

低分子量 A β オリゴマーの神経細胞内代謝メカニズムの解明と、新規創薬ターゲットの同定
(25-27)

主任研究者 飯島 浩一 国立長寿医療研究センター 室長

研究要旨

老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病 (AD) には、根本的な予防、治療法が確立されておらず、その発症機序は不明な点が多い。老化に伴う β -アミロイドペプチド (A β) の脳内での蓄積は、AD 発症の引き金となることが強く示唆されており、脳内 A β 量を減少させることが AD の根本的な予防、治療法に繋がると考えられている。

A β はその前駆体タンパク質 APP が、分泌経路内で切断されて産生される。APP や APP 切断酵素である β -セクレターゼ、 γ -セクレターゼなど、分泌経路を通過する全てのタンパク質は小胞体において品質管理を受け、異常・欠陥のあるタンパク質は修復されるか分解除去される。興味深いことに、老化に伴い、このタンパク質品質管理機能が低下することが示唆されており、それが加齢に伴う脳内 A β の凝集・蓄積に関与している可能性がある。

我々は最近、小胞体で働き、神経細胞の分泌経路内のタンパク質品質管理能力を向上させるタンパク質として、ERAD-enhancing mannosidase-like protein 1 (EDEM1) を同定した (論文再投稿中)。さらに予備実験により、EDEM1 の発現を上昇させたマウス培養神経細胞内では、APP から産生される A β の中でも神経毒性の高い、低分子量 A β オリゴマーの量が減少しているということも見いだした。

本研究では、1) EDEM1 タンパク質がマウス培養神経細胞内で低分子量 A β オリゴマー量を減少させる分子メカニズムの解明、及び、2) EDEM1 がアルツハイマー病モデルマウス脳内で A β の沈着を減少させるかを調べる。3年計画の2年目にあたる平成26年度は目的1の課題を進めながら、目的2の実験で用いるアルツハイマー病モデルマウスの入手・繁殖、ウイルスベクターの構築、さらにウイルス感染実験のセットアップと予備実験を行った。迅速な研究の遂行のため、新たな博士研究員、研究補助員の募集を行い、マウス実験遂行のため、平成26年4月より榊原泰史博士が博士研究員として、7月からは研究補助員として小塩結里恵学士が着任した。

主任研究者

飯島 浩一 国立長寿医療研究センター
アルツハイマー病研究部・発症機序解析研究室 室長

分担研究者

住岡 暁夫 国立長寿医療研究センター
分子基盤研究部・標的治療開発室 室長

A. 研究目的

目的 1 EDEM1 タンパク質が培養神経細胞内で β -アミロイド前駆体タンパク質 (APP) 由来の低分子量 β -アミロイド ($A\beta$) オリゴマーの量を特異的に減少させるメカニズムを明らかにする。

目的 2 EDEM1 が、アルツハイマー病 β -アミロイド-シスモデルマウス脳内において低分子量 $A\beta$ オリゴマー量と $A\beta$ の沈着を減少させるかを、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入法により調べる。

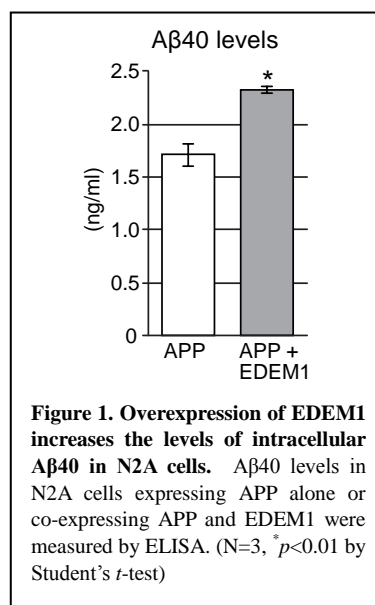
B. 研究結果

(目的 1) EDEM1 タンパク質が培養神経細胞内で β -アミロイド前駆体タンパク質 (APP) 由来の低分子量 β -アミロイド ($A\beta$) オリゴマーの量を特異的に減少させるメカニズムを明らかにする。

(目的 1-1) EDEM1 の発現により凝集能の低い $A\beta$ 種の量が増加している、または凝集能の高い $A\beta$ 種の量が減少している可能性を ELISA 法と免疫沈降・質量分析法を用いて網羅的に調べる。(関谷倫子 博士、近松幸枝 修士)

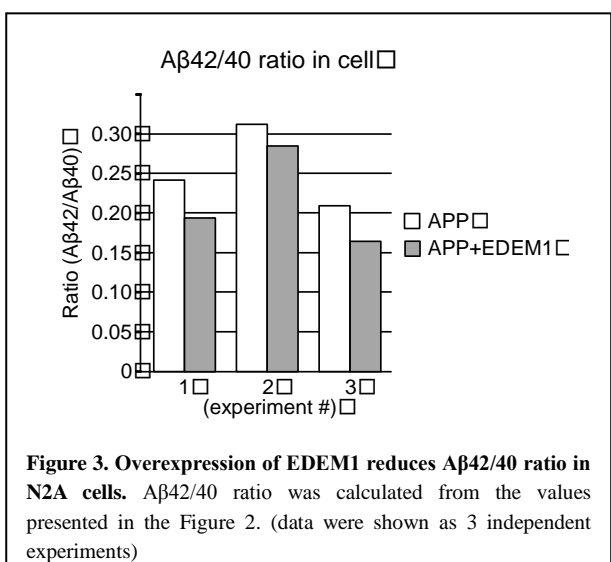
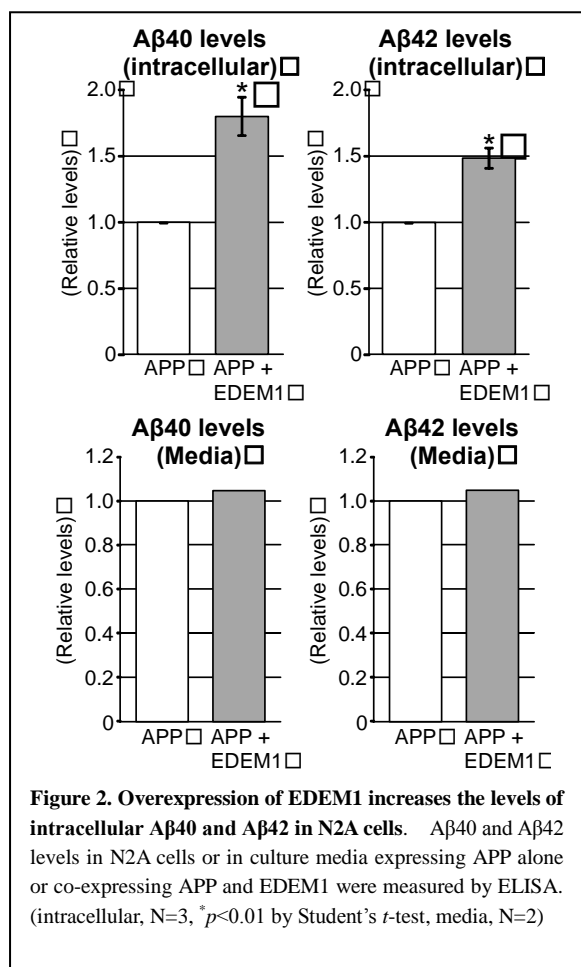
APP からは $A\beta_{40}$ をはじめとする凝集能が比較的低い $A\beta$ 種と、凝集能の高い $A\beta_{42}$ が産生される。これまでの知見から、 $A\beta$ の凝集・蓄積の促進には、 $A\beta$ の全体量よりもむしろ、凝集能の低い $A\beta_{40}$ に対して凝集能の高い $A\beta_{42}$ の比率が高くなることの方が、より大きな影響を与えることが示唆されている。

平成 25 年度までに、In vitro 製の ELISA 測定キットを用いて細胞内 $A\beta$ 量の測定を行い、EDEM1 の共発現により細胞内で検出される $A\beta_{40}$ の量が上昇しているという結果を得ていた (Figure 1)。しかしながら、 $A\beta_{42}$ の量は測定限界以下あり、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比を定量的に比較することが出来なかった。



そこで平成 26 年度は、より高感度な ELISA（和光純薬）を購入し、さらに用いる細胞の量も増やして、EDEM1 発現による N2A 細胞内、また細胞外における A β 40、A β 42 量の変化について慎重に検討を行った。その結果、EDEM1 を発現した神経細胞では、細胞内で検出される単量体 A β 40、ならびに A β 42 の量が共に有意に増加していた (**Figure 2, top, Intracellular**)。しかしながら、A β 42 と A β 40 との比率を計算したところ、EDEM1 を発現した細胞においては、3 回独立に行ったいずれの実験においても、その比率が低下しており、A β の凝集を抑制する方向へ変化していることが分かった (**Figure 3**)。

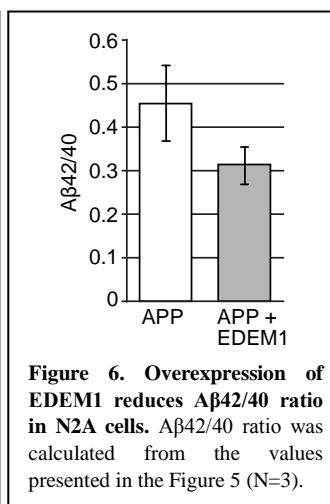
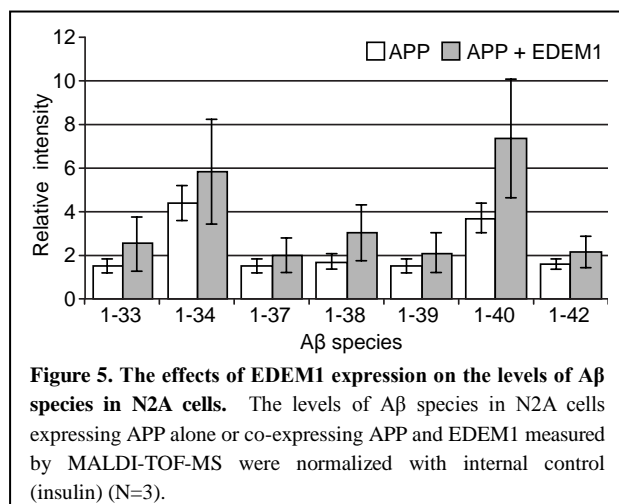
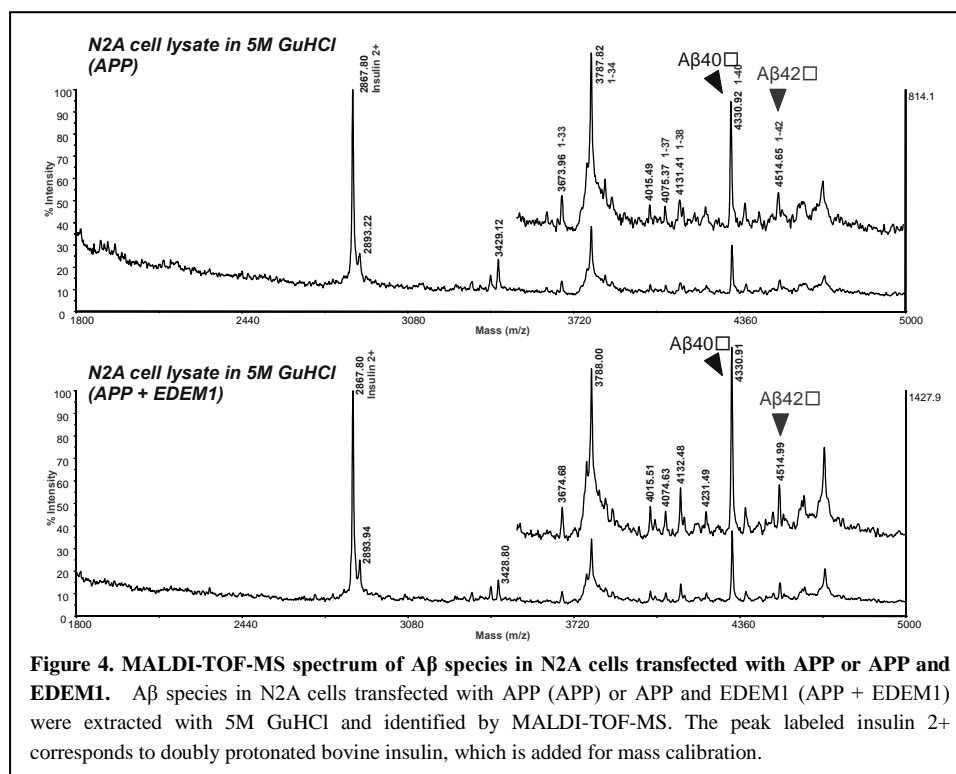
一方、興味深いことに EDEM1 の発現は、細胞外で検出される単量体 A β 40、ならびに A β 42 の量には影響を与えないことも明らかとなった (**Figure 2, bottom, Media**)。



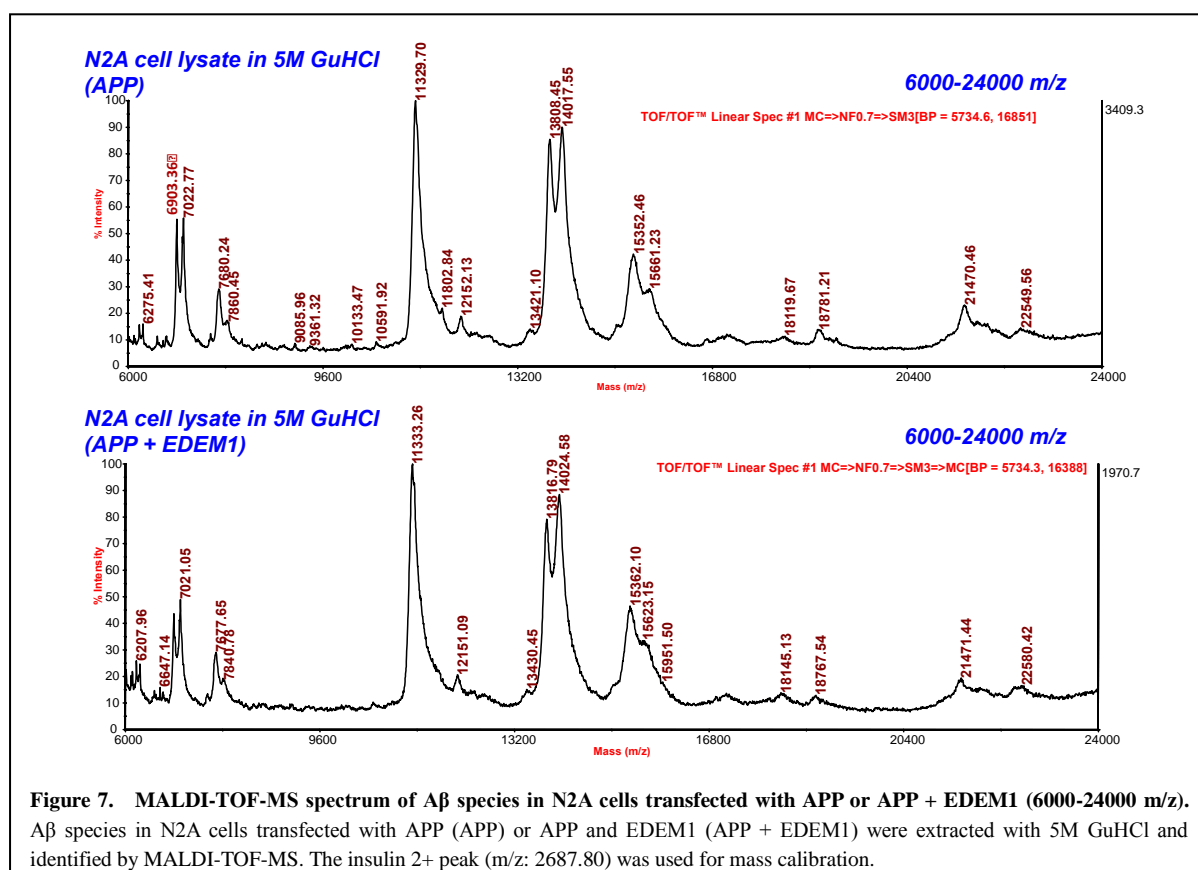
以上の結果を受けて、EDEM1 の発現が細胞内に存在する A β 種の量、及び比率に与える影響をより網羅的に調べたいと考えた。そこで研究協力者である Rong Wang 博士との共同研究により、免疫沈降・質量分析法による解析を行った。神経細胞由来の N2A 細胞に APP 単独 (APP)、あるいは APP と EDEM1 (APP + EDEM1) を共発現させ、5M GuHCl 溶液で細胞を可溶化後、細胞内に存在する A β を免疫沈降法により回収し、質量分析法で単量体 A β の種類と割合を比較検討した。質量分析の結果を **Figure 4**、EDEM1 の発現による各 A β 種の量の変化を **Figure 5**、また A β 42

と A β 40 との割合を計算したものを **Figure 6** として示した。これらの実験結果からも、EDEM1 を発現している神経細胞では、細胞内で検出されるすべての単量体 A β (A β 38、A β 40、A β 42 等) の量は増加していた (**Figure 4**、**5**)。さらに、凝集能の高い A β 42 と凝集能の低い A β 40 の比率 (A β 42/A β 40、**Figure 6**) は減少しており、上記 ELISA による実験結果と同様に、A β 種のバランスは凝集を抑制する方向に変化していることが確認できた。

以上の結果から、EDEM1 の発現により、凝集能の低い A β 種の割合が上昇することで、細胞内で形成される低分子オリゴマーの量が減少している可能性が示唆された。

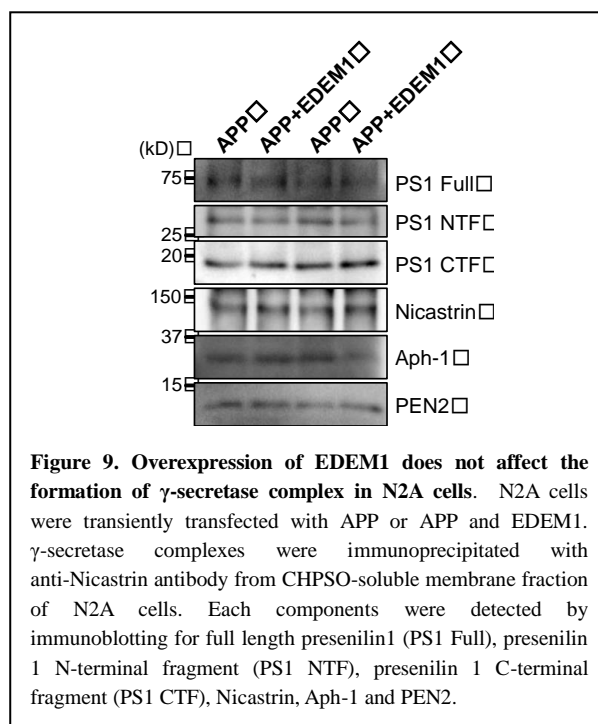
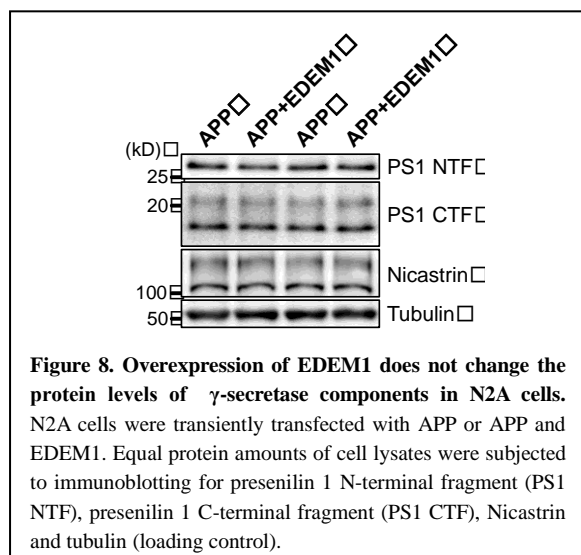


これまでの報告から、ウエスタンブロット法により約 8kDa の位置に検出される A β オリゴマーは二量体の低分子量 A β オリゴマーと推測されてきた。しかしながら、その実体は明らかではない。平成 26 年に新たに想起した課題として、我々が N2A 細胞内で検出している約 8kDa のシグナルの本体をより詳細に明らかにすることが重要であると考え、質量分析法を用いより正確な同定を開始した。Rong Wang 博士との共同研究による免疫沈降・質量分析法により、さらに高分子量側（低分子量 A β オリゴマーが検出される 8kDa 前後）の解析を進めたところ、以下に示した結果のように、低分子量 A β オリゴマーが検出されると考えられる m/z 6000-24000 の領域で、複数のピークが観察された。興味深いことに、そのうちの幾つかのシグナルでは、EDEM1 の存在により消失、またはピークの高さが減少している様子が観察された (**Figure 7**)。平成 27 年度はこれらの実験を繰り返し行い、各分子種の同定を進めていく。



さらに平成26年度には、APP から産生される A β 種の割合に変化を与える可能性の一つとして、 γ -セクレターゼの活性が量的、質的に変動しているのではないかという仮説の検証を開始した。まず、EDEM1 の共発現により γ -セクレターゼ構成タンパク質である、Presenilin、また Nicastrin のタンパク質の全体量が変化するかをウエスタンブロット法により検討した。その結果、EDEM1 の共発現は、細胞内に存在する Presenilin、また Nicastrin の全体量には影響を与えないことが明らかとなった (Figure 8)。

次に、EDEM1 の共発現により活性型 γ -セクレターゼの量が増加しているかを調べるために、複合体を形成している Presenilin、Nicastrin、Pen-2、Aph-1 の量を測定した。具体的には、N2A 細胞に APP または APP と EDEM1 を共発現し、CHAPSO 可溶性の膜画分を分離後、抗 Nicastrin 抗体で γ -セクレターゼ複合体を免疫沈降しウエスタンブロット法にて各構成タンパクの量を比較した。その結果、EDEM1 の発現は活性型 γ -セクレターゼの量に影響を与えないことが明らかになった (Figure 9)。

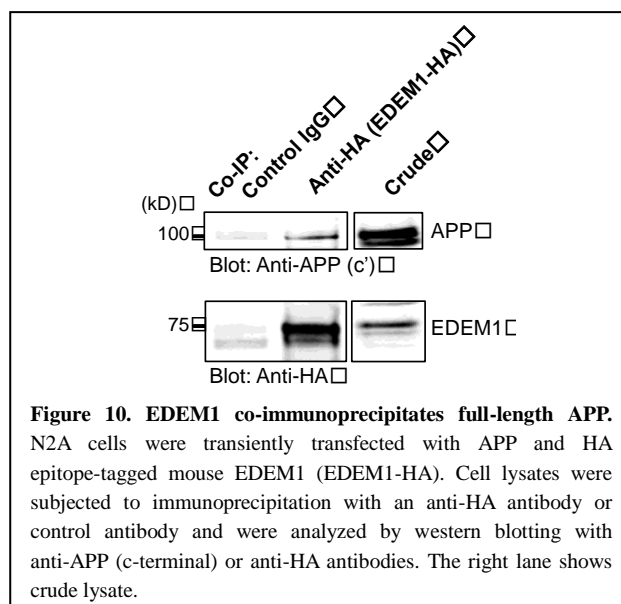


また、平成26年度は、 γ -セクレターゼの活性に質的变化がないかどうかを検討すると共に、生体内で活性型の γ -セクレターゼ多く存在するラフト画分を調整し、*in vitro* で γ -セクレターゼ活性を測定する系の立ち上げをおこなった。本実験には、同志社大学 生命医科学研究科神経病理学研究室の舟本准教授の協力を頂いており、現在条件検討を進めている。

また、 γ -セクレターゼの活性は細胞内 pH によって大きな影響を受けることが知られている。そこで、EDEM1 の発現により、 γ -セクレターゼの細胞内分布に変化が無いかをショ糖密度勾配遠心分離法とウエスタンブロット法にて調べる。本実験には木村展之室長の協力を頂く。

(目的 1-2) 細胞内で EDEM1 が A β に作用し低分子量オリゴマーの形成を阻害している可能性を検討する。(関谷倫子 博士、近松幸枝 修士)

細胞内で EDEM1 が単量体 A β 、または低分子量 A β オリゴマーと複合体を形成するかどうかを、共役免疫沈降法を用いて検討した。神経細胞由来の N2A 細胞に APP と HA タグを付加した EDEM1 を共発現させ、抗 HA タグ抗体を用いて EDEM1 複合体を免疫沈降した。回収した EDEM1 複合体を SDS-PAGE 後、抗 A β 抗体 (6E10) を用いウエスタンブロット法を行ったが、単量体 A β 、また低分子量 A β オリゴマーのバンドは検出されなかった (data not shown)。以上の結果から、細胞内で EDEM1 が A β に相互作用することで、低分子量オリゴマーの形成を阻害している可能性は低いと考えられる。



一方で興味深いことには、上記の実験より EDEM1 と全長の APP が共役免疫沈降されたことから、両者が細胞内で複合体を形成している可能性が示された (Figure 10)。この新たに見いだした EDEM1 と全長の APP の相互作用が、目的 1-1 で示唆された結果 (EDEM1 の発現により、凝集能の低い A β 種の産生量が上昇する) にどのように関与しているのかについて今後検討を行う。

(目的 1-3) EDEM1 の発現が膜脂質組成を変化させることで細胞内低分子量 A β オリゴマーの量を減少させる可能性を検討する。(関谷倫子 博士、近松幸枝 修士、住岡暁夫室長)

EDEM1 の発現により、細胞内で形成される低分子量オリゴマーの量が減少する原因の一つとして、凝集能の高い A β 種の産生量の上昇が関与している可能性が示唆された (目的 1)。一方で、小胞体は脂質合成の主要オルガネラであることから、EDEM1 の発現上昇が細胞内の膜脂質組成に何らかの影響を与え、A β の重合を抑制、または APP から A β の切断様式を変化させることで、細胞内低分子量 A β オリゴマー量を減少させている可能性も考えられる。平成 26 年度は、分担研究者である住岡暁夫 室長と EDEM1 の発現による細胞内の膜脂質組成変化の可能性についてディスカッションを行った。目的 1-1 の結果から、EDEM1 の発現が γ -セクレターゼに影響を与える可能性が示唆されたため、 γ -セクレターゼ活性に最も影響を与えると考えられるコレステロールに着目し実験を計画した。現在は、EDEM1 を発現した N2A 細胞の細胞膜画分およびミクロソーム画分からクロロホルム-メタノール抽出で得られる脂質中のコレステロール含量に変化が認められるかどうか、予備検討を行っている。コレステロール含有量に変化が見られない場合は、 γ -セクレターゼ活性に変化を与えると報告のある脂質類、リン脂質について、順次検討を行う予定である。

(目的 2) EDEM1 が、アルツハイマー病モデルマウス脳内で低分子量 A β オリゴマー量と A β の沈着を減少させるかを、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入法により調べる。(担当：榊原泰史 博士・関谷倫子 博士・小塩結里恵 学士)

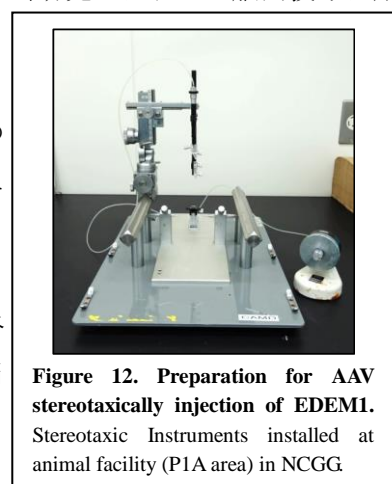
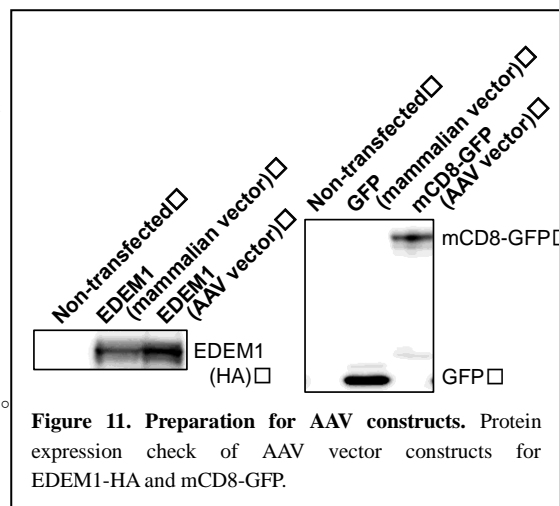
今年度は、国立研究開発法人・理化学研究所(西道隆臣博士らによる)で作製されたアルツハイマー病モデルマウス (APP ノックインマウス) 3 系統を導入し、実験動物施設棟にて飼育、繁殖を開始した。当初は繁殖効率が低く、思うように産仔数が得られなかったが、飼育環境の改善等により繁殖も軌道に乗り、現在は実験計画の遂行に必要な頭数を揃えることが可能である。

ウイルス実験に関しては、当初はレンチウイルスによる遺伝子導入法を実施する予定であったが、実験動物施設棟内の P2A 実験区域で飼育可能な動物数が想定より少なく、また作業スペースが狭く実験機器の導入が困難であり、実験の遂行に支障を来すことが予想された。そこで、急遽実験計画を変更し、PIA 実験区域で使用可能なアデノ随伴ウイルス

(AAV) を用いた遺伝子導入法を用いることにした。実験計画の変更に伴い、比較的選択的に神経細胞に導入遺伝子を発現させることの出来る AAV ベクタープラスミド (AAV2 型) を入手し、EDEM1 および mCD8-GFP (対照群用) を発現するベクターを再構築した。その後、N2A 細胞にプラスミドを導入し、正しくタンパク質が発現されていることを確認した (Figure 11)。このウイルスベクターから脳内投与に用いる AAV を調製するために、タカラバイオより最近発売されたウイルス精製キット (AAVpro Purification Kit (AAV2)) を購入し、高力価のウイルス粒子 (Genomic titer で 1×10^{11} vg/ml 以上) の調製を試みた。しかし、精製出来たウイルス粒子の力価は (Genomic titer で 1×10^8 vg/ml) であり、当研究室において脳内投与に用いるレベルのウイルス調整を行うのは困難であった。

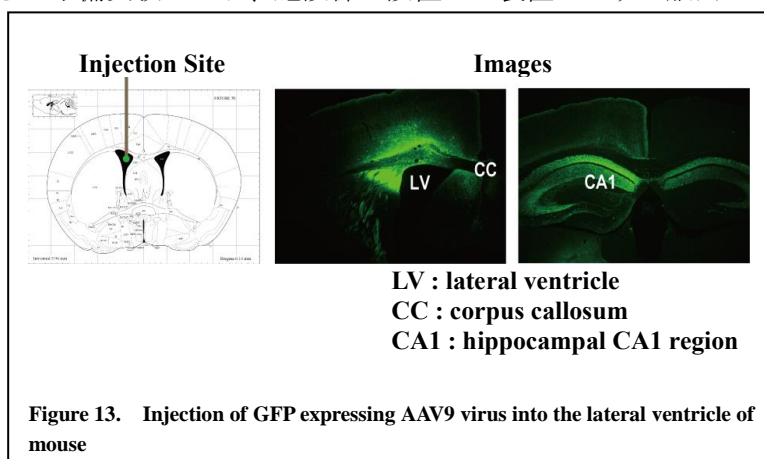
そこで、神経細胞に対して高い感染効率を有し、かつ高力価のウイルス粒子を調製するため、村松慎一博士 (自治医科大学) に共同研究をお願いし、博士らが開発した AAV ベクタープラスミド (AAV9 型) を用いて EDEM1 および mCD8-GFP (対照群用) を発現するベクターの構築を行った。現在、ウイルス調製は最終段階にあり、平成 27 年 6 月中には精製されたウイルス粒子が当研究室に届く予定となっている。

ウイルス調製を行っている期間を利用して、実験動物施設棟内にマウス脳内へのウイルス投与用実験装置 (脳定位固定装置その他) を設置した (Figure 12)。さらに、村松博士より GFP 発現 AAV9 ウイルスを提供頂き、新たに設置した装置を用いてマウス脳内へのウイルス投与実験の予



備検討を行った。マウス脳内投与に際してはガラスキャピラリーを用いることとし、マイクロピペット作製装置（SUTTER INSTRUMENTS 社製、分子基盤研究部・木村哲也博士が設置）を使用してキャピラリーの作製を行った。予備実験として、生後3カ月齢のマウス（C57BL/6J）に対して麻酔処置を施した後、両側外耳道に補助イヤバーを装着し、脳定位固定装置（成茂科学器械研究所製）にマウス頭部を保定した。頭皮を切開して頭蓋骨を露出させ、ブレグマの真上にガラスキャピラリーの先端が来るよう座標軸を調整した。その後、投与部位である右側側脳室（ブレグマより後方0.5mm、右方1.0mm）にキャピラリーを移動し、電動ドリルで挿入穴を開けて、下方2.5mmの位置までキャピラリーを挿入した。投与に用いた GFP 発現 AAV9 ウイルスの力価は Genomic titer で 8.4×10^{11} vg/ml であり、投与速度は毎分 100nL で総量 1 μ L を右側側脳室に投与した。ウイルス投与後、切開した頭皮を縫合して体温低下を防ぐため保温パッドの上にマウスを静置した。麻酔から覚醒したのち、飼育ケージにマウスを移し、施設棟内の実験用飼育室で飼育を継続した。

ウイルスの脳内投与から3週間後に灌流固定を行い、マウス脳組織を摘出した。その後、凍結切片を作製し、GFP の発現を観察した。その結果、投与領域（側脳室付近）だけでなく海馬にも GFP 蛍光が観察され（Figure 13）、AAV9 ウイルスが非常に高い感染効率を有し、脳の広範な領域に伝播することが分かった。これらの予備実験により、施設棟に設置した装置でマウス脳内へのウイルス投与を問題なく実施できることが分かり、実験手技上での問題はないと思われる。今後は、新たに精製した EDEM1 発現 AAV9 ウイルスをモデルマウスの脳内に投与した後、EDEM1 発現により低分子量 A β オリゴマーの量が減少するか、また脳組織への A β 沈着が減少するかについて解析を進める予定である。



（倫理面への配慮）

遺伝子組換え生物等の使用については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号 平成19年3月30日改正）」に従って行なう。マウスを用いた実験は、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（基本指針（平成18年6月1日施行））」に従って行なう。

C. 考察と結論

これまでに行った目的1の実験結果から、EDEM1の発現によって、凝集能の低いA β 種の産生(A β 40)が増加し、A β オリゴマーの形成を減少させている可能性が示唆された。これらの結果は、EDEM1発現上昇に伴う小胞体タンパク質品質管理能力の上昇により γ -セクレターゼ活性が向上し、凝集能の低いA β の産生量の割合が増加した結果、細胞内で形成される低分子量A β オリゴマー量が低下する、という新たなA β 凝集抑制メカニズムが存在する可能性を示唆している。 γ -セクレターゼ構成タンパク質の合成・折りたたみ、 γ -セクレターゼ複合体の形成は小胞体で行われており、小胞体の品質管理機能を亢進するEDEM1の発現が活性型 γ -セクレターゼに影響を与えている可能性がある。また、小胞体は脂質代謝合成の場であり、膜脂質環境の変化が γ -セクレターゼ活性を変化させている可能性も考えられる。今後これらの可能性についてさらに検討を進めていく予定である。本研究により、上記の仮説が証明された場合には、 γ -セクレターゼの活性を抑制するのではなく、むしろ上昇させることが脳内におけるA β 凝集の抑制に繋がるという、アルツハイマー病の創薬標的を考える上で、重要な概念を提出できる可能性がある。

また、これまでの実験では、低分子量A β オリゴマーの検出をウエスタンブロット法のみで行って来たが、その実体をより詳細に明らかにする必要があると考えられ、今後は質量分析法を用いた解析法も導入する。平成27年度は、アルツハイマー病動物モデルを用いた実験を開始し、生体内においてEDEM1がA β 代謝に与える影響も調べる予定である。本研究の結果は、分泌経路内でのタンパク質品質管理能力の向上という新しい概念・方法論に基づいた、新規創薬ターゲットの同定につながる可能性もある。アルツハイマー病は、医療、保険、福祉問題にとどまらず、深刻な経済問題となりつつあるため、その予防、治療法の確立によって大きな社会的成果が期待される。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Global Analysis of Phosphorylation of Tau by the Checkpoint Kinases Chk1 and Chk2 in vitro. J. Mendoza, M. Sekiya, T. Taniguchi T, K.M. Iijima, R. Wang, and K. Ando, **Journal of Proteome Research**, 12(6): 2654-65, 2013.

- 2) Structural elucidation and biological fate of two glucuronyl metabolites of pelargonidin 3-O-β-D-glucopyranoside in rats. T.Ichiiyanagi, Y. Kashiwada, Y. Shida, M. Sekiya, Y. Hatano, Y. Takaishi, Y. Ikeshiro, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 61(3): 569-78, 2013.

- 3) Developmental alterations in anxiety and cognitive behavior in serotonin transporter mutant mice. Y. Sakakibara, Y. Kasahara, S.F. Hall, K.P. Lesch, D.L. Murphy, G.R. Uhl, I. Sora, **Psychopharmacology (Berl)** 231(21), pp.4119-4133, 2014

- 4) The *Drosophila* Lingerer protein cooperates with Orb2 in long-term memory formation, S. Kimura†, Y. Sakakibara†, K. Sato, M. Ote, H. Ito, M. Koganezawa, D. Yamamoto, **Journal of Neurogenetics** 29(1), pp.8-17, 2014 (†:equal contribution)

- 5) Sex differences in the effects of adolescent social deprivation on alcohol consumption in μ-opioid receptor knockout mice. Y. Moriya, Y. Kasahara, H.F. Scott, Y. Sakakibara, G.R. Uhl, H. Tomita, I. Sora, **Psychopharmacology (Berl)** 232(8), pp.1471-1482, 2015

- 6) Electron microscopy of the brains of *Drosophila* Models of Alzheimer's disease., K. Ando, S. Hearn, E. Suzuki, A Maruko-Otake, M. Sekiya & K. M. Iijima, **Neuromethods**, Springer, Humana Press, in press

- 7) A minimal unit of UPR that promotes ERAD and protects against age-related chronic proteinopathy in the brain., M Sekiya, A Maruko-Otake, J Chin, K Ando & K. M. Iijima, *in revision*

2. 学会発表

シンポジウム、特別講演

- 1) Epigenetic Modifications Reveal the Minimal Unit of UPR that Promotes ERAD and Protects against Age-Related Chronic Proteinopathy in the Brain. K.M. Iijima, M. Sekiya, A. Maruko-Otake, J. Chin, and K. Ando, Keystone conference; Aging - Pushing the Limits of Cellular Quality Control, 平成 26 年 1 月 12 - 17, 2014, Steamboat Springs, Colorado, USA

- 2) 統合生物学的手法によるアルツハイマー病型神経細胞死の機序解明とその抑止法の開発 飯島浩一 (第 33 回日本認知症学会学術集会, 2014 年 11 月) シンポジウム、口頭発表

3) 統合生物学的アプローチによるアルツハイマー病神経細胞死抑制の創薬標的の探索
飯島浩一 認知症予防シンポジウム、平成27年1月17日、名古屋国際会議場

国際学会発表

(一般口演)

4) A novel mechanism by which A β 42 initiates mitochondrial abnormality in the synapse.

M. Sekiya, A. Maruko-Otake, E. Suzuki, K. K. Ando & K.M. Iijima

The Alzheimer's Association International Conference 2013, 平成25年7月13-18日, Boston, USA

5) Epigenetic modifications reveal an effective use of the protein quality control system to suppress accumulation and toxicity of A β 42 in the secretory pathway in neurons.

K.M. Iijima*, M. Sekiya, A. Maruko-Otake, J. Chin, & K. Ando (*Session Chair)

The Alzheimer's Association International Conference 2013, 平成25年7月13-18日, Boston, USA

6) Epigenetic Modifications Reveal the Minimal Unit of UPR that Promotes ERAD and Protects against Age-Related Chronic Proteinopathy in the Brain.

M. Sekiya, A. Maruko-Otake, J. Chin, K. Ando & K. M. Iijima (Keystone conference; Aging – Pushing the Limits of Cellular Quality Control, January 12-17, 2014, Sheraton Steamboat Resort, Steamboat Springs, Colorado, USA)

7) A mechanism by which β -amyloid peptide and MARK/PAR-1 trigger abnormal metabolism and toxicity of microtubule-associated protein tau in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

K. Ando, Y. Ohtake, M. Maruko-Otake, M. Sekiya, & K. M. Iijima 米国神経科学学会 2014 年年会、11 月、Washington DC, USA 口頭発表

(ポスター)

8) NAD synthase NMNAT is protective against reductions in mitochondrial protein levels and suppresses neurodegeneration in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

M. Sekiya, A. Maruko-Otake, E. Suzuki, K. Ando & K.M. Iijima

Cell Symposia Mitochondria: from Signaling to Disease, 平成25年5月5-7日, Lisbon, Portugal

9) A novel mechanism initiating mitochondrial abnormality in the synapses in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

M. Sekiya, A. Maruko-Otake, K. Ando, E. Suzuki, K.M. Iijima

Keystone conference; Mitochondrial Dynamics and Physiology, 平成26年2月18-23, Santa Fe, USA

10) Altered proteostasis environment causes mismetabolism of mitochondrial proteins in a *Drosophila* Model of Alzheimer's disease.

M. Sekiya, A. Maruko-Otake, E. Suzuki, K. Ando & K.M. Iijima

AD/PD 2015, 平成 27 年 3 月 18-22, Nice, France

その他

11) Integrated Systems Approach によるアルツハイマー病発症メカニズムの解明と新規創薬ターゲットの探索、飯島浩一、名古屋市立大学薬学部大学院講義 創薬生命科学特別講義II、平成 26 年 4 月 9 日、名古屋

F. 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