

## 総括研究報告

長寿医療研究開発費 平成22年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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）

主任研究者 道川 誠 国立長寿医療研究センター アルツハイマー病研究部（部長）

### 研究要旨

#### 2年間全体について

道川) 脳内に存在するリポ蛋白は主に ApoE によって産生される HDL であり、その供給がシナプス可塑性維持や神経修復に重要な役割を果たすこと、lipidated ApoE(HDL-ApoE) は A $\beta$  分解・除去に関与すること、などが示されている。(1)アルツハイマー病 (AD) 予防法の開発では、加齢に従って変動す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 $\beta$  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）。その分子機構として、脂肪酸摂取によって脳内膜脂質組成の変化が起き、その結果 A $\beta$  産生が低下して脳内 A $\beta$  沈着が抑制されると考えられた。(2)脳内脂質代謝に焦点を当てた研究から、新規 A $\beta$  結合蛋白質としてリポ蛋白質リパーゼを同定した。この酵素は、中性脂肪を代謝する酵素であり A $\beta$  と結合し、その取り込みを促進させることで、脳内 A $\beta$  の除去・分解に貢献していると考えられた。これは創薬の新たな標的になりうると考えられた(*J Biol Chem*, 286:6393-6401, 2011)。本研究に関連して特許出願1件を行った。(3) 一方、ApoE による HDL 産生には ApoE3>ApoE4 の違いがあることを明らかにした(*J Biol Chem*, 285:38382-38388, 2010)が、本年度は10000個の化合物ライブラリーを使用して HDL 産生を増加させる化合物を3種類同定した。ApoE-HDL が、血液脳関門(BBB)形成に重要な役割を果たすこと、その作用に ApoE アイソフォーム依存性があることを見出した(*J Biol Chem*, 286:17536-17542, 2011)。

脇田) 慢性的な血流低下は、加齢における脳の主要な変化であり、加齢による血流低下の認知症の病態への関与が注目されている。しかし、脳血流の低下とアルツハイマー病、タウオパチー、レビー小体型認知症との相互関係を説明する分子メカニズムについては、十分には解明されていない。本分担研究は、これらの疾患間の相互に関与する病態を解明することを目的とする。変性型認知症のモデルマウスに、長期間に及ぶ虚血負荷を加えて、虚血負荷の記憶機能への影響を行動学的解析で検討するとともに、発症関連分子について生化学的、病理学的解析を行った。Tau 遺伝子改変マウスに脳虚血負荷を加えたところ、記憶機能障害の発症が早まり、脳内リン酸化タウの増加を認めた。リン酸化タウの蓄積は神経細胞内及び軸索内に認められた。アルツハイマー病等の Tau 病変を生じる変性型認知症の発症には脳虚血が促進因子として作用し、神経細胞内及び軸索内のリン酸化タウの蓄積を促進している可能性が示された。加齢、脳虚血が Tau 病変の悪化因子となると考えられた。

鄭) アルツハイマー病(AD)病態を促進させる鍵分子であるアミロイド  $\beta$  蛋白(A $\beta$ )はアミロイド前駆体タンパク質(APP)から2つのプロテアーゼ( $\beta$  及び  $\gamma$  セクレターゼ)で順次切断されることにより産生され、細胞外に蓄積し、引き続き、神経原繊維変化を引き起こすことで神経細胞死や認知機能障害が起こると考えられている。従って、神経細胞内で APP の代謝機構を明らかにすることは AD の発症原因解明に重要である。最近、私たちはホメオティック因子 ATBF1(AT-motif binding factor1)を同定し、ATBF1 が AD 脳やアルツハイマー病モデルマウスの脳の神経細胞において顕著に発現が上昇していることを明らかにした。

本研究では APP 代謝及び A $\beta$  産生における ATBF1 の機能を分子・細胞・動物レベルで明らかにすることによって従来知られていなかった新たな AD の発症機構の解明を行った。

**滝川)** アルツハイマー病 (AD) で見られるトリプトファン代謝異常は神経傷害・脱落を起こし A $\beta$  産生能を有する反応性アストロサイトを動員することにより A $\beta$  の著増を伴うアミロイド代謝異常を惹起することを解明し、AD の新たな治療標的を提供することに成功した。

**鈴木)** 脳神経細胞で、APP と同じ代謝を受ける Alcadin(Alc)の切断産物を解析する事で、凝集性のために解析が難しい個体における A $\beta$  の質的および量的変化を生ずる原因を解明する。H21 年度中に 3 種類の Alc (Alc $\alpha$ , Alc $\beta$ , Alc $\gamma$ )の  $\alpha$  および  $\gamma$  セクレターゼによる切断サイトを決定し、代謝産物 p3-Alc のアミノ酸配列を決定した(J. Biol. Chem [2009] 284, 36024)。 $\gamma$  セクレターゼの触媒ユニットである PS 遺伝子の変異により、APP と同様に膜内切断の変化が起こる事を示し、生成するマイナー p3-Alc 分子種の配列を決定した。H22 年度に p3-Alc $\alpha$  に対する複数の抗体を作製し、患者 CSF における p3-Alc $\alpha$  を解析し、PS 遺伝子に変異が無い患者でマイナー p3-Alc $\alpha$  分子種が増加することを実証した(Ann. Neurol. [2011] 69,1026)。これは、孤発性 AD の発症原因として PS 遺伝子の変異に依存しない  $\gamma$  セクレターゼによる膜内切断の変化が考えられることを世界に先駆けて示す成果である。PS 遺伝子変異に依存しない基質の膜内切断変化が生じる仕組みを解明する事は、発症機構別のアルツハイマー病薬物療法を可能にする。

**高島)** 野生型ヒトタウ発現マウスの詳細な観察の結果、リン酸化タウの蓄積が嗅内野シナプスの消失とそれに伴う嗅内野/海馬の神経活動低下と場所学習障害が引き起こされることを明らかにした。P301L 変異タウ発現マウスの解析から変異タウ発現によって脳全体にサルコシル不溶性タウと神経細胞脱落が観察された。この 2 種類のマウスモデルにおいてヒトで観察されるようなガリアス銀染色溶性の典型的神経原線維変化は観察されていない。これらのことから、神経原線維変化が形成される前にリン酸化タウの蓄積によってシナプス消失が起こり、それに引き続き顆粒状凝集体が形成されるようになると神経脱落が引き起こされることが推測された。この結果から、顆粒状凝集タウまたはリン酸化タウがシナプス消失又は神経脱落のターゲットになると考えられた。タウに結合する化合物の中から顆粒状凝集体形成を阻止する化合物が見出された。この化合物を P301L 変異タウ発現マウスに経口投与するとサルコシル不溶安生タウの減少と神経細胞脱落が観察され、この化合物が認知症進行を抑制する可能性が考えられた。

**望月)** 高齢化社会になるにつれて社会問題となっている神経変性疾患のうち、認知症を伴う疾患の代表例としてアルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症が挙げられる。これら認知症の予防・治療方法の開発のためには、病因・病態の解明が不可欠である。本研究では、レビー小体型認知症について原因蛋白である  $\alpha$  シヌクレインに焦点を当て、他の病因蛋白であるタウ・A $\beta$  との病態発症への関連性を検討した

## 平成 22 年度について

**道川)** 脳内に存在するリポ蛋白は主に ApoE によって産生される HDL であり HDL-ApoE は A $\beta$  分解・除去に関与することが知られている。昨年度に、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 $\beta$  沈着の減少がみられることを発見したが、本年度は認知障害発症も予防されることを明らかにした (前臨床試験終了)。その分子機構として、脂肪酸摂取によって脳内膜脂質組成の変化が起き、その結果 A $\beta$  産生が低下して脳内 A $\beta$  沈着が抑制されると考えられた。また、体循環系で存在するリポ蛋白リパーゼが脳内にも存在することが知られているが、脳内での作用は不明であった。本年度の研究から、リポ蛋白リパーゼは新規 A $\beta$  結合蛋白質として働き、結合した A $\beta$  を細胞に取り込ませ、分解することを明らかにした。この酵素は、体循環系では、中性脂肪を代謝する酵素であるが、脳内では A $\beta$  と結合し、その取り込みを促進させることで、脳内 A $\beta$  の除去・分解に貢献していると考えられた。これは創薬の新たな標的になりうると考えられた(J Biol Chem,

286:6393-6401, 2011)。本研究に関連して特許出願 1 件を行った。HDL 産生を増加させることによって脳内 A $\beta$  を分解除去する戦略から、本年度は 10000 個の化合物ライブラリーを使用して HDL 産生を増加させる化合物を 3 種類同定した。一方、ApoE-HDL が、血液脳関門(BBB)形成に重要な役割を果たすこと、その作用に ApoE アイソフォーム依存性があることを見出した(*J Biol Chem*, 286:17536-17542, 2011)。

脇田) 平成 21 年度の研究成果より、Tau 遺伝子改変マウスに慢性的な脳虚血負荷を加えたところ、記憶機能障害の発症が早まる事が明らかとなった。平成 22 年度は、脳虚血負荷後の Tau 遺伝子改変マウスの脳の生化学的、病理学的解析を行った。脳虚血負荷を加えた Tau 遺伝子改変マウス脳では、リン酸化タウの増加を認め、リン酸化タウの蓄積は神経細胞内及び軸索内に認められた。Tau 病変には脳虚血が促進因子として作用し、神経細胞内及び軸索内のリン酸化タウの蓄積を促進している可能性が示された。

鄭) 前年度は APP 代謝および A $\beta$  産生における ATBF1 の機能解明のため実験を行った結果、細胞株に ATBF1 と APP を過剰発現させると ATBF1 が APP と結合し、APP を安定化させることにより A $\beta$ 40 および A $\beta$ 42 の産生が促進されることが分かった。H22 年度は ATBF1 分子上の APP 結合ドメインを決定することや APP の代謝・輸送における ATBF1 の機能解析を目的とする。

滝川) AD 脳で蓄積する QA の脳内投与で数倍に増加する A $\beta$  は反応性アストロサイトに因ることを免疫組織学的・生化学的に解明した。

鈴木) 孤発性 AD 患者 CSF 中の p3-Alc $\alpha$  が質的な変化を受けている事を、CSF から特異抗体で p3-Alc $\alpha$  を回収し、MALDI-TOF/MS で解析した。その結果、MCI および AD 患者で、主要分子種である p3-Alc $\alpha$ 35 に対するマイナー分子種 p3-Alc $\alpha$ 38 が増加していた(p3-Alc $\alpha$ 35 は A $\beta$ 40、p3-Alc $\alpha$ 38 は A $\beta$ 42 に相当する)。これは、PS 遺伝子変異が無い孤発性 AD 患者でも基質の膜内切断が変化している事を示し、一定数の AD 発症機構として  $\gamma$  セクレターゼによる切断機序の変化が考えられた。細胞、およびヒト型 ApoE 遺伝子発現マウスを用いて、PS 遺伝子の変異に依存しない膜内切断の変化が生じる仕組みを解析している。まず、 $\gamma$  切断に先立つ  $\epsilon$  切断サイトの決定を行った。また、質的变化に加えて量的変化を検出する目的で p3-Alc $\alpha$  全量を定量する sELISA 系を確立した。

高島)

P301L 変異タウ発現マウスの解析から変異タウ発現によって脳全体にサルコシル不溶性タウと神経細胞脱落が観察された。このマウスモデルにおいてヒトで観察されるようなガリアス銀染色溶性の典型的神経原線維変化は観察されていないことから、顆粒状凝集体が神経脱落を引き起こすことが示唆された。このマウスでは野生型タウマウスに比較しタウのリン酸化程度が低くシナプス消失は観察されていない。このことは、高リン酸化タウの蓄積がシナプス消失に関与することを支持する。

タウに結合する化合物のスクリーニングからタウ顆粒状凝集を抑制する化合物が見出された。P301L 変異タウ発現マウスに経口投与するとサルコシル不溶安生タウの減少と神経細胞脱落が観察された。

望月)

$\alpha$  シヌクレインが脳内でプリオン蛋白質の様に神経細胞間を伝播する可能性が示唆されている。このことは脳内に蓄積した  $\alpha$  シヌクレインが神経幹細胞に対しても作用し、神経再生に影響を与える可能性を示している。我々は培養神経幹細胞、及びマウス脳室下帯から嗅球へと遊走する神経幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて  $\alpha$  シヌクレインを導入し、細胞周期、遊走能に対する影響を調べた。

## 2年間全体について

主任研究者

道川 誠 国立長寿医療研究センター・アルツハイマー病研究部 部長

分担研究者

道川 誠 国立長寿医療研究センター・アルツハイマー病研究部 部長

脇田英明 国立長寿医療研究センター・加齢健康脳科学研究部・病態制御研究室 室長

鄭 且均 国立長寿医療研究センター・アルツハイマー病研究部 室長

滝川 修 国立長寿医療研究センター・ラジオアイソトープ管理室 室長

鈴木利治 北海道大学大学院薬学研究院・神経科学 教授

高島明彦 理化学研究所脳科学総合研究センター神経生物学 チームリーダー

望月秀樹 北里大学医学部神経内科学講座 教授

研究期間 平成 21 年 6 月 26 日～平成 23 年 3 月 31 日

### A. 研究目的

研究目的：全体目的) 超高齢社会に突入した我が国では、高齢で発症率が増加する代表的な認知症疾患であるアルツハイマー病の予防・治療法開発が急務となっている。本研究は、アルツハイマー病発症機構を説明する仮説である「アミロイドカスケード」における複数の標的を攻略することで、真に有効なアルツハイマー病の予防・治療薬を開発することを目的とする。複数の標的とは、(1) A $\beta$  産生機構の解明と産生調節薬の開発、(2) A $\beta$  分解促進薬の開発、(3) A $\beta$  除去を目的とする A $\beta$  抗体療法の開発、(4) A $\beta$  分解・除去とコレステロール代謝恒常性維持を目的とした HDL 療法の開発である。

道川) (1) HDL の産生増加を促進する薬剤探索を通じた治療薬開発、(2) 脂肪酸の経口摂取による A $\beta$  沈着、認知機能障害予防の検討を通じた予防法確立、(3) 慢性脳虚血が及ぼす脳内 A $\beta$  分解・除去機構に関する研究、(4) 新たに発見した A $\beta$  結合蛋白の機能解析 (A $\beta$  分解除去機能) を行い、治療標的として確立すること。

脇田) 慢性的な血流低下は、脳の加齢変化の主要な特徴であり、加齢による血流低下の認知症の病態への関与が注目されている。臨床的にもアルツハイマー病と血管性認知症の合併例は多く、高血圧症、糖尿病や ApoE は両疾患に共通した発症関与因子である。しかし、脳血流の低下とアルツハイマー病、タウオパチー、レビー小体型認知症との相互関連を説明するメカニズムについては、十分には解明されていない。本分担研究では、これらの疾患間の相互に関与する病態を解明することを目的とする。

鄭) 本研究では APP 代謝及び A $\beta$  産生における ATBF1 の機能を分子・細胞・動物レベルで明らかにすることによって従来知られていなかった新たな AD の発症機構の解明を目的とする。

滝川) アルツハイマー病 (AD) におけるトリプトファン代謝異常—特に海馬におけるトリプトファン代謝酵素 IDO 誘導と神経毒 QA 蓄積—のアミロイド代謝に与える影響を解明し、AD の予防・診断・治療法の開発に役立てることを目的とする。

鈴木) 孤発性アルツハイマー病 (SAD) の発症機構は、おそらく多様であり詳細は未解明である。患者数の多い SAD を治療するためには発症機構を明らかにして、発症機構別の薬物療法を効果的に実行する必要がある。一般的に SAD は家族性アルツハイマー病 (FAD) と同様に、A $\beta$  の質的および量的な変化が初発原因と考えられているが、基質である APP および  $\gamma$  セクレターゼの触媒ユニットである PS 遺伝子の変異に依存しない Ab の質的・量的変化がどのように起こるのかは明らかにされていない。また、A $\beta$  は凝集性に富むため、実際の患者において、このような A $\beta$  の量的および質的变化が生じているのかも正確には把握されていない。Alcadein (Alc) は独立した遺伝子がコードする 3 種類のファミリータンパク

質 Alc (Alc $\alpha$ , Alc $\beta$ , Alc $\gamma$ )であり、APP と発現、機能、代謝制御が相同相似である。APP の  $\alpha$  および  $\gamma$  セクレターゼの切断を受け p3-Alc を生成する。p3-Alc は CSF 中で安定であり凝集性を示さないため  $\gamma$  セクレターゼの機能変化を検出するよいサロゲートマーカーとなる。本研究では、p3-Alc の正確な切断サイトとアミノ酸配列を決定し、特異抗体を作製する事で、患者 CSF 中の p3-Alc の質的・量的変化を解析する。p3-Alc の質的 ( $\gamma$  切断サイトの変化) および量的 (CSF 中の絶対量変化) を解析する事で、患者における  $\gamma$  セクレターゼの機能変化を実証し、機能変化を起こす原因を解析する事で、SAD の発症原因の解明に取り組む。

**高島)** アルツハイマー病を含むタウオパチーにおけるタウを介した神経変性機構を明らかにし、神経変性阻止のためのターゲット分子の設定と化合物のスクリーニングを行なう。  
**望月)** 代表的な認知症のひとつであるレビー小体型認知症について、病因・病態の解明を行うことを目的とする。アルツハイマー病病変とレビー小体病病理の共存が指摘されていることより、これら両者の関連を明らかにする。レビー小体病の原因分子である  $\alpha$  シヌクレインの神経細胞障害機序や凝集過程、およびアルツハイマー病病因蛋白 A $\beta$  との相互作用の詳細をウイルスベクター等を用いた系により、マウス・サルにおいて解析した。

## B. 研究方法

### 2年間全体について

**道川)** 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した。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、病理学的に解析した。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した。

**脇田)** アルツハイマー病、タウオパチーのモデルマウスに、長期間に及ぶ軽度の虚血負荷を加える。行動学的解析にて、虚血負荷の記憶機能への影響を調べ、発症因子や神経細胞死関連分子について、生化学的、病理学的解析を行なった。

**鄭 )** 1) HEK293T 細胞や SH-SY5Y 細胞に全長 ATBF1 または ATBF1 分子を部位別に 3 種類のドメインの強制発現ベクターを作成し、APP と共に過剰発現した後、①分泌された A $\beta$  量を ELISA 法で、②ATBF1 と APP の結合を免疫沈降法で、③ATBF1 及び APP の局在を蛍光免疫染色で調べた。

2) HEK293T-APP (APP が安定に発現している細胞) 細胞に ATBF1-siRNA を用いて ATBF1 をノックダウンした後、分泌された A $\beta$  量を ELISA 法で調べた。

3) AD 脳を用いて ATBF1 と APP の局在を蛍光免疫染色で調べた。

**滝川)** マウス脳海馬に神経毒 QA を麻酔下でマイクロインジェクションし、経時的な海馬の神経細胞傷害と海馬内の A $\beta$ 40 及び A $\beta$ 42 量の変化を解析した。また、A $\beta$  変動を惹起する主要脳細胞 (神経細胞、ミクログリアあるいはアストロサイト) の同定を免疫組織学的・生化学的に行なった。

**鈴木)** Alcadin (Alc; Alc $\alpha$ , Alc $\beta$ , Alc $\gamma$ ) をそれぞれ細胞に発現させ、抗体を用いた免疫沈降により培養液に分泌された p3-Alc の切断サイトおよびアミノ酸配列を MALDI-TOF/MS を用いて決定する。膜内切断が APP 同様に PS1 遺伝子変異によって変化することを示すために、FAD 変異を持つ PS1 を安定的に発現する細胞に Alc を発現させ、生じるマイナー p3-Alc 分子種の同定を行う。APP でも同様の解析を行い、PS 変異による切断変化の感受性の相違を Alc と比較する。AD、MCI および同年齢健常人の脳脊髄液 (CSF) より特異抗体を用いて p3-Alc を回収し、MALDI-TOF/MS で p3-Alc 分子種を同定、アミノ酸配列を確認する。合成ペプチドをスタンダードとして、CSF 中の主要およびマイナー分子種の存在比を求め、膜内切断変化による p3-Alc の質的变化を解析する。また、二種類の抗体を用いた sELISA

法を組み立て、量的変化を解析する。PS 遺伝子変異に依存しない A $\beta$  の膜内切断が起こる仕組みの解明を、細胞及びヒト型 ApoE 発現マウスを用いておこなう。

高島) 野生型ヒトタウ、または P301L 変異タウを発現するマウスを用い、行動学、組織学、生化学的、および Mn-enhanced MRI 法を用いて検討を行った。

望月) これまでの研究成果を基盤に、細胞レベルおよび動物モデルでの解析を行う。また、サルを用いた解析を組み合わせた研究を行い、終了時には、新たな予防・治療法開発の提案ができるように計画する。

- 1)  $\alpha$ シヌクレイン蛋白の凝集過程を動的光散乱、中性子散乱により解析する。
- 2) 培養細胞において $\alpha$ シヌクレイン・タウを過剰発現させ、A $\beta$ を作用させる。細胞毒性の変化、その分子機構について検討する。
- 3) 脳内にA $\beta$ を蓄積するアルツハイマー病モデルマウスにおいて、ウイルスベクターにより $\alpha$ シヌクレインを発現させ、病変の変化について検討を行う。 $\alpha$ シヌクレインの脳内病変の伝播について、タウ・A $\beta$ との関連を含め、解析する。
- 4) 若齢、および老齢サルにおいてウイルスベクターによる $\alpha$ シヌクレインモデルを作成する。 $\alpha$ シヌクレインの脳内病変の伝播について加齢との関連性を解析する。

## 平成22年度について

道川) 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した。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、病理学的に解析した。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した。

脇田) 平成21年度の研究成果より、Tau 遺伝子改変マウスに慢性的な脳虚血負荷を加えたところ、記憶機能障害の発症が早まる事が明らかとなった。平成22年度は、8週間に及ぶ一側総頸動脈閉塞による脳虚血負荷後の Tau 遺伝子改変マウスの脳の生化学的、病理学的解析を行った。

鄭 ) 1) HEK293T-APP (APP が安定に発現している細胞) 細胞に ATBF1-siRNA を用いて ATBF1 をノックダウンした後、分泌された A $\beta$  量を ELISA 法で調べた。

2) ATBF1 分子を部位別に3種類のドメインの強制発現ベクター(HA-tag 付き)を作成し、HEK293T 細胞に APP と共に過剰発現した後、①分泌された A $\beta$  量を ELISA 法で、②3種類の ATBF1 ドメインと APP の結合を免疫沈降法で、③3種類の ATBF1 ドメイン及び APP の局在を蛍光免疫染色で調べた。

3) AD 脳を用いて ATBF1 と APP の局在を蛍光免疫染色で調べた。

滝川) 平成21年度に神経毒 QA の海馬内投与により神経細胞の傷害・脱落に伴い、顕著な A $\beta$ 40 及び A $\beta$ 42 量の増加に基づき、平成22年度はその増加をもたらす脳細胞の同定を免疫組織学的・生化学的に行った。

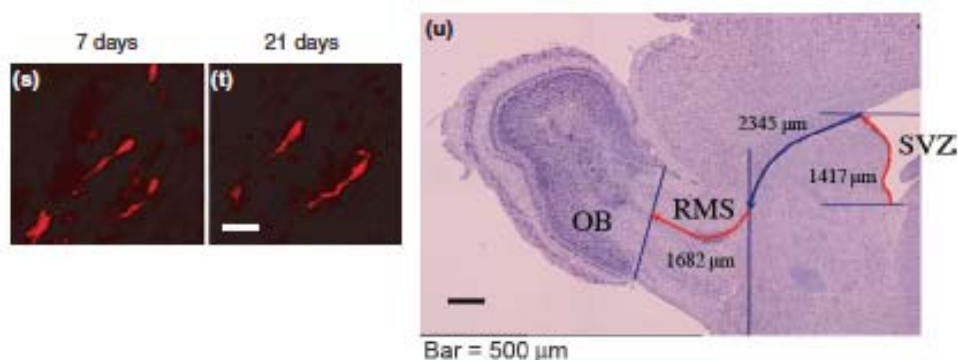
鈴木) 細胞を用いて明らかにした p3-Alc のアミノ酸配列情報を基に、複数の抗体を作製する。ヒト CSF 中の p3-Alc $\alpha$  および p3-Alc $\beta$  をそれぞれ特異抗体を用いて免疫沈降法で回収し、MALDI-TOF/MS を用いて p3-Alc $\alpha$  および p3-Alc $\beta$  の主要およびマイナー分子種のアミノ酸配列を決定する。マイナー分子種に関しては、 $\gamma$ セクレターゼによる膜内切断が変化した産物であることを同定し、PS 遺伝子に変異がない SAD 患者における膜内  $\gamma$  切断の変化を実証する。二種類の抗体を組み合わせ p3-Alc $\alpha$  を定量する sELISA 法を作製し、量的変化に関する解析を行う。PS 遺伝子変異に依存しない A $\beta$  の膜内切断が起こる仕組みの解明を、A $\beta$  発現細胞及びヒト型 ApoE 発現マウス(Knock-in mice)を準備する。マウスに関しては、2年間 back-cross を行い、現在ホモ KI マウスの作製を行っている。

高島) P301L 変異タウを発現するマウスを用い、行動学、組織学、生化学的、および

Mn-enhanced MRI 法を用いて検討を行った。

化合物スクリーニングは理研化合物ライブラリー 66,000 からタウ結合化合物をスクリーニングしその中から、試験管内タウ凝集システムで顆粒状凝集形成を阻害する化合物を選択した。細胞でのスクリーニングには P301L を発現する N2a 細胞を用いた。

望月) レトロウイルスベクターを用いて培養神経幹細胞に *in vitro* で、及びマウス脳室下帯から嗅球へと遊走する神経幹細胞に *in vivo* で  $\alpha$  シヌクレインを導入し (下図)、神経幹細胞への影響を調べた。



### (倫理面への配慮)

#### 2年間全体について

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。

#### 平成22年度について

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。

## C. 研究結果

#### 2年間全体について

道川: 1) ABCA1 のプロモーター活性を指標としたスクリーニング系を立ち上げ、10,000種類の化合物ライブラリーならびに 118種の天然化合物を用いてスクリーニングした。一

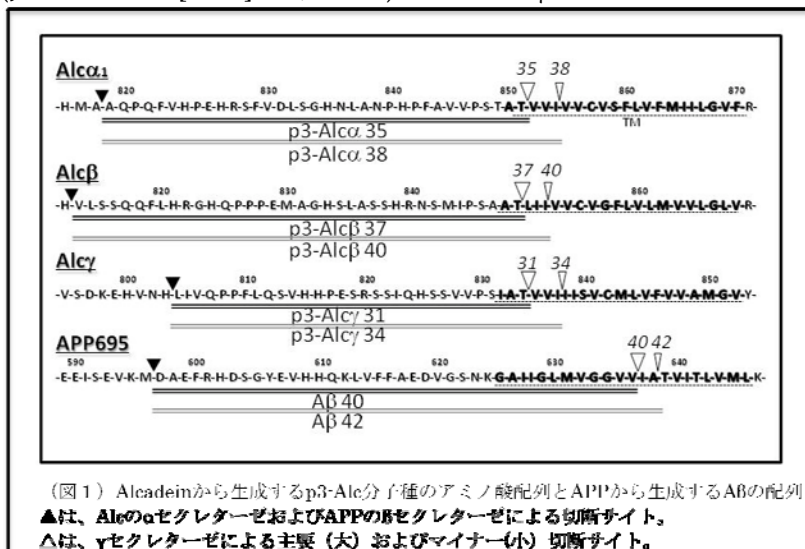
次、二次スクリーニングによって ABCA1 蛋白発現を増加させたものを 3 種類を同定した。2) アラキドン酸含有食餌の経口摂取によって、マウスモデルの脳内 A $\beta$  沈着減少と認知障害発症予防が認められた（前臨床試験終了）。その分子機構として、脂肪酸摂取によって脳内脂質組成の変化が起き、その結果 A $\beta$  産生が低下して脳内 A $\beta$  沈着が抑制されると考えられた。3) 加齢に伴って脳の慢性虚血が出現すると考えられるが、本研究班員との共同研究によって、脳梗塞は起こさないが脳血流が慢性的に低下する慢性脳虚血マウスを作成し、30-60 日後の脳を解析した。解析の結果、脳における ACE 発現量を低下させることが明らかになった。4) 脂質代謝に焦点を当てた研究から、新規 A $\beta$  結合分子（リポ蛋白リパーゼ）を発見した。脳内にはリポ蛋白リパーゼが存在するが、その役割は不明であった。特に A $\beta$  代謝との関連で解析を進めたところ、この酵素は A $\beta$  と結合し、その取り込みを促進させることを見いだした。細胞内に取り込まれた A $\beta$  はその後ライソソーム系で分解されることを確認した。本研究に関連して特許出願 1 件を行った。

脇田) 認知機能障害を発症する前の 6 か月齢の Tau 遺伝子改変マウスに慢性的な脳虚血負荷を加えたところ、脳虚血を負荷しない Tau 遺伝子改変マウス（偽手術群）と比較しての記憶機能障害の発症が早まる事が新規物品認識試験より明らかとなった。さらに、脳虚血負荷後の Tau 遺伝子改変マウスの脳の生化学的、病理学的解析では、偽手術群と比較して、リン酸化 Tau の増加を認め、リン酸化 Tau の蓄積が神経細胞内及び軸索内に認められることが明らかとなった。

鄭) AD 脳や Tg2576 マウス脳の神経細胞の細胞質で ATBF1 と APP は共局在し、ATBF1 量は増大していた。細胞株に ATBF1 と APP を過剰発現させると、893-3288 ドメインを持つ ATBF1 と APP の細胞質ドメインが細胞質で結合することで、A $\beta$ 40 および A $\beta$ 42 の産生が促進された。また、細胞に導入された ATBF1 は核に局在するが、APP を高発現させると ATBF1 は核に行かずに細胞質に留まった。また、APP が安定に発現している細胞 (HEK293T-APP) に ATBF1 をノックダウンさせると A $\beta$ 40 および A $\beta$ 42 の産生が減少した。

滝川) アルツハイマー病 (AD) で見られるトリプトファン代謝異常は神経傷害・脱落を起こし A $\beta$  産生能を有する反応性アストロサイトを動員することにより A $\beta$  の著増を伴うアミロイド代謝異常を惹起することを解明した。

鈴木) Alcadin (Alc) は、APP と相同・相似の機能、代謝制御、局在を示す神経に特徴的に発現する I 型膜タンパク質である。H21 年度中に 3 種類の Alc (Alc $\alpha$ , Alc $\beta$ , Alc $\gamma$ ) の  $\alpha$  および  $\gamma$  セクレターゼによる切断サイトを決定し、代謝産物 p3-Alc のアミノ酸配列を決定した (J. Biol. Chem [2009] 284, 36024) 【図 1】。 $\gamma$  セクレターゼの触媒ユニットである PS 遺伝子





の変異により、APP と同様に膜内切断の変化が起こる事を示し、生成するマイナーp3-Alc 分子種の配列を決定した。変異による切断の変化は一樣ではなく、APP で弱い変化を示す変異も Alc では強い表現型として現れる変異もあった。γセクレターゼの変化が Alc の切断に現れ、その切断産物 p3-Alc は、生体ないで安定であること、γセクレターゼの機能変化を良く反映する基質であることが判明した。

H22年度に p3-Alcα に対する複数の抗体を作製し、患者 CSF における p3-Alcα を解析し、PS 遺伝子に変異が無い患者でマイナーp3-Alcα 分子種が増加することを実証した(Ann. Neurol. [2011] 69,1026)。これは、孤発性 AD の発症原因として PS 遺伝子の変異に依存しないγセクレターゼによる膜内切断の変化が考えられることを世界に先駆けて示す成果となった。PS 遺伝子変異に依存しない Alc の膜内切断が起こる仕組みの解明を、Alc 発現細胞及びヒト型 ApoE 発現マウスを用いて進めている。細胞を用いた予備的な解析から脂質代謝変化及び膜内脂質組成の変化が Alc の膜内切断に影響する可能性が明らかになりつつある。

高島) 野生型ヒトタウ発現マウスは24ヶ月令まで飼育し解析を行った。飼育期間中神経原線維変化、神経脱落、サルコシル不溶性タウの出現は観察されなかった。モリス水迷路を用いた行動実験では若齢期において野生マウスと差は見出されなかったが、20ヶ月以降では学習障害を引き起こすことが示された。Mn-enhanced MRI を用いて学習記憶時の脳活動を検討した結果、嗅内野/海馬で活動低下が認められた。嗅内野海馬におけるタウ動態を調べた所、過剰にリン酸化されたタウが嗅内野に蓄積していることが見出された。PSD95 免疫染色では過剰リン酸化タウが蓄積している嗅内野2層の神経細胞で染色性の低下が見出された。これはシナプス消失が引き起こされていることを示している。このことはゴルジ染色で確認された。

P301L タウ発現マウスは24ヶ月令まで飼育し解析を行った。このマウスのタウの発現は野生型ヒトタウ発現マウスとほぼ同程度のマウスラインを選んで解析した。24ヶ月令までの間、神経原線維変化の出現は個体間でまれに観察は出来るが全てのマウスで出現する訳ではなかった。一方、サルコシル不溶性タウはすべての P301L タウ発現マウスで観察された。タウのリン酸化程度を P301L と野生型ヒトタウで比較すると、P301L タウは野生型タウに比較してリン酸化程度は低かった。これは、P301L 変異により低いリン酸化程度でもタウ凝集が促進されるからであると考えられた。脳各部位で神経細胞数を数えると神経細胞数が30-10%有意に減少していることが示された。理研化合物バンク 6600 から化合物マイクロアレイを作製し、それらをリコンビナントヒトタウ溶液とインキュベート後、抗タウ抗体によって陽性の化合物を得た。その中から再現性が良く、SPR によって親和性の高い化合物約100種類が得られた。これらの化合物を P301L 変異タウを安定に発現する N2a 細胞株に投与し SDS 不溶性タウの形成阻害効果を検討した所、100nM 以下で SDS 不溶性タウ形成阻害が観察される化合物が得られた。この化合物 P301L タウ発現マウスに経口投与した所、不溶性タウ形成が阻害され神経細胞脱落が抑制された。

望月) 本研究では、レビー小体型認知症について原因蛋白であるαシヌクレインに焦点を当て、他の病因蛋白であるタウ・Aβ との病態発症への関連性を検討した。特に我々の研究室で長年駆使してきた各種のウイルスベクターを用いて vivo での検討を行いαシヌクレインと他の変性に関与する蛋白との相関について検討した。タウとαシヌクレインの相互関連については、現在ウイルスベクターを用いて検討中である。

## 平成22年度について

道川:1) ABCA1 のプロモーター活性を指標としたスクリーニング系を立ち上げ、10,000種類の化合物ライブラリーならびに118種の天然化合物を用いてスクリーニングした。一次、二次スクリーニングによって ABCA1 蛋白発現を増加させたものを3種類を同定した。今後、これらの候補化合物の構造機能解析を行い、リード化合物を決定する。またモデル動物へ

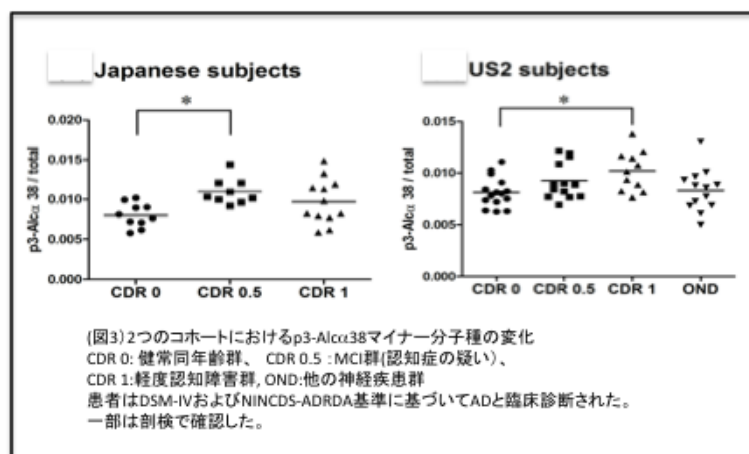
の投与によるアルツハイマー病病理への作用や認知機能障害の改善効果を検証し、臨床試験へ向けたデータの集積を行う。2)アラキドン酸含有食餌の経口摂取によって、マウスモデルの脳内 A $\beta$  沈着減少と認知障害発症予防が認められた(前臨床試験終了)。その分子機構として、脂肪酸摂取によって脳内脂質組成の変化が起き、その結果 A $\beta$  産生が低下して脳内 A $\beta$  沈着が抑制されると考えられた。今後は、臨床応用に向け、長期縦断疫研究との共同研究を行い、ヒトにおける認知症予防効果を検証する。3) 脳内脂質代謝に焦点を当てた研究から、新規 A $\beta$  結合分子(リーパーゼ)を発見した。この酵素は A $\beta$  と結合し、その取り込みを促進させることで、脳内 A $\beta$  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出願 1 件を行った。4) ApoE4 ノックインマウスでは ApoE3 ノックインマウスに比べて BBB のバリアー機能が低下していた。(ii) ApoE4 発現アストロサイトをを用いた系は ApoE3 発現アストロサイトをを用いた系に比べて BBB のバリアー機能が低下しており、tight junction 形成に関与する分子のリン酸化の程度に違いがあった。これらの違いは、アストロサイトから分泌される ApoE-HDL に起因すると考えられた。

脇田) 記憶機能障害の発症が促進される脳虚血負荷を加えた Tau 遺伝子改変マウスの脳の生化学的、病理学的解析では、偽手術群と比較して、リン酸化 Tau の増加を認め、リン酸化 Tau の蓄積が神経細胞内及び軸索内に認められることが明らかとなった。

鄭) APP が安定に発現している細胞(HEK293T-APP)に ATBF1 をノックダウンさせると A $\beta$ 40 および A $\beta$ 42 の産生が減少した。3 種類の ATBF1 ドメインの強制発現ベクター(① aa 1-892、② aa 893-3288、③ aa 3289-3703)を作成し、HEK293T 細胞に APP と共に過剰発現させると、893-3288 ドメインを持つ ATBF1(ATF1 893-3288)のみが APP と結合し、A $\beta$ 40 および A $\beta$ 42 の産生を促進した。AD 脳の神経細胞の細胞質で ATBF1 と APP は共局在していた。

滝川) 平成 21 年度に神経毒 QA の海馬内投与により神経細胞の傷害・脱落に伴い、顕著な A $\beta$ 40 及び A $\beta$ 42 量の増加に基づき、平成 22 年度はその増加をもたらす細胞が反応性アストロサイトであることを免疫組織学的・生化学的に同定した。反応性アストロサイトによる A $\beta$  産生を in vitro の培養実験で確認した。

鈴木) H22 年度に p3-Alc $\alpha$  に対する複数の抗体を作製し、患者 CSF における p3-Alc $\alpha$  を解析し、PS 遺伝子に変異が無い患者でマイナー p3-Alc $\alpha$  分子種が増加することを実証した【図 3】。図 3 に示したのは、患者 CSF 中の p3-Alc $\alpha$  の分子種の変化である。CSF 中では p3-Alc $\alpha$ 35 が主要分子種であるが、解析した 3 つのコホートのうち、2 つのコホートで MCI (CDR 0.5) および軽度認知障害(CDR 1)患者群でマイナー分子種である p3-Alc $\alpha$ 38 が増加した。これは、孤発性 AD の発症原因として PS 遺伝子の変異に依存しない  $\gamma$  セクレターゼによる膜内切断の変化が考えられることを世界に先駆けて示す成果となった。PS 遺伝子変異に依存しない Alc の膜内切断が起こる仕組みの解明を、Alc 発現細胞及びヒト型 ApoE 発現マウスを用いて進めている。細胞を用いた予備的な解析から脂質代謝変化及び膜内脂質組成の変化が Alc の膜内切断に影響する可能性が明らかになりつつある。Alc の  $\gamma$  切断の



分子機構を理解する上で必要な  $\epsilon$  切断サイト ( $\gamma$  切断に先立って切断される) の同定を行った(未発表)。

また、p3-Alc $\alpha$  の全量を定量する sELISA 系を確立し、CSF 中の p3-Alc 量を測定した。CSF 中では、p3-Alc $\alpha$  は、A $\beta$ 40 量に匹敵する数千 pg/mL で存在し、1 コホートの解析ではあるが、AD 患者では増加を示した。現在、複数コホートを用いた量的変化の解析に取り組んでいる。

高島) P301L 変異タウ発現マウスの解析から変異タウ発現によって脳全体にサルコシル不溶性タウと神経細胞脱落が観察された。このマウスモデルにおいてヒトで観察されるようなガリアス銀染色溶性の典型的神経原線維変化は観察されていないことから、顆粒状凝集体が神経脱落を引き起こすことが示唆された。このマウスでは野生型タウマウスに比較しタウのリン酸化程度が低くシナプス消失は観察されていない。このことは、高リン酸化タウの蓄積がシナプス消失に関与することを支持する。

タウに結合する化合物のスクリーニングからタウ顆粒状凝集を抑制する化合物が見出された。P301L 変異タウ発現マウスに経口投与するとサルコシル不溶安生タウの減少と神経細胞脱落が観察された。

望月) 培養神経幹細胞に  $\alpha$  シヌクレインを過剰発現させる事により、細胞周期が停止し、GFAP 陽性のアストロサイト様細胞への分化が確認出来た。また、マウス脳質下帯に低位脳手術法によりレトロウイルスを導入して神経幹細胞に  $\alpha$  シヌクレインを過剰発現させたところ、嗅球への遊走能が低下することが分かった。

#### D. 考察と結論

道川：(1) HDL 産生を増加させる候補化合物を最終的に3種類にまで絞って同定した。

(2) アラキドン酸を豊富に含む食事やサプリメント補給によって AD 病理発現、認知障害の発症を予防できる可能性がある(前臨床試験終了)。(3) 新規 A $\beta$  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。全体的にみて、ほぼ予想通り研究計画を達成した。(4) ApoE-HDL は血液脳関門形成に重要な役割を担うこと、その作用に ApoE3>ApoE4 の違いがあることを明らかにした。

脇田) 認知機能障害を発症する前の6か月齢の Tau 遺伝子改変マウスに慢性的な脳虚血負荷を加えたところ、脳虚血を負荷しない Tau 遺伝子改変マウス(偽手術群)と比較しての記憶機能障害の発症が早まる事が新規物品認識試験より明らかとなり、生化学的、病理学的解析にて、脳虚血負荷 Tau 遺伝子改変マウス脳ではリン酸化 Tau の増加を認め、神経細胞内及び軸索内にリン酸化 Tau の蓄積が認められ、慢性的な脳虚血負荷は Tau 遺伝子改変マウス脳の Tau のリン酸化を促進し、記憶機能障害を促進させると考えられた。モデル動物の解析より、アルツハイマー病等の変性型認知症の Tau 病変には脳虚血が Tau のリン酸化を促進し、神経細胞内及び軸索内のリン酸化 Tau の蓄積を促進している可能性が示された。加齢、脳虚血が Tau 病変の悪化因子となると考えられた。

鄭) APP と ATBF1 を高発現させると、核タンパク質である ATBF1 は APP と結合することにより核に移行せずに細胞質に留まり、APP を安定化させることで A $\beta$  産生を促進すると考えられた。AD 脳や Tg2576 マウス脳では ATBF1 発現が上昇していることから、これによって APP は安定化され、A $\beta$  の産生が促進されていると考えられ、ATBF1 は AD 治療法の標的分子になり得ると考えられた。

滝川) 従来、老人斑蓄積に至る APP 代謝異常は主として神経細胞よるものとされて来たが、これを支持する科学的根拠は十分ではない。今回の研究により反応性アストロサイトによる APP 代謝異常もその一因となり得ること解明した。また、老人斑周囲に多数の反応性アストロサイトの集積が見られるヒト AD 脳の病理学的所見も本結論と何ら対立せず、むしろ積極的に支持する。このように本研究成果はアミロイド仮説に基づく AD 治療戦略を立

てる上で重要な知見を提供する。即ち、反応性アストロサイトの誘導抑制薬、QA 産生を抑制するトリプトファン代謝酵素 (IDO) 阻害剤、反応性アストロサイトに発現する  $\beta$  及び  $\gamma$  セクレターゼの選択的阻害剤が AD 予防薬あるいは治療薬として期待される。

鈴木) アルツハイマー病の発症に関わる  $A\beta$  の前駆体 APP 以外の基質が、膜内切断の変化を受けるかどうかを最初に解析した。その結果、3 種類の Alcadin(Alc)は、APP と同様に  $\gamma$  セクレターゼによる膜内切断が PS 遺伝子変異によって変化することが明らかになった。変化のレベルは一様ではなく、APP に強く変化が現れる PS 変異、 $Alc\alpha$  もしくは  $Alc\beta$  もしくは  $Alc\gamma$  に強く表れる変異など様々であった。Alc の切断変化は APP に切断変化として現れていなくても  $\gamma$  セクレターゼの機能変化を示す指標となることが示唆された。

Alc の切断変化を反映して生成する p3-Alc のマイナー分子種は、 $A\beta$  のマイナー分子種  $A\beta 42$  と異なり、凝集性に乏しく代謝的に安定であるため、CSF および血中の  $\gamma$  セクレターゼの機能変化を現す良いサロゲートマーカーとなると期待出来た。そこで、H22 年度に 3 つのコホートの CSF サンプルの解析を行った。孤発性 AD もしくは MCI 患者の CSF 中の p3-Alc 分子種を解析したところ、2 つのコホートで健常人と比較して有意に p3-Alc のマイナー分子種の割合が増加していた。これは、PS 遺伝子に変異を持たない SAD 患者の一定割合は、 $\gamma$  セクレターゼの切断変化によって発症している可能性を示唆する初めての成果である。切断の変化は  $\gamma$  セクレターゼ自体の変化によるのか、環境による変化かは明らかになっていないが、細胞を用いた予備的な解析から、膜内脂質組成の変化が  $\gamma$  セクレターゼの切断変化を引き起こしている可能性が考えられ、現在解析を進めている。さらに個体における  $\gamma$  切断変化を実証する目的で、主任研究者から供与されたヒト型 ApoE4 および ApoE3 遺伝子ノックインマウス(KI-mice)の back-cross を 2 年間行い、ホモ KI 遺伝子型の作製を行っており利用出来る段階にある。

また、 $\gamma$  セクレターゼの機能変化は、基質切断の質的变化の他に量的な変化として現れる可能性が考えられた。Alc 代謝産物 p3-Alc を MALDI-TOF/MS で解析する方法では、正確な量的変化を把握しにくいと、二種類の抗体を組み合わせた sELISA 法の開発を行った、用いた抗体がポリクローナル抗体であったため、分子種を特定した選択的な定量は出来なかったが、p3-Alc に関しては全体量を定量する事が可能となった(論文投稿中)。この方法を用いて CSF 中の p3-Alc 総量を解析したところ、1 コホートであるが、AD 患者では健常人と比較して高い値を有意に示す事が明らかになり、複数コホートを用いた確認実験を予定している。さらに血中の p3-Alc を定量する事も可能となった。血中 p3-Alc 量は CSF の 1/20 程度であるが、コホート解析を予定している。

高島) 試験管内タウ凝集試験の詳細な検討からタウは細胞質中で会合して可溶性の重合体(オリゴマー)を形成する。この重合体が約 40 分子で  $\beta$  シート構造を持つようになると不溶性となり溶液中で顆粒状構造体を形成する。この顆粒状構造体濃度が増大すると顆粒状構造体同士の会合が起こり線維となることが判っている。今回のタウマウスの解析から可溶性リン酸化タウの蓄積はシナプス障害を引き起こすことが判明した。また、不溶性タウの蓄積は観られるが神経原線維変化は引き起こさない P301L タウ発現マウスではタウ顆粒状凝集体が形成され、それが神経脱落を引き起こしていると考えられた。神経脱落を阻止することを考えた場合この顆粒状タウ凝集体量を減少させることをターゲットにした化合物を選択する必要がある。今回の化合物スクリーニングではこの条件を満たす化合物が見出された。

望月) 認知症のなかで、重要な疾患であるレビー小体型認知症の主要構成成分である  $\alpha$  シヌクレインの細胞内及び細胞外での移動及び凝集過程についてウイルスベクターを用いて、細胞レベルおよび動物モデルでの解析を行った。まず培養細胞において  $\alpha$  シヌクレイン・タウを過剰発現させ、 $A\beta$  を作用させる。細胞毒性の変化、その分子機構について検討中である。さらに脳内に  $A\beta$  を蓄積するアルツハイマー病モデルマウスにおいて、ウイルス

ベクターにより  $\alpha$  シヌクレインを発現させ、病変の変化について検討を行った。相互作用については、細胞死の増強に加え、グリア細胞の活性化制御など *in vivo* でも確認できている。若齢、および老齢サルにおいてウイルスベクターによる  $\alpha$  シヌクレインモデルを京都大学高田先生のグループと作成した。 $\alpha$  シヌクレインの脳内病変の伝播について加齢との関連性に関し解析を進めている。 $\alpha$  シヌクレインは神経幹細胞に影響を及ぼし、神経細胞への分化能を失わせる可能性がある。脳内に蓄積した  $\alpha$  シヌクレインは、神経幹細胞へと伝播した際、神経再生に悪影響を与える事が考えられる。パーキンソン病などに見られる嗅覚障害の一因となっている可能性がある。

## E. 健康危険情報

なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 平成 21 年度

道川)

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- $\beta$  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 $\beta$ 42-to-A $\beta$ 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- $\beta$  can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3.

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

6) Minagawa H, 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.

脇田)

1) E-selectin targeting to visualize tumors in vivo. Hirai M, Hiramatsu Y, Iwashita S, Otani T, Chen L, Li YG, Okada M, Oie K, Igarashi K, Wakita H, Seno M. **Contrast Media & Molecular Imaging** 5: 70-77, 2010

2) 脳内炎症と虚血性白質病変

脇田英明

医学のあゆみ、最新・脳血管疾患 Update-研究と臨床の最前線 231: 373-376, 2009

3) 血管性認知症 基礎病理

脇田英明

神経内科 特別増刊号 認知症診療マニュアル 72 Suppl. 6: 317-320, 2010

4) miRNA による E-selectin の抑制

吉崎嘉一、脇田英明、大隅典子、高橋慶吉

炎症と免疫 18 (2): 130-134, 2010

鄭 )

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)

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

5) 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) 46 : 241-246、2010

鈴木)

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. (2009) Amyloid-dependent triosephosphate isomerase nitrotyrosination induces glycation and tau fibrillation.

*Brain* 132, 1335-1345.

2) Sakuma, M., Tanaka, E., Taru, H., Tomita, S., Gandy, S., Nairn, A. C., Nakaya, T., Yamamoto, T. and Suzuki, T. (2009) Phosphorylation the amino-terminal region of X11L regulates its interaction with APP .

*J. Neurochem.* 109, 465-475.

3) Sano, Y., Ornthanalai, V. G., Yamada, K., Homma, C., Suzuki, H., Suzuki, T., Murphy, N. P. and Itohara, S. (2009) X11-like protein deficiency is associated with impaired conflict resolution in mice.

*J. Neurosci.* 29, 5884-5896.

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- $\beta$  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. (2009) Suppression of APP-containing vesicle trafficking and production of  $\beta$ -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) Alcadein cleavages by APP $\alpha$ - and  $\gamma$ -secretases generate small peptides p3-Alcs indicating Alzheimer disease-related  $\gamma$ -secretase dysfunction.

*J. Biol. Chem.* 284, 36024-36033.

高島)

1) Fujimura M, Usuki F, Sawada M, Takashima A. Methylmercury induces neuropathological changes with tau hyperphosphorylation mainly through the activation of the c-jun-N-terminal kinase pathway in the cerebral cortex, but not in the hippocampus of the mouse brain.

*Neurotoxicology.* 30(6):1000-7, 2009.

2) Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Yaegashi N, Kase Y, Arai H. A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid beta proteins in vitro and in vivo.

*J Neurochem.* 109(6):1648-57, 2009.

3) Kitamura N, Araya R, Kudoh M, Kishida H, Kimura T, Murayama M, Takashima A, Sakamaki Y, Hashikawa T, Ito S, Ohtsuki S, Terasaki T, Wess J, Yamada M. Beneficial effects of estrogen in a mouse model of cerebrovascular insufficiency.

*PLoS One.* 2009;4(4):e5159.

4) Sekimata, A., Sato, K., Sato, K., Takashima, A., and Nakano, A. O-mannosylation is required for the solubilization of heterologously expressed human  $\beta$ -amyloid precursor protein in *Saccharomyces cerevisiae*.

*Genes Cells* 2009 Feb;14(2):205-15

望月)

Yasuda T, Nihira T, Ren YR, Cao XQ, Wada K, Setsuie R, Kabuta T, Wada K, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Effects of UCH-L1 on alpha-synuclein over-expression mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2009, 108:932-44.

平成22年度

道川)

1) Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung C-G, Komano H, Michikawa M.

Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function.

**J. Biol. Chem.** 2010; 285:38382-38388.

2) Jung C-G, Horike H, Cha B-Y, Uhm K-O, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Iida K, Woo J-T, Michikawa M.

Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor  $\beta$ .

**Biol. Pharm. Bull.** 2010; 33:1105-1111.

3) Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E.

Extracellular and intraneuronal HMW-A $\beta$  oligomers represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse.

**Mol. Neurodegener.** 2011; 6: 20.

4) Akatsu H, Ogawa N, Kanekata T, Hori A, Yamamoto T, Matsukawa N, Michikawa M.

Higher activity of peripheral blood angiotensin-converting enzyme is associated with later-onset of Alzheimer's disease.

**J. Neurol. Sci.** 2011; 300: 67-73.

5) Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, Michikawa M.

Lipoprotein lipase is a novel A $\beta$ -binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of A $\beta$  in astrocytes.

**J. Biol. Chem.** 2011; 286: 6393-6401.

6) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T.

Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype.

**Am. J. Geriatr. Psychiat.** 2011; in press.

7) Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E.

The dissociation of A $\beta$  from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates A $\beta$ 42 assembly.

**J. Neurosci. Res.** 2011; in press.

脇田)

1) Takahashi K, Adachi K, Kunimoto S, Wakita H, Takeda K, Watanabe A

Potent inhibitors of amyloid  $\beta$  fibrillization, 4,5-dianilinophthalimide and staurosporine aglycone, enhance degradation of preformed aggregates of mutant Notch3.

**Biochem. Biophys. Res. Commun.** 402(1): 54-58, 2010

2) Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M

Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function.

**J. Biol. Chem.** 285(49): 38382-38388, 2010

3) Sugiyama M, Iohara K, Wakita H, Hattori H, Ueda M, Matsushita K, Nakashima M: Dental pulp derived CD31-/CD146- side population stem/progenitor cells enhance recovery



of focal cerebral ischemia in rats.

Tissue Engineering Part A. in press, 2011.

鄭 )

1) Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function.

*J Biol Chem.* 285:38382-38388, 2010.

2) Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, Jung CG, Asai K, Shibamoto Y, Lavin MF, Khanna KK, Miura Y. The ZFH3 (ATBF1) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm to protect cerebellar neurons from oxidative stress.

*Dis Model Mech.* 3(11-12): 752-62, 2010.

3) Jung CG, Horike H, Cha BY, Uhm KO, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Iida K, Woo JT, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor beta.

*Biol Pharm Bull*, 33(7); 1105-1111, 2010.

4) Takamatsu Y, Ishida A, Hamakawa M, Tamakoshi K, Jung CG, Ishida K. Treadmill running improves motor function and alters dendritic morphology in the striatum after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats.

*Brain Res.*, 8(1355); 165-73, 2010.

滝川)

1) Croitoru-Lamoury J, Lamoury FM, Caristo M, Suzuki K, Walker D, Takikawa O, Taylor R, Brew BJ.: Interferon- $\gamma$  regulates the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells via activation of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO).

*PLoS One.* 6:e14698, 2011.

2) Nonaka H, Saga Y, Fujiwara H, Akimoto H, Yamada A, Kagawa S, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Suzuki M.: Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through inhibition of natural killer cell function and angiogenesis promotion.

*Int J Oncol.* 38:113-120, 2011

3) Matsuno K, Takai K, Isaka Y, Unno Y, Sato M, Takikawa O, Asai A.

S-benzylisothiourea derivatives as small-molecule inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase.

*Bioorg Med Chem Lett.* 20:5126-5129, 2010.

4) Inaba T, Ino K, Kajiyama H, Shibata K, Yamamoto E, Kondo S, Umezumi T, Nawa A, Takikawa O, Kikkawa F.: Indoleamine 2,3-dioxygenase expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy.

*Gynecol Oncol.* 117:423-428, 2010.

鈴木)

1) 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 X11<sup>®</sup> and extracellular matrix protein Reelin regulate ApoE receptor 2 trafficking and cell movement.

*FASEB J.* 24, 58-69.

2) Kawai, T., Nakaya, T., and Suzuki, T. (2010) 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.* 584, 765-769.

3) Mitsuishi, Y., Hasegawa, H., Matsuo, A., Araki, W., Suzuki, T., Tagami, S., Oochi, M., Takeda, M., Roepman, R. and Nishimura, M. (2010) Human CRB2 inhibits $\gamma$ -secretase cleavage of amyloid precursor protein by binding to presenilin complex.

*J. Biol. Chem.* 285, 14920-14931.

4) Kondo, M., Shiono, M., Itoh, G., Takei, N., Maysushima, T., Maeda, M., Taru, H., Hata, S., Yamamoto, T., Saito, Y. and Suzuki, T. (2010) Increased amyloidogenic processing of transgenic human APP in X11-like deficient mouse brain.

*Mol. Neurodegen.* 5:35.

5) Ishikawa, T., Gotoh, N., Murayama, C., Abe, T., Iwashita, M., Matsuzaki, F., Suzuki, T. and Yamamoto, T. (2010) IgSF molecule MDGA1 is involved in radial migration and positioning of a subset of cortical upperlayer neurons.

*Dev. Dyn.* 240, 96-107.

6) Nakazawa, S., Gotoh, N., Matsumoto, H., Murayama, C., Suzuki, T. and Yamamoto, T. (2011) Expression of sorting nexin 18 (SNX18) is dynamically regulated in developing spinal motor neurons.

*J. Histochem. Cytochem.* 59, 202-213.

7) Hoshino, T., Murao, N., Namba, T., Takehara, M., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Matsushima, T., Suzuki, T. and Mizushima, T. (2011) Suppression of Alzheimer's disease-related phenotype by expression of heat shock protein 70 in mice.

*J. Neurosci.* 31, 5225-5234.

8) Hata, S., Fujishige, S., Araki, Y., Taniguchi, M., Urakami, K., Peskind E., Akatsu, H., Araseki, M., Yamamoto, K., Martins, N. R., Maeda, M., Nishimura, M., Levey, A., Chung, K. A., Montine, T., Leverenz, J., Fagan, A., Goate, A., Bateman, R., Holtzman, D. M., Yamamoto, T., Nakaya, T., Gandy, S. and **Suzuki, T.** (2010) Alternative  $\gamma$ -secretase processing of g-secretase substrates in common forms of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Evidence for  $\gamma$ -secretase dysfunction.

*Annal Neurol.* in press,2011.

高島)

1) Kimura T, Fukuda T, Sahara N, Yamashita S, Murayama M, Mizoroki T, Yoshiike Y, Lee B, Sotiropoulos I, Maeda S, Takashima A., Aggregation of detergent-insoluble tau is involved in neuronal loss but not in synaptic loss.

*J. Biol Chem.* 2010

2) Peethumnongsin E, Yang L, Kallhoff-Muñoz V, Hu L, Takashima A. Pautler RG, Zheng H. Convergence of presenilin- and tau-mediated pathways on axonal trafficking and neuronal function.

*J Neurosci.* 30(40):13409-18. 2010

3) Miyasaka T, Sato S, Tatebayashi Y, Takashima A. Microtubule destruction induces tau liberation and its subsequent phosphorylation. *FEBS Lett.*584(14):3227-32. 2010

4) Naito AT, Okada S, Minamino T, Iwanaga K, Liu ML, Sumida T, Nomura S, Sahara N, Mizoroki T, Takashima A. et al. Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury.

*Circ Res.*106(11):1692-702. 2010

望月)

1) Tani M, Hayakawa H, Yasuda T, Nihira T, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Ectopic expression of  $\alpha$ -synuclein affects the migration of neural stem cells in mouse subventricular

zone.

**J Neurochem** 115(4):854-63, 2010.

2) Cao X, Yasuda T, Uthayathas S, Watts RL, Mouradian MM, Mochizuki H, Papa SM. Striatal overexpression of DeltaFosB reproduces chronic levodopa-induced involuntary movements.

**J Neurosci.** 30(21):7335-43, 2010.

3) Muramatsu R, Kubo T, Mori M, Nakamura Y, Fujita Y, Akutsu T, Okuno T, Taniguchi J, Kumanogoh A, Yoshida M, Mochizuki H, Kuwabara S, Yamashita T, RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis.

**Nat Med.** 17(4):488-94, 2011.

4) Murata K, Imai M, Nakanishi S, Watanabe D, Pastan I, Kobayashi K, Nihira T, Mochizuki H, Yamada S, Mori K, Yamaguchi M Compensation of depleted neuronal subsets by new neurons in a local area of the adult olfactory bulb.

**J Neurosci** 2011 in press.

## 2. 学会発表

平成21年度

道川)

### 1) 道川 誠

アルツハイマー病の予防・治療法開発の最前線

日本大学生物資源科学部市民講座

2009年7月4日, 藤沢

### 2) 道川 誠

危険因子アポリポ蛋白 E4 の脳内作用とアルツハイマー病の分子病態

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」

第82回日本生化学会大会 神戸国際会議場, 2009年10月23日, 神戸.

### 3) 道川 誠

アルツハイマー病の病因と予防・治療戦略

日本・スウェーデン国際会議「ジェロントロジー」

東京大学弥生講堂, 2009年10月8日, 東京.

### 4) 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, 2009年5月22日, 東京.

### 5) 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, 2009年7月30日, 名古屋.

### 6) 道川 誠

レニンアンギオテンシン系とアミロイドβ蛋白代謝

第28回日本認知症学会 シンポジウム「生活習慣病対策から認知症予防を考える  
—高血圧治療と認知症」

東北大学百周年記念会館, 2009年11月21日, 仙台

脇田)

### 1) 脇田英明、吉崎嘉一

マウス血管性認知症モデル白質病変での細胞接着分子発現とグリア細胞活性化の検討

第 50 回日本神経学会総会, 2009 年 5 月 22 日, 仙台

2) 國本正子、足立香代、吉崎嘉一、武田和也、脇田英明、高橋慶吉、渡邊淳  
家族性脳血管性認知症(CADASIL)モデル動物の作製と病態解析

第 28 回日本認知症学会, 2009 年 11 月 20 日, 仙台

3) 渡邊 淳、足立香代、國本正子、武田和也、脇田英明、高橋慶吉  
変異 Notch3 による重合体の形成と細胞増殖の低下

第 28 回日本認知症学会, 2009 年 11 月 20 日, 仙台

4) 武田和也、國本正子、足立香代、渡邊 淳、脇田英明、高橋慶吉、田平 武  
N 末端構造に着目した野生型および変異型 A $\beta$  の物性解析。

第 28 回日本認知症学会, 2009 年 11 月 20 日, 仙台

鄭 )

1) 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.

2) Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M. A $\beta$  enhances the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death.

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

3) 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.

滝川)

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)

鈴木)

1) 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)

2) Matsushima, T., Nakaya, T.. & Suzuki, T. Exclusion of phosphorylated APP CTFs from membrane region rich in active  $\gamma$ -secretase. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

3) 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)

4) 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)

5) 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  $\gamma$ -secretase dysfunction in sporadic Alzheimer's disease. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

6) 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)

7) 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)

8) 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)

9) 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

10) 丸田千明、浦野里美、鈴木利治、山本 融 Alcadin 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)

11). Hirotaka 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

12) 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

13) 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

14) 丸田千明、鈴木利治、山本 融 新規キネシンカーゴ Alcadin $\alpha$  は  $\alpha$  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

15) 塩野真希、穂山麻由、山本 融、斎藤有紀、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

16) 斎藤有紀、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

17) 塩野真希、穂山麻由、多留偉功、斎藤有紀、鈴木利治 APP 代謝と細胞内局在に果たす X11L の機能解析

The 1<sup>st</sup> 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

18) 戸田飛鳥、河野高德、斎藤有紀、山本 融、鈴木利治 Alcadin による kinesin-1 活性化機構の解析

The 1<sup>st</sup> 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

- 19) 斎藤有紀、井上剛、井本敬二、山本 融、鈴木利治  
X11 proteins 欠損による A $\beta$  産生増加と痙攣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
- 20) 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
- 21) 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-A $\beta$  の血中測定  
第 28 回日本認知症学会 2009 年 11 月 20~22 日 仙台
- 22) 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
- 23) 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：アルツハイマー病の発症機構と治療薬・診断法の開発戦略」(招待講演)  
日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 28~30 岡山
- 24) 加藤哲朗、荒川貴弘、久保晴敬、鈴木利治、山本融 ニワトリ胚脊髄上行路形成過程の解析  
第 115 回日本解剖学会全国学術集会 2010 年 3 月 28-30 日 盛岡
- 25) 松本弘嵩、石川貴雄、後藤直也、岩下美里、松崎文雄、鈴木利治、山本融 IgSF 分子 MDGA1 の大脳皮質形成過程における役割  
第 115 回日本解剖学会全国学術集会 2010 年 3 月 28-30 日 盛岡  
高島)
- 1) Invited speaker of 1<sup>st</sup> International conference on Translational Research in Alzheimer's disease (Karolinska Institute, Stockholm, 2009/8/27-28)
- 2) Invited speaker of Mayo Clinic Forum (2009/10/14)
- 3) Invited speaker of Neurocognition conference (Brenner center for molecular medicine, Singapore, 2009/11/6-7)  
望月)
- Yasuda T, Tani M, Hayakawa H, Nihira T, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H.  $\alpha$ -Synuclein in stem cells. XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Miami. Dec 13-16, 2009.

## 平成 22 年度

道川)

- 1) 道川 誠  
アルツハイマー病とスタチン  
脳を護るー認知症を防ぐー興和創薬・名古屋医師会共催シンポジウム  
2010 年 6 月 17 日、名古屋
- 2) 道川 誠  
Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease  
招待講演 (客員教授授与講演, 中国瀋陽医学院・何氏視覚科学学院, 2010 年 9 月 27 日, 瀋陽, 中国)
- 3) 道川 誠  
アポリポ蛋白 E とアルツハイマー病  
教育講演: 第 18 回中部老年期認知症研究会  
2010 年 10 月 30 日、名古屋

- 4) 道川 誠  
脳内脂質代謝変動とアルツハイマー病分子病態  
第5回関西・中部認知症学会 ウィンクあいち 2011年2月19日、名古屋
- 5) 道川 誠  
炎症とアルツハイマー病  
日本歯周病学会シンポジウム 2010年9月19日、高松
- 6) 道川 誠  
アルツハイマー病の分子病態/認知機能に対するアラキドン酸摂取の影響  
認知症サプリメント研究会 2011年3月19日、東京
- 7) Michikawa M.  
Apolipoprotein E and Alzheimer's disease  
Hallym University, The 12th Ilsong International Symposium, Hallym-Nagoya Academic Joint Meeting. June 24, 2010, Anyang, Gyeonggi-do, Korea
- 8) Kazuchika N, Hosono T, Nakamura T, and Michikawa M.  
Effect of apolipoprotein E isoform on formation and maintenance of blood-brain-barrier function. June 7, 2010, Washington University, St. Louis, USA
- 9) Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M. Jung CG.  
ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid  $\beta$ -protein production. The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea
- 10) Zou K, Liu S, Liu J, Tanabe C, Maeda T, Michikawa M. Komano H.  
Potent inhibition of ACE leads to Alzheimer-like pathology in APP transgenic mouse brain. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii
- 11) Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG. ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid  $\beta$  production. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii
- 12) Hosono T, Hossain M, Britschgi M, Akatsu H, van Kuppevelt T, Michikawa M. Wyss-Coray T, Uchimura K. The Sulf-degrading heparan sulfate epitope accumulates in cerebral amyloid  $\beta$  plaques of mouse models and patients of Alzheimer's disease  
25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010), August 2, 2010, Makuhari Messe, Makuhari
- 13) Hossain M, Hosono T, Niimi S, van Kuppevelt T, Michikawa M. Rosen S, Uchimura K. Immunolocalization of the RB4CD12 anti-heparan sulfate epitope in the brain and its degradation by Sulfs, extracellular endosulfatases. 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010), August 5, 2010, Makuhari Messe, Makuhari
- 14) 西辻和親、細野 崇、中村俊行、道川 誠. 血液脳関門機能に対するアポリポタンパク質Eアイソフォームの影響 Neuro2010 2010年9月4日、神戸
- 15) 鄭 且均、巖 景玉、三浦 裕、赤津裕康、道川 誠. APP代謝及びAb産生機構におけるホメオチック因子ATBF1の機能解析 Neuro2010 2010年9月3日、神戸
- 16) ゴウケン、劉 俊俊、劉 しゅ余、田邊千晶、前田智司、道川 誠 (アルツハイマー病研究部)、駒野宏人 ACE阻害によるアルツハイマー病モデルマウス脳内変化の解析 Neuro2010 2010年9月2日、神戸
- 17) 巖 景玉、赤津裕康、三浦 裕、道川 誠、鄭 且均. APP代謝及びAb産生におけるATBF1の機能解析. 第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋
- 18) 西辻和親、細野 崇、内村健治、道川 誠  
リポ蛋白質リパーゼは初代培養アストロサイトによるアミロイド $\beta$ の取り込みを促進する.

第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5 日、名古屋

19) 細野崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭且均、河島洋、木曾良信、道川 誠  
多価不飽和脂肪酸餌は LPS で誘導される脳内炎症を抑制する

第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5 日、名古屋

20) ゴウケン、劉俊俊、劉しゅ余、田邊千晶、前田智司、道川 誠、駒野宏人

Enhanced Alzheimer's-like pathology by ACE inhibition in APP transgenic mouse brain.

第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5 日、名古屋

21) 細野友美、新美しおり、ホサインモトラブ、マーカスブリチギ、赤津裕康、菅谷典子、木全弘治、道川 誠、トニーワイスコレイ、内村健治

アルツハイマー病モデルマウス脳内に発現するヘパラン硫酸糖鎖の内部ドメイン構造の解析. 第 29 回日本認知症学会 2010 年 11 月 5 日、名古屋

22) Fukao-Hosono T, Hossain M, Ohtake-Niimi S, van Kuppevelt T, Michikawa M, Rosen S, Uchimura K. Immunolocalization of the RB4CD12 Anti-Heparan Sulfate Epitope in Brain Microvessels and Its Degradation by Sulf-1 and Sulf-2

Annual meeting of Glycobiology 2010, Nov 8, 2010, St. Pete Beach, USA

23) 細野友美、新美しおり、ホサインモトラブ、菅谷典子、赤津裕康、トニーワイスコレイ、木全弘治、道川 誠、内村健治. アルツハイマー病モデルマウス大脳皮質に発現するヘパラン硫酸グリコサミノグリカンの構造解析

第 83 回日本生化学会大会 2010 年 12 月 9 日、神戸

24) 道川 誠. 脳内脂質代謝は、アルツハイマー病発症に関わりうるか. 第 8 回アルツハイマー病の早期診断・治療・予防法の開発研究会 2011 年 2 月 18 日、名古屋

脇田)

(1) 脇田英明、足立香代

セレクチンを標的としたリポソームによる細胞接着分子抑制効果の検討

第 35 回日本脳卒中学会総会, 2010 年 4 月 16 日, 盛岡

(2) 脇田英明、足立香代

E-selectin を標的としたリポソームによる細胞接着分子阻止とグリア細胞活性化の抑制 第 51 回日本神経学会総会, 2010 年 5 月 21 日, 東京

(3) Watanabe A, Kunimoto S, Adachi K, Takeda K, Niida S, Wakita H, Kalaria RN, Takahashi K.

Proteomic analysis of the mutant Notch3-expressing cells and the microvessels of CADASIL brain, International conference on Alzheimer's disease (ICAD)2010

July 10-15, 2010 Honolulu

(4) Yoshizaki K, Wakita H, Osumi N

Chronic cerebral hypoperfusion might affect stress vulnerability in

depressive phenotypes. 第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 2-4 日, 神戸

(5) Kunimoto S, Watanabe A, Adachi K, Matsuzaki M, Takeda K, Wakita H, Rajesh, N. Kalaria, Maruyama W, and Takahashi K

Development of mutant NOTCH3 knock-in mice as a model for CADASIL.

第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 4 日, 神戸

(6) 脇田英明

血管性認知症の実験モデル

第 29 回日本認知症学会学術集会 (シンポジウム 1 血管性認知症のニューホライズン)

2010 年 11 月 5 日, 名古屋

(7) 脇田英明、足立香代、武田和也、國本正子、渡邊淳、丸山和佳子

マウス血管性認知症モデルに対する Sialyl Lewis X 結合リポソームの有効性の検討 第 29



回日本認知症学会学術集会, 2010年11月5、6日, 名古屋

(8) 足立香代、國本正子、武田和也、渡邊淳、脇田英明、丸山和佳子

血管性認知症モデルマウスを用いた抗 E-selectin 抗体による治療法の有効性の検討 第29回日本認知症学会学術集会, 2010年11月5、6日, 名古屋

(9) 渡邊 淳、足立香代、國本正子、武田和也、脇田英明、丸山和佳子、高橋慶吉 ヒト変異 Notch3 重合体の分解促進剤のスクリーニング.第29回日本認知症学会学術集会, 2010年11月5、6日, 名古屋

(10) Yoshizaki K, Wakita H, Osumi N

Chronic cerebral hypoperfusion might affect stress vulnerability in depressive phenotypes. The 40th annual meeting of Society for Neuroscience

November 13-17, 2010, San Diego

鄭 )

1) 細野 崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠。多価不飽和脂肪酸餌は LPS で誘導される脳内炎症を抑制する。

第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋。

2) 巖 景玉、赤津裕康、三浦 裕、道川 誠、鄭 且均。

APP 代謝及び A $\beta$  産生における ATBF1 の機能解析

第29回日本認知症学会 2010年11月5日、名古屋。

3) 鄭 且均、巖 景玉、三浦 裕、赤津裕康、道川 誠。

APP 代謝及び A $\beta$  産生機構におけるホメオチック因子 ATBF1 の機能解析。

Neuro2010 2010年9月3日、神戸

4) Uhm KO, Horike H, Michikawa M, Jung CG

ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid  $\beta$  production.

International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii.

5) Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M, Jung CG

ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid  $\beta$  protein production.

The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea.

滝川)

1) Takikawa O. Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by increasing the amyloid  $\beta$  peptide levels

ICNCC 2010, May 2010, Seoul (Korea).

2) Takikawa O, Kagawa S, Okuno A, Yokoi H, Zhang Q. Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by increasing the amyloid $\beta$  peptide levels

ICAD2010, July 2010, Honolulu (USA).

3) Takikawa O, Kagawa S, Okuno A, Yokoi H, Zhang Q. Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by killing neurons and increasing the amyloid- $\beta$  peptide levels. AD/PD2011, March 2011, Balcerona (Spain)..

鈴木)

1) Saito Y., Inoue, T., and Suzuki, T. Neural activity and APP metabolism in the brain of X11/X11L doubly-deficient mice. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

18. Suzuki, T. and Mizumaru, C. Regulation of APP  $\beta$ -secretase activity involved in protein palmitoylation by DHHC-12. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010,

Honolulu USA)

- 2) Piao, Y., Gotoh, N., Kondo, M., Saito, Y., Hata, S., Yamamoto, T. and Suzuki, T. Expression and localization of Alcadin along with X11L and APP in mouse brain. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)
- 3) Shiono, M., Akiyama, M., Saito, Y. and Suzuki, T. Functional region of X11L in the regulation of APP metabolism and trafficking. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)
- 4) Hata, S., Urakami, K., Fagan, A., Peskind, E., Akatsu, H., Maeda, M., Levey, A., Chung, K. A., Montine, T., Leverenz, J., Goate, A., Bateman, R., Holzman, D. M., Gandy, S., and Suzuki, T.  $\gamma$ -secretase dysfunction in sporadic Alzheimer's disease suggested by p3-Alc peptide, metabolic product of Alcadin. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)
- 5) Konno, T., Hata, S., Hamada, Y., Kuwano, R., Saito, Y., Maeda, M., Yamamoto, T., Ihara, Y., Akatsu, H., and Suzuki, T. Increased p3-Alc, a  $\gamma$ -secretase reaction product of Alcadin, in plasma of sporadic Alzheimer's disease subjects. Hot Topics in Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)
- 6) Suzuki, T., Matsushima, T., Kawano, T., Araki, Y., Kinjjo, M., Yamamoto, T. Alcadin as a kinesin-1 cargo receptor with motor regulation. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)
- 7) Gotoh, N., Maruta, C., Suzuki, T., Yamamoto, T. Intracellular dynamics of a kinesin-1 cargo Alcadin. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)
- 8) Hata, S. and Suzuki, T. p3-Alc peptides are generated by  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase cleavage of Alcadin and indicate Alzheimer's disease-related  $\gamma$ -secretase dysfunction. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)
- 9) Saito, Y., Suzuki, T. A novel secretory pathway of amyloid precursor protein mediated by X11-like. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)
- 10) Araseki, M., Nozawa, K., Furukori, K., Davis, R. J., Taru, H., Kinjo, M., Suzuki, T. Role of Jip1b in the fast axonal transport of APP by kinesin-1 in neuron. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)
- 11) Shiono, M., Saito, Y., Suzuki, T. Functional regulation of X11-like in the regulation of APP intracellular metabolism and trafficking. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)
- 12) 朴懿、浦野里美、羽田沙緒里、鈴木利治  
 $\gamma$ セクレターゼによる Alcadin 切断機構  
第 15 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 2010 年 8 月 20~21 日 大阪
- 13) 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、赤津裕康、鈴木利治  $\gamma$ セクレターゼによる Alcadin 代謝産物 p3-Alc の血中測定  
第 15 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 2010 年 8 月 20~21 日 大阪 (学会奨励賞受賞)
- 14) 赤津裕康、今野禎子、羽田沙緒里、小川倫弘、兼坂岳志、山本孝之、鈴木利治 アルツハイマー病患者における髄液、血液、尿中 Alcadin 断片測定検討  
第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5~7 日 名古屋
- 15) 鴨川賢二。小原克彦、田原康玄、越智雅之、永井勅久、多喜田理絵、河野祐治、伊賀瀬

道也。三木哲郎、今野禎子、羽田沙緒里、鈴木利治 アルツハイマー病における血中 Alcadein 代謝産物測定の有用性

第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5～7 日 名古屋

16) 齋藤有紀、井上剛、鈴木利治 アミロイド前駆体蛋白質(APP)結合分子 X11 proteins 欠損による痙攣発作発症の分子機構解明

第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5～7 日 名古屋

17) 朴懿、浦野里美、羽田沙緒里、鈴木利治

$\gamma$ セクレターゼによる Alcadein 切断機構

第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5～7 日 名古屋

18) 今野禎子、羽田沙緒里、中矢正、濱田由起子、前田雅弘、桑野良三、赤津裕康、鈴木利治 Alcadein の  $\gamma$ セクレターゼ代謝産物 p3-Alc の血中からの抽出と定量

第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5～7 日 名古屋

19) 千葉杏子、野澤啓輔、内藤志保、多留偉功、鈴木利治 APP 輸送において働く分子: JIP1b と KLC の結合機構の詳細. 第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5～7 日名古屋

20) 羽田沙緒里、鈴木利治 p3-Alc のアルツハイマー病発症サロゲートマーカーおよび診断バイオマーカーとしての応用 シンポジウム「アルツハイマー病: 創薬・診断法開発への

新アプローチ」日本薬学会第 131 年会 2011 年 3 月 28～31 日 静岡

高島)

1) Invited speaker of plenary lecture, International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD2010) (Hawaii, 2010/07/10-15)

2) Invited speaker of MRC center for synaptic plasticity and association for neuron and disease symposium (Bristol, 2010/06/29-07/01)

3) Invited speaker of Aging, Tau & Dementia workshop (French Embassy in Tokyo, 2010/10/19-20)

4) Invited speaker of minisymposium in Society for Neuroscience (SanDiego, 2010/11/14-11/17)

5) Invited speaker of tau conference (Gladstone, UCSF, USA, 2011/3/27-30)

望月)

1) Yasuda T, Tani M, Hayakawa H, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. The effects of  $\alpha$ -synuclein overexpression in neural stem cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Buenos Aires. June 13-17, 2010.

2) Yasuda T, Mochizuki H. PARKIN GENE THERAPY IN A LONG-TERM MPTP-MINIPUMP MOUSE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE; A SECOND REPORT.

第 16 回日本遺伝子治療学会学術集会,宇都宮, 2010 年 7 月 1-3 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

#### 平成 21 年度

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

権利者: 北海道大学、株式会社免疫生物研究所

種類: 特許

番号: 特願 2009-264018

出願年月日: 2009 年 11 月 11 日

国内外の別: PCT

### 平成21年度

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

### 平成22年度

発明の名称： アルツハイマー病の診断マーカー、アルツハイマー病の予防及び治療薬の治療薬のスクリーニング方法並びにアルツハイマー病の診断方法

発明者： 滝川 修、曾我朋義

出願日： 平成22年5月17日

出願番号： 特願 2010-113496

### 平成22年度

年度は替わりましたが、下記出願済み。

名称：アルカデインペプチド切断物による認知症またはアルツハイマー病診断方法または予後予測方法

発明者：鈴木利治、伴沙緒里、清藤勉、柏原昌次

権利者：北海道大学、株式会社免疫生物研究所、DSファーマバイオメディカル株式会社

種類：特許

番号：特願 2011-82975

出願年月日：2011年4月4日

国内外の別：PCT

### 2. 実用新案登録

無し

### 3. その他

無し