

アルツハイマー病におけるエンドサイトーシス障害の意義：
家族性アルツハイマー病病態解明への展開（25－20）

主任研究者 木村 展之 国立長寿医療研究センター 室長

研究要旨

3年間全体について

アルツハイマー病（AD）患者の神経細胞では、老人斑や神経原線維変化という主病変の形性に先立ち、肥大化したエンドソームの細胞内蓄積やライソゾームの異所局在など、エンドサイトーシス系の障害を示唆する病変（エンドサイトーシス障害）が初期病態として確認される。また、木村らは AD 発症の原因因子であると考えられている β アミロイド蛋白（ $A\beta$ ）が、エンドサイトーシス系の障害に伴い時間依存性に神経細胞内に蓄積することを発見したことから（Kimura et al., JBC 2009）、エンドサイトーシス障害が AD 発症メカニズムに深く関与している可能性が示唆された。

そこで本研究は、エンドサイトーシス障害という独自の新たな観点から AD の病理学的変化を見つめ直し、新規治療薬の開発につながる AD 病態メカニズムを解明するため、エンドサイトーシス障害が $A\beta$ 代謝を変化させるメカニズムについて病理学および細胞生物学的アプローチによる検索を行った。また、エンドサイトーシス障害は孤発性・家族性を問わず AD 患者の神経細胞において確認される病変であることから、未だ謎の多い変異型 Presenilin-1 (PS1) に代表される家族性 AD の病態解明に向け、PS1 とエンドサイトーシス障害との関係についても検索を行った。

平成27年度について

昨年度の研究成果により、PS1 はエンドサイトーシス障害が生じている環境下においてもエンドソーム局在量と細胞内レベルが一定に保持されることが明らかとなった。そこで、各種培養細胞とマウス脳組織を用いて PS1 の細胞内局在性保持機構のメカニズム解明に向けた検索を行った。また、エンドサイトーシス障害の増悪性が見られた II 型糖尿病カニクイザルの脳組織を用いて、近年 AD 病態とも大きな関係性が示唆されているインスリンシグナル系の変化について検索を行った。さらに、昨年度作出した遺伝子改変マウスを用いてエンドサイトーシス障害誘発モデル動物としての評価を行った。

主任研究者

木村 展之 国立長寿医療研究センター 室長

分担研究者

保富 康宏 医薬基盤研究所・霊長類医科学研究センター センター長

松田 潤一郎 医薬基盤研究所 研究リーダー

高橋 一朗 医薬基盤研究所 主任研究員

研究期間 平成25年4月1日～平成28年3月31日

A. 研究目的

これまでの研究成果により、神経細胞のエンドサイトーシス障害は $A\beta$ の細胞内蓄積やシナプス小胞の輸送障害を引き起こす要因となることを明らかにしたが、その詳細な分子メカニズムは不明な点が多く、同障害が認知機能障害に代表される AD 病態そのものに及ぼす直接的・間接的影響の全容も未だ不明である。

そこで本研究は、既に確立したエンドサイトーシス障害の細胞モデル、およびヒトに近縁な霊長類であるカニクイザル脳組織を用いて $A\beta$ の前駆体であるアミロイド前駆体蛋白質 (APP) の細胞内動態を検索し、エンドサイトーシス障害が $A\beta$ 蓄積を引き起こすメカニズムの解明に向けた検索を行う (木村)。

近年の疫学調査研究により、日本における生活習慣病の代表格とも言える II 型糖尿病が老年期におけるアルツハイマー病発症のリスクを約 1.5~2 倍にも高めるということが明らかとなった。ヒトに近縁な霊長類であり、老人斑や神経原線維変化という AD 二大病変を老年性に再現できるカニクイザルは、老化に伴う AD 病変形成機構を探る上で非常に有用なモデル動物である。成熟齢を迎えたカニクイザルの中には、肥満等に由来する II 型糖尿病を自然発症するものが存在する。そこで、これら糖尿病を自然発症したカニクイザルの脳組織を用いて、糖尿病病態が AD 病変の形成にどのような影響を与えるのかを病理組織が雨滴に明らかにし、エンドサイトーシス障害との関係についても詳細に検索する (保富)。

一方、エンドサイトーシス障害はシナプス機能障害を介して、直接的に脳神経系の機能低下に関与する可能性が過去の研究成果によって明らかとなっている (Kimura et al., *Am J Pathol* 2012)。そこで、エンドサイトーシス障害が認知機能に及ぼす影響について *in vivo* で検証を行うため、人為的にエンドサイトーシス障害を誘発する動物モデルの開発を試みる (松田、高橋)。

B. 研究方法

3年間全体について

(木村)

過去の研究成果により、エンドサイトーシス障害は APP の代謝系を変化させることで A β の細胞内蓄積を引き起こすことが明らかとなったが、その詳細なメカニズムは不明のままである。近年、AD 患者を対象とする大規模なゲノムワイド解析 (GWAS) により、エンドソームからトランスゴルジネットワーク (TGN) へと膜蛋白を回収する輸送経路 (レトロマー輸送と呼ばれる) に必要なレトロマー複合体のコア蛋白である VPS35 が AD 発症リスクとの相関性が認められた。そこで、老化に伴うレトロマー輸送系の変化を明らかにするため、若齢から高齢までのカニクイザル脳組織を用いて検索を行うとともに、初代培養神経細胞を含む各種培養細胞を用いて軸索輸送モーター蛋白質 dynein の機能低下との関係性を明らかにする。また、家族性 AD の最も主要な原因因子である PS1 についても、各種培養細胞やカニクイザルおよびマウス脳組織を用いてエンドサイトーシス系との関係を明らかにする。

(保富)

近年、II型糖尿病が老年期における AD 発症率を高めるという疫学調査研究結果に注目が集まっているが、その詳細な分子メカニズムは不明である。ヒトに近縁な霊長類であるカニクイザルは、妊娠等によって中年期に II 型糖尿病を発症する個体がまれに確認される。そこで、それら II 型糖尿病発症カニクイザルの脳組織を用いて老人斑や神経原線維変化に代表される AD 主病変の病理組織学的検索を行い、II 型糖尿病が AD 病態の進行性に及ぼす影響やエンドサイトーシス障害との関連性についても検索を行う。

(松田、高橋)

過去の研究成果により、エンドサイトーシス障害は A β の細胞内蓄積を引き起こすのみならず、神経伝達物質の放出や取り込みをも阻害することが明らかとなっている。このことから、エンドサイトーシス障害そのものが認知機能障害の原因となる可能性も示唆されており、AD 発症メカニズムの解明に向けて両者の関係性を *in vivo* で明らかにする必要がある。エンドサイトーシス障害は、エンドソームの輸送に重要な働きをする低分子量 GTPase である Rab GTPase の異常活性化と密接な関係がある。とりわけ、後期エンドソームの輸送に関わる Rab7 は、dynein の機能低下によって早期に影響を受ける Rab GTPase であると同時に、GWAS でも AD 発症リスクとの関係性が指摘されている。そこで、まずは Rab7 をターゲットとする遺伝子改変マウスを開発し、エンドサイトーシス障害モデルマ

ウスとしての評価を行う。

平成27年度について

(木村)

神経系株化細胞である Neuro2a 細胞を用いて初期エンドソーム以降の輸送経路をそれぞれ阻害した状態でエンドサイトーシス障害を誘発し、PS1 の細胞内レベルやエンドソーム局在に変化が見られるか否かを検索する。変化が見られた経路についてはラット胎仔由来初代培養神経細胞やマウス脳組織を用いて検証を行い、PS1 の細胞内局在性がどのようなメカニズムでコントロールされているのかを明らかにするとともに、家族性 AD に由来する変異型 PS1 を安定的に発現する細胞株を用いて、家族性 AD 変異が PS1 の細胞内局在性維持機構に及ぼす影響を検索した。

(保富)

医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センターには、II型糖尿病を発症して死亡したカニクイザルの脳組織サンプルが保存されている。近年、II型糖尿病のみならず AD 患者の脳内においてもインスリンシグナル系の破綻が確認されており、AD 病態との関係性に注目が集まっている。そこで、II型糖尿病発症カニクイザルの脳組織サンプルを用いて、AD 病態との関連性が特に高いと考えられている Akt/GSK3 β /mTOR などのインスリンシグナル系における変化を検索し、AD 病態との関連性を明らかにする。

(松田)

後期エンドソーム輸送関連因子である Rab7 の過剰活性型を海馬神経細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスを用いて行動学および病理学的解析を行い、エンドサイトーシス障害誘発モデルとしての評価を行う。

(高橋)

Neuro2a 細胞を用いて野生型、過剰活性型、および不活型 Rab7 を遺伝子導入し、各種 Rab7 の発現亢進によるエンドサイトーシス系への影響を APP 代謝系の変化を指標として検証する。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

実験動物を用いた研究については、「動物の愛護及び管理に関する法律」に基づいた動物福祉規定に則り、実験動物の飼育・安楽殺・実験作業を遂行した。具体的には、動物を飼育する場所・ケージ・管理方法に配慮し、可能な限り動物の使用数減少と被る苦痛の減退に努め、所属機関の動物実験規定を遵守して研究を行った。

平成27年度について

実験動物を用いた研究については、「動物の愛護及び管理に関する法律」に基づいた動物福祉規定に則り、実験動物の飼育・安楽殺・実験作業を遂行した。具体的には、動物を飼育する場所・ケージ・管理方法に配慮し、可能な限り動物の使用数減少と被る苦痛の減退に努め、所属機関の動物実験規定を遵守して研究を行った。

C. 研究結果

3年間全体について

(木村)

カニクイザル脳組織を用いた検索により、脳内では老化に伴い VPS35 や SORL1 といった APP のレトロマー輸送に関わるレトロマー複合体蛋白がエンドソームに著しく蓄積することが明らかとなった。また、培養細胞を用いた検索により、これらレトロマー蛋白のエンドソーム内蓄積は dynein の機能障害によって再現されることが明らかとなった。一方、初期エンドソーム以降の各輸送経路を単独阻害した場合は、APP や A β の細胞内レベルに大きな変化は見られないことが明らかとなった。

APP や β セクレターゼである BACE1 と異なり、PS1 はエンドサイトーシス障害が生じている環境下においてもエンドソーム内での顕著な蓄積が生じないことが明らかとなった。そこで、培養細胞を用いて各種エンドソームの輸送経路をそれぞれ個別に阻害して PS1 の細胞内動態を検索したところ、エンドサイトーシス障害が生じている環境下においてのみ、PS1 は VPS35 の働きによって TGN へと回収され、その後 Rab2 依存性経路によって小胞体 (ER) に運ばれて ER 関連ユビキチン・プロテアソーム分解系 (ERAD) によって代謝を受けることを発見した。また、VPS35 をノックダウンしてレトロマー輸送を阻害すると、A β の細胞内蓄積はエンドサイトーシス障害を単独で引き起こした場合に比べて有意に増加することを発見した。

(保富)

II 型糖尿病発症カニクイザルの脳内では老年性エンドサイトーシス障害の著しい増悪化が確認され、それに比例して A β 凝集が加速化していることが明らかとなった。これまで、カニクイザルの脳内で老人斑が形成されるのは早くても 20 歳以上の個体であったが、今回の研究成果により、II 型糖尿病発症カニクイザルでは 17 歳以上の個体で老人斑様の A β 凝集病変が認められた。また、これら A β 病理が加速化しているカニクイザルの脳内では、不溶性 A β の総量には大きな変化はなく、内因性凝集シード分子である GM1 ガングリオシド結合型 A β が優位に増加していることが明らかとなった。さらに、II 型糖尿病発症カニクイザルの脳内ではライソゾームの代謝機能低下を示す所見とともに、インスリンシグナ

ル系の過剰な亢進を示唆する結果が得られた。

(松田、高橋)

海馬神経細胞特異的かつテトラサイクリン応答性に導入遺伝子を発現させる遺伝子コンストラクトを用いて、Rab7 ノックダウンマウスおよび過剰活性型 Rab7 トランスジェニックマウスの開発を行った。残念ながら Rab7 ノックダウンは産仔を得ることができなかったが、過剰活性型 Rab7 トランスジェニックマウスについては 1 ラインの系統を確保することができた。得られた産仔にドキシサイクリンを経口投与（給水を介した自然摂取）して行動学的解析を行ったところ、残念ながら Y 迷路試験では優位な変化が見られなかった。安楽殺解剖後に海馬組織を摘出して病理学的検索を行ったところ、Rab7 の有意な発現上昇は確認できたものの、エンドサイトーシス障害の再現性は認められなかった。

また、培養細胞に野生型、過剰活性型、および不活型 Rab7 を遺伝子導入したところ、いずれの場合においても Rab5 の発現レベル上昇が認められたが、APP 代謝系の変化は確認されなかった。

平成 27 年度について

(木村)

Neuro2a 細胞を用いたノックダウン解析により、エンドサイトーシス障害が生じている環境下においてのみ、PS1 はレトロマー複合体によってトランスゴルジネットワーク (TGN) へと回収されることが明らかとなった。その後、PS1 は Rab2 依存性経路によって小胞体 (ER) へと輸送され、ER 関連ユビキチン・プロテアソーム分解系 (ERAD) によって代謝を受けることにより、エンドソーム局在量のみならず細胞内レベルそのものもコントロールされていることが明らかとなった。一方、家族性 AD 変異型 PS1 を安定的に発現する細胞株を用いた検索では、PS1 の細胞内局在性維持機構に変化は認められなかった。

(保富)

II 型糖尿病カニクイザルの脳組織では、Akt/GSK3 β /mTOR 系の有意なリン酸化亢進が確認され、インスリンシグナル系が過剰に刺激されている可能性が示唆された。さらに、脳内因性コレステロール合成に重要な SREBPII の活性化も亢進しており、II 型糖尿病発症カニクイザルの脳内では脂質合成系においても変化が生じていることが明らかとなった。

(松田)

今回作成した過剰活性型 Rab7 を発現するトランスジェニックマウスでは認知機能の明らかな障害は確認されず、病理学的にもエンドサイトーシス障害の再現性は認められなかった。

(高橋)

各種 Rab7 の発現により初期エンドソームの輸送に重要な Rab5 の発現レベル上昇は確認

されたが、APP 代謝系における明らかな変化は認められなかった。

D. 考察と結論

3年間全体について

カニクイザル脳組織および培養細胞を用いた研究成果により、老化に伴う軸索輸送モーター蛋白質 dynein の機能障害は、レトロマー輸送経路を停滞させることによって不要な APP のエンドソーム内蓄積を引き起こし、その結果として APP 代謝系を A β 産生へと促す可能性があることが示唆された。また、初期エンドソーム以降の輸送経路を単独に阻害した場合は APP や A β の細胞内蓄積が認められなかったことから、APP 代謝系の変化を引き起こすエンドサイトーシス障害とは、ある特定の輸送経路における輸送障害ではなく、エンドサイトーシスというシステム全体の破綻が必要条件であることが明らかとなった。

培養細胞を用いたノックダウン解析により、PS1 はレトロマー複合体と ERAD の共役機構によって細胞内局在性が厳密にコントロールされていることが明らかとなった。このことから、エンドサイトーシス障害そのものによる A β の細胞内蓄積は、ガンマセクレターゼによる A β の切断産生が亢進しているのではなくライソゾームにおける代謝が阻害されることに起因する可能性が高いことが示された。その一方で、VPS35 をノックダウンした場合はエンドサイトーシス障害を単独で誘導した場合に比べて有意に A β の細胞内蓄積が増加したことから、VPS35 の機能障害に伴うレトロマー輸送経路の低下は、APP のみならず PS1 をも不要にエンドソームに局在させることで不要な A β 産生を促している可能性が示唆された。今後は、PS1 の変異が同輸送経路に及ぼす影響についてさらに検索を続ける予定である。

II 型糖尿病発症カニクイザルを用いた病理組織学的検索により、II 型糖尿病は老年性エンドサイトーシス障害を増悪させることで A β 病理を加速化することが明らかとなった。これまで、遺伝子改変マウスに II 型糖尿病を誘導することで AD 病態の進行について検索した研究報告は数多くあるが、内因性 A β 病理が II 型糖尿病によって増悪化することを明らかにした報告はこれが初めてであると思われる。また、II 型糖尿病発症カニクイザルの脳内ではライソゾームの代謝機能低下を示唆する所見が得られたことから、今後はその分子メカニズムについて明らかにしたいと考えている。また近年、インスリンシグナル系の変化が糖尿病のみならず AD とも関連性があることが次々と明らかになり、大きな注目を集めるようになった。これまでの研究成果では、II 型糖尿病がインスリンシグナル系を亢進させるというデータと低下させるというデータが混在しているが、II 型糖尿病発症カニクイザルの脳組織を用いた検索では少なくとも Akt/GSK3 β /mTOR 系の亢進が確認された

ことから、それらシグナル系の過剰な亢進とエンドサイトーシス障害増悪化メカニズムとの関係性について、今後さらに検討を重ねたい。

残念ながら、今回作出した過剰活性型 **Rab7** トランスジェニックマウスでは認知機能変化やエンドサイトーシス障害の再現性が認められなかった。これは、今回用いた遺伝子発現プロモーターによって導入遺伝子の発現量が低く抑えられてしまったことに起因する可能性もであるが、ある特定のエンドソーム輸送経路を障礙しても **APP** 代謝に変化をもたらすほどのエンドサイトーシス障害は生じないという培養細胞での結果を裏付けるものでもあると言える。このことから、エンドサイトーシス障害を再現するためには **dynein** などのモーター蛋白質をターゲットとする戦略に切り替える必要があると考えられる。一方、培養細胞を用いた検索により、野生型、過剰活性型、および不活型 **Rab7** の遺伝子導入は全て **Rab5** の発現レベル上昇を引き起こすことが明らかとなったことから、エンドサイトーシス障害は単なる輸送の低下に起因するものではなく、過剰な活性化も含めた **Rab GTPase** の恒常性 (=活性型と不活型のバランス) 破綻に起因する可能性が示唆された。

平成27年度について

本研究の成果により、**PS1** はレトロマー複合体と **ERAD** の共役機構によって細胞内レベルとエンドソーム局在量がコントロールされていることが明らかとなった。これまでの先行研究により、レトロマー複合体のコア蛋白である **VPS35** の機能障害は **APP** の不要なエンドソーム内蓄積を誘導することで **A β** 産生を促進すると考えられてきたが、今回の検索によって **VPS35** の機能障害は γ セクレターゼの主要構成因子である **PS1** のエンドソーム内蓄積をも誘導することが明らかとなり、これら2つの現象が相まって **A β** 産生の促進に寄与している可能性が示唆された。一方、今回の検索では家族性 **AD** 変異による **PS1** の細胞内局在性維持機構における変化は確認されなかったが、マウス脳組織を用いた検索により **PS1** が **VPS35** と相互作用していることが明らかとなったため、**PS1** の変異がレトロマー複合体の機能に影響を及ぼす可能性も考えられ、今後さらに両者の関係性を深く追求する必要があると考えられる。

II型糖尿病発症カニクイザルの脳内では **Akt/GSK3 β /mTOR** 系の有意なリン酸化亢進が認められ、インスリンシグナル系が亢進している可能性が示唆された。インスリンシグナルは、エンドサイトーシスの進行に重要な役割を果たすフォスフォイノシチド (**PI**) のリン酸化にも重要な機構である。また、**II**型糖尿病発症カニクイザルの脳内では脳内因性コレステロール合成に重要な **SREBPII** の活性化亢進も確認されたことから、**II**型糖尿病は脂質合成・代謝系を変化させることで老年性エンドサイトーシスを増悪化させている可能性が示唆された。

残念ながら今回作出したトランスジェニックマウスではエンドサイトーシス障害の誘発

が確認されなかったが、用いたプロモーターの導入遺伝子発現機能が要因である可能性が高い。今後はより強い導入遺伝子の発現機能が期待できるプロモーターを用いるなど、更なる改良を行ってエンドサイトーシス障害の誘発モデルを作成し、認知機能障害との関係性を明らかにしたい。

Rab7 の遺伝子導入は野生型、過剰活性型、不活型によらず Rab5 の発現レベル上昇を誘導したことから、後期エンドソームにおける変化はその内容（亢進、または阻害）によらず上流の初期エンドソームに影響を及ぼす可能性が示唆された。このことから、エンドサイトーシス障害は単なる輸送の障害・低下に起因するという理解のみならず、過剰な活性化もまた障害を引き起こす原因となる可能性が示唆された。一方、Rab7 の遺伝子導入のみでは APP の代謝系に変化が確認されなかったため、A β の蓄積を促すエンドサイトーシス障害の誘発にはライソゾームの代謝障害が重要なリスク因子であることが示唆された。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 25 年度

- 1) Kimura N, Okabayashi S, Ono F. Dynein dysfunction disrupts A β clearance in astrocytes via endocytic disturbances. *Neuroreport* (2014) 25(7): 514-520.
- 2) Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silvermana MA, Kimura N, Sato M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama TS, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Kazui H, Kudo T, Hashimoto R, Itoh N, Nishitomi K, Kabata-Yamagichi Y, Tsunoda T, Takamura H, Katayama T, Kimura R, Kamino K, Hashizume Y, Takeda M. Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid beta accumulation modifier. *PNAS* (2014) 111(7): 2638-2643.
- 3) 1. Shimozawa N, Ono R, Shimada M, Shibata H, Takahashi I, Inada H, Takada T, Nosaka T, Yasutomi Y. Cynomolgus monkey induced pluripotent stem cells established by using exogenous genes derived from the same monkey species. *Differentiation* (2013) 85(4-5):131-9.

平成 26 年度

- 1) Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Yanagisawa K, Kimura N. Diabetes mellitus accelerates A β pathology in brain accompanied by enhanced GA β generation in nonhuman primates. *PLoS ONE*, 10(2): e0117362, 2015.
- 2) Yuyama K, Sun H, Usuki S, Sakai S, Hanamatsu H, Mioka T, Kimura N, Okada M, Tahara H, Furukawa J, Fujitani N, Shinohara Y, Igarashi Y. A potential function for neuronal exosomes: sequestering intracerebral amyloid- β peptide. *FEBS Lett*, 589(1): 84-88, 2015.

平成 27 年度

- 1) Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi N. Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency: Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Is Required for Alteration in APP Metabolism. *Am J Pathol*, In Press.
- 2) Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N. Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance. *J Neurochem*, 137(4): 647-658, 2016.
- 3) Ishiguro A, Kimura N, Watanabe Y, Watanabe S, Ishihama A. TDP-43 recognizes RNA G-quadruplex structures, and controls neurite mRNA transport for local protein synthesis. *Genes Cells*, 21(5): 466-481, 2016.
- 4) 木村展之.
脳の高年性病態に基づくアルツハイマー病 (AD) の発症メカニズム. *日本臨床*, 74(3): 378-381, 2016.
- 5) 木村展之.
エンドサイトーシス障害とアルツハイマー病態: Traffic Jam がもたらす脳神経系への影響. *Dementia Japan*, 29: 476-485, 2015.
- 6) Fukuyama Y, Yuki Y, Katakai Y, Harada N, Takahashi H, Takeda S, Mjima M, Joo S, Kurokawa S, Sawada S, Shibata H, Park EJ, Fujihashi K, Briles DE, Yasutomi Y, Tsukada H, Akiyoshi K, Kiyono H. Nanogel-based pneumococcal surface protein A nasal vaccine induces microRNA-associated Th17 cell responses with neutralizing antibodies against *Streptococcus pneumoniae* in macaques. *Mucosal Immunology*, E-pub, 2015
- 7) Onishi M, Ozasa K, Kobiyama K, Ohata K, Kitano M, Taniguchi K, Homma T, Kobayashi M, Sato A, Katakai Y, Yasutomi Y, Wijaya E, Igarashi Y, Nakatsu N, Ise W, Inoue T, Yamada H, Vandenberg A, Standley DM, Kurosaki T, Coban C, Aoshi T, Kuroda E, Ishii KJ. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin spikes local inflammation that induce Th2 and Tfh responses

- to the coadministered antigen. *J Immunol*, 194: 2673-2682, 2015
- 8) Yoshimura R, Minami K, Matsuda J, Sawada N, Miura S, Kamei Y.
Phosphorylation of 4EBP by oral leucine administration was suppressed in the skeletal muscle of PGC-1 α knockout mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 80(2): 288-90, 2016.
- 9) Senoo N, Miyoshi N, Goto-Inoue N, Minami K, Yoshimura R, Morita A, Sawada N, Matsuda J, Ogawa Y, Setou M, Kamei Y, Miura S. PGC-1 α -mediated changes in phospholipid profiles of exercise-trained skeletal muscle. *J Lipid Res*, 56(12): 2286-96, 2015.
- 10) Iwashita S, Suzuki T, Yasuda T, Nakashima K, Sakamoto T, Kohno T, Takahashi I, Kobayashi T, Ohno-Iwashita Y, Imajoh-Ohmi S, Song SY, Dohmae N. Mammalian Bcnt/Cfdp1, a potential epigenetic factor characterized by an acidic stretch in the disordered N-terminal and Ser250 phosphorylation in the conserved C-terminal regions. *Bioscience Reports*, 35: e00228, 2015.

2. 学会発表

平成 25 年度

- 1) Kimura N, Okabayashi S, Ono F.
Endocytic dysfunction in astrocytes of aged cynomolgus monkey brains.
Neuro2013 (第 56 回日本神経化学会) 2013 年 6 月 20~23 日 京都府京都市
- 2) 木村展之, 岡林佐知, 小野文子, 上田直也, 下澤律浩, 保富康宏, 柳澤勝彦.
Retromer の加齢性局在変化と Dynein 機能障害との関係.
第 32 回日本認知症学会 2013 年 11 月 8~10 日 長野県松本市
- 3) 加藤誠一, 保富康宏, 松尾和浩.
BCG ウレアーゼ欠損株を用いたエイズワクチン.
第 3 回感染症若手フォーラム 長崎 2014 年 2 月 13~15 日 長崎県長崎市
- 4) 岡村智崇, 松尾和浩, 保富康宏.
抗酸菌分泌抗原を組み込んだ弱毒エイズウイルスの霊長類カニクイザルにおける細胞性免疫反応の解析.
第 61 回日本ウイルス学会 2013 年 11 月 10 日~12 日 兵庫県神戸市
- 5) 岡村智崇, 松尾和浩, 保富康宏.
産地別 SPF カニクイザルを用いたサル免疫不全ウイルスのエイズ病態に関する研究

第 27 回日本エイズ学会 2013 年 11 月 20 -~22 日 熊本県熊本市

6) 保富康宏.

インフルエンザウイルス感染におけるヘルパーT 細胞 (Th) の病態への関与

「シンポジウム：もっと効くインフルエンザワクチンを目指して」.

第 54 回日本臨床ウイルス学会 2013 年 6 月 8~9 日 岡山県倉敷市

7) 保富康宏.

教育講演：「ワクチン開発のストラテジー：HIV ワクチン・結核ワクチン開発の経験から」
ワクチン開発に必要な研究を取り巻く環境の重要性.

第 17 回日本ワクチン学会 2013 年 11 月 30 日~12 月 1 日 三重県津市

平成 26 年度

1) Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Dynein dysfunction disrupts synaptic vesicle transport and docking via endocytic disturbance.

第 37 回日本基礎老化学会, 2014 年 6 月 26~27 日, 愛知県大府市

2) Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

DYNEIN DYSFUNCTION PERTURBS INTRACELLULAR VESICLE TRAFFICKING AND SYNAPTIC VESICLE DOCKING VIA ENDOCYTIC DISTURBANCES: A POTENTIAL MECHANISM UNDERLYING AGE-DEPENDENT COGNITIVE DYSFUNCTION.

FENS 2014, 2014 年 7 月 5 日~9 日, ミラノ (イタリア)

3) 木村展之, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康宏, 柳澤勝彦.

糖尿病は GM1 ガングリオシド結合型 A β の産生増加を介して A β 病理を加速する.

第 57 回日本神経化学学会、2015 年 9 月 29 日~10 月 1 日、奈良県奈良市

4) 木村展之.

Traffic Jam 仮説：老年性エンドサイトーシス障害とアルツハイマー病態との関係.

第 36 回日本認知症学会、2014 年 11 月 29~31 日、神奈川県横浜市

5) 木村展之.

アルツハイマー病におけるエンドサイトーシス障害：病態解明と創薬標的としての可能性

シンポジウム「アルツハイマー病先制治療薬の創出」, 2015 年 1 月 17 日, 名古屋

6) Ueda N, Yanagisawa K, Kimura N.

Effects of endocytic disturbance in PS1 localization and γ -secretase complex formation.

第7回 NAGOYA グローバルリトリート、2015年2月13~14、愛知県大府市

7) Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

ENDOCYTTIC DISTURBANCE DISRUPTS ABETA CLEARANCE IN
ASTROCYTES WITHOUT AFFECTING ABETA UPTAKE.

ADPD 2015, 2015年3月18日~22日, ニース (フランス)

8) Ueda N, Yanagisawa K, Kimura N.

The relationship between age-dependent endocytic disturbance and Presenilin-1.

ADPD 2015, 2015年3月18日~22日, ニース (フランス)

平成27年度

1) Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N.

The perturbation of intracellular presenilin 1 transport aggravated
 β -amyloidogenesis in endosomes.

第8回 NAGOYA グローバルリトリート、2016年2月12~13日、愛知県大府市

2) Kimura N.

Type II diabetes mellitus enhances $GA\beta$ generation and accelerates $A\beta$
pathology in nonhuman primate brain.

11th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2016年2月6日,
愛知県大府市

3) 木村展之.

老化に伴う細胞内輸送機能の障害とアルツハイマー病態

BMB2015 (第88回日本生化学会), 2015年12月1~4日, 兵庫県神戸市

4) 上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦, 木村展之.

プレセニン1の細胞内局在におけるレトロマーの関与.

BMB2015 (第88回日本生化学会), 2015年12月1~4日, 兵庫県神戸市

5) 木村展之.

老年性エンドサイトシス障害とアルツハイマー病態との関係.

第11回神経内科リサーチセミナー、2015年11月4日、東北大学

6) 木村展之, 上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦.

エンドサイトシス障害と Presenilin-1 : retromer と ERAD による共役機構.

第34回日本認知症学会、2015年10月2~4日、青森県青森市

7) 木村展之.

実験動物を用いた老化研究からアルツハイマー病に挑む.

岐阜大学大学院連合獣医学研究科セミナー、2015年7月24日、岐阜大学

8) Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Endocytic pathology in astrocytes: dynein dysfunction disrupts Abeta clearance in astrocytes via disturbed endosome trafficking.

第 58 回日本神経化学会, 2015 年 9 月 11~13 日, 埼玉県大宮市

9) Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

The dysfunction of retrograde transport is sufficient to disrupt Abeta clearance in astrocytes via disturbed endosome trafficking.

40th Congress of the Federation of the European Biochemical Societies (FEBS), 2015 年 7 月 4~9 日, ベルリン (ドイツ)

10) 木村展之, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康宏, 柳澤勝彦.

II 型糖尿病は老年性エンドサイトーシス障害の増悪を介して A β 病理を加速化する.

第 38 回日本基礎老化学会, 2015 年 6 月 12~14 日, 神奈川県横浜市

11) 岩下 新太郎, 中島 健太郎, 鈴木 健裕, 安田 武嗣, 坂本 泰一, 河野 俊之, 高橋 一朗, 小林 孝安, 大野(岩下) 淑子, 今城(大海) 忍, 堂前 直, 宋 時榮

Two post-translational modifications in mammalian Bcnt/Cfdp1, a potential epigenetic factor: S250 phosphorylation and K268 acetylation in the conserved C-terminal region

BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会), 2015 年 12 月 1~4 日, 兵庫県神戸市

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。