李 天成、中西 章、片野晴隆、中村智之、鈴木亮介、畑中研一、脇田隆字、鈴木哲朗
ヒトポリオーマウイルスの糖脂質結合解析とメルケル細胞ポリオーマウイルス感染細胞系の樹立. 第 33 回日本分子生物学会 2010 年 12 月 9 日(神戸)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし