

アルツハイマー病根治薬の開発 (22-14)

主任研究者 柳澤 勝彦 国立長寿医療研究センター 研究所副所長

研究要旨

人口の高齢化に相まって認知症高齢者数は増加の一途を辿っている。なかでも未だ根治薬が開発されていないアルツハイマー病の問題は深刻であり、根治薬の開発は喫緊の課題である。アルツハイマー病の脳内では可溶性のアミロイドβ蛋白質(AB)が重合し、神経細胞毒性を発揮し、タウ蛋白質の異常蓄積に代表される様々な神経細胞病理学的変化を誘導し、神経細胞死を招来している(アミロイドカスケード)。本研究は、アルツハイマー病の根治薬の開発を最終目的とし、同病の病態生理の中核をなすアミロイドカスケードの進行の抑止を目指し、アミロイド形成の阻止、アミロイドの除去、さらには

タウ蛋白質異常蓄積の阻止に関する開発研究を主任研究者と5名の分担研究者により実施する(図1)。このうち、アミロイド形成の阻止は本研究の中核をなすものであり、アミロイドの“種”ならびに線維にそれぞれ特異的に結合する薬剤の開発を目指す。3年の研究期間内においては、特にアミロイドの“種”分子である ganglioside-bound AB (GAB)を標的とする低分子化合物の探索を鋭意推進し、ヒット化合物の最適化、POC (proof-of-concept)の確認を経て、開発候補品の獲得を目指す。本研究

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

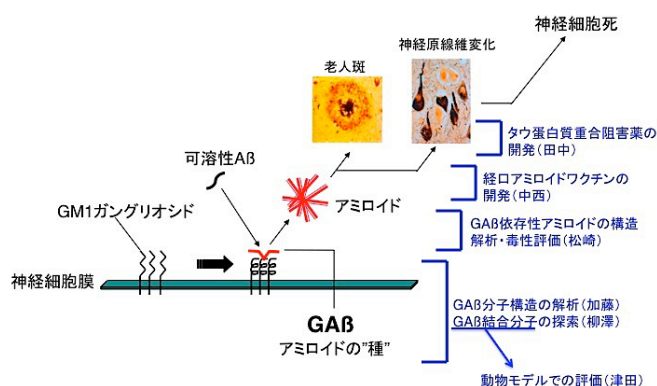


図1. 研究組織内の役割分担

主任研究者

柳澤 勝彦 国立長寿医療研究センター 研究所 副所長

分担研究者

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

松崎 勝巳 京都大学大学院 教授

田中 稔久 大阪大学大学院医学系研究科 講師

中西 章 国立長寿医療研究センター 研究所 老化制御研究部 室長

津田 玲生 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター
創薬モデル動物開発研究プロジェクトリーダー

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(加藤) これまでに、GM1 ガングリオシドのみを組み込んだバイセルの調製法はすでに確立しており、バイセルの小型化にも成功している。そこで研究初年度は、本バイセルにコレステロールとスフィンゴミエリンを組み込み、マイクロドメインを構築することを試みる。動的光散乱法および NMR 法を用い、バイセルのサイズや溶解性を検討し、マイクロドメイン含有バイセルの調製法を確立する。そして、3 者の混合比を系統的に変化させたバイセルを調製し、野生型 A β を用いた相互作用解析を行うことにより、GAB 構造を誘起し得る脂質組成を探索する。

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

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

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

(津田) A β 蛋白質の機能解析に有用なモデルシステムの確立のため、A β 42 を中心として様々な変異を導入した A β 蛋白質発現系を構築する。これらをショウジョウバエおよびマウスの感覚神経細胞に特異的に発現させることにより A β の神経変性作用を経時的かつ定量的に評価するシステムの確立を試みる。さらに、このシステムを用いて神経変性における A β の機能解析を進めるとともに、A β の凝集に影響する薬剤の作用検定を試みる。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(主任:柳澤) アルツハイマー病脳内におけるアミロイド形成の種分子であるガングリオシド結合型 A β (GAB) を標的とする経口投与可能な低分子化合物の獲得に向け、GAB の分子構造情報をもとに *in silico* スクリーニングを行い、選択れた化合物をさらにウェットスクリーニングで評価した。得られたヒット化合物の構造類縁化合物を公開されている分子情報をもとに抽出し、これらについての二次的なウェットスクリーニングを開始した。また、GAB の分子構造情報に依らない低分子化合物の網羅的な探索系の構築に向け、ハイスループット・スクリーニングへの適用等の視点から基礎的検討を開始した。平成 23 年度においては、低分子化合物の A β 重合誘導能を *in vitro* で評価するとともに、ハイスループット・スクリーニング系の構築に向け、リポソーム非依存性のアミロイド種分子形成誘導の可能性について、有機溶媒等の共存下における A β 二次構造の変化につき抗 GAB 抗体による免疫沈降実験等により解析を行った。

(分担:加藤) GAB を標的とする低分子化合物の反応特性に関する最終的な評価に必要な GAB 分子構造の NMR による解析系の確立を目指して、NMR への直接的な適用が可能である人工的な脂質膜ディスクであるバイセルの調製ならびにバイセル上での A β -GM1 複合体の形成に関する基礎的な検討を進めた。脳内における GAB 形成の神経細胞膜上マイクロドメインと同様の脂質組成を有するバイセルの作製に成功するとともに、その膜表面上での A β 重合の誘導にも成功した。しかしながら、同様のバイセル添加条件で NMR 計測を実施したが、A β の重合が促進されシグナルの観測ができなかったため、GAB 構造を安定化し、かつ A β 重合を抑制するようなバイセルの作成に向けた検討を開始した。

(分担:松崎) A β とガングリオシドとの分子間相互作用の詳細な検討を目指し、部位特異的に ¹³C で標識した A β を 4 種化学合成し、ガングリオシドクラスターを含むリポソームの存在下で、アミロイド線維を形成させ、FTIR 測定を行った。また、生細胞表面上での A β 重合に関して、A β 蓄積、オリゴマー形成を抗体で、線維形成をコンゴレッドで、生細胞をカルセイン AM でそれぞれ標識し、スペクトルイメージング技術を用いて、それぞれの共焦点顕微鏡像を一斉取得する方法を確立した。さらに、ガングリオシドクラスターを含むリポソームの存在下での A β の α ヘリックスから β シートへの構造転移機構を、CD スペクトルの特異値解析により解明した。また、毒性型アミロイド線維形成にガングリオシドクラスターが与える低極性環境が重要であることを解明した。

(分担:中西) 各種 A β 発現カセットを組み込んだアデノウイルスベクターを 4 種作製した。この A β 発現アデノウイルスベクター、および対照として β ガラクトシダーゼを発現するアデノウイルスベクターを大量生成し、19 ヶ月齢のアルツハイマー病発症モデルマウス (tg2576) に対して 2×10^{11} コピー数のベクターを経口投した。これらのマウスでは、抗アミロイド抗体価の上昇あるいは腸管リンパ節での A β 反応性に変化は無かったが、A β の脳組織免疫染色の観察により、アデノウイルスベクター投与マウス群において共に脳内アミロイド蓄積の軽減効果を観察した。また、腸管感染症を引き起こす

ノロウイルスを基本骨格としたウイルスベクターの開発については、マウス腸管に常在するとされているマウスノロウイルス S7 株を利用して、ベクター作製系の基本であるウイルスの増殖系を開発した。さらにウイルス遺伝子 p18 と NTPase の境界に EGFP 遺伝子を挿入して、自己増殖型ノロウイルスベクターを作成した。

(分担:田中) タウ蛋白質の神経細胞内代謝動態を明らかにすることを目指し、タウ蛋白質と結合することが知られている 14-3-3 蛋白質との関係を詳細に検討した。その結果、タウ蛋白質と 14-3-3 蛋白質に結合するタウ蛋白質の部位は少なくとも 2ヶ所存在し、1つは微小管結合ドメイン、もうひとつは Ser214 部位であることを確認した。また、後者に関しては、リン酸化することによって結合活性を有し、リン酸化によって結合・非結合が制御される部位として機能していることが示唆された。細胞内タウの分解に関するパルスチェイス法による検討では、野生型タウに比べて S214A 変異タウは細胞内タウの分解は亢進していた。これは 14-3-3 蛋白質との強固な結合により、プロテアーゼに対するアクセスが制限されている可能性が考えられた。また、SDS 不溶性分画(細胞内凝集分画)への移行に関する検討においては、リチウムにより Ser214 のリン酸化を亢進させたところ、SDS 不溶性分画のタウは減少した。この変化は、S214A 変異タウにおいては認められなかったことから、タウの凝集に関しては Ser214 部位のリン酸化が重要であることが示唆された。

(分担:津田) Aβ 蛋白質の機能解析に有用なモデルシステムの確立のため、Aβ42 を中心として様々な変異を導入した Aβ 蛋白質を作成した。これらをショウジョウバエおよびマウスの感覚神経細胞に特異的に発現させることにより Aβ の神経変性作用を経時的かつ定量的に評価するシステムの確立を試みた。その結果、Aβ 蛋白質の凝集性に相関するかたちで感覚神経細胞に対する変性効果が増大することが確かめられた。さらに、この解析から Aβ の N 末端がピログルタミル化されたフォーム(Aβ3Q42)に強い変性効果を持つことが明らかになり、Aβ3Q42 を使うことにより Aβ 依存的な神経変性効果を短時間でアッセイできることが示唆された。現在、このシステムを用いて神経変性における Aβ の機能解析を進めるとともに、Aβ の凝集に影響する薬剤の作用検定を行なっている。

D. 考察と結論

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

E. 健康危険情報

特に記載すべき事項なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yagi-Utsumi M., Matsuo K., Yanagisawa K., Gekko K. and Kato K.
Spectroscopic characterization of inter-molecular interaction of amyloid β promoted on GM1 micelles.
Int J Alzheimer's Disease Vol. 2011, Article ID 925073, 2011
- 2) Takamura A., Okamoto Y., Kawarabayashi T., Yokoseki T., Shibata M., Mouri A., Nabeshima T., Sun H., Abe K., Shoji M., Yanagisawa K., Michikawa M. and Matsubara E.
Extracellular and intraneuronal HMW-A β represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse.
Molecular Neurodegeneration 6:20, 2011
- 3) Yanagisawa K.
Pathological significance of ganglioside clusters in Alzheimer disease.
J Neurochem 116: 806-812, 2011
- 4) Yanagisawa K., Fantini J., Chakrabartty A. and Eckert A.
A β behavior on neuronal membranes: aggregations and toxicities.
Int J Alzheimer's Disease 2011: Article ID 286536 (Editorial), 2011
- 5) Keilani S., Lun Y., Stevens A.C., Williams H.N., Sjoberg E.R., Khanna R., Valenzaro K.J., Checler F., Buxbaum J.D., Yanagisawa K., Lockhart D.J., Wustman B.A. and Gandy S.
Lysosomal dysfunction in a mouse model of Sandhoff disease leads to accumulation of ganglioside-bound A β peptide.
J Neurosci. 32:5223-5236,2012
- 6) 柳澤勝彦, 松崎勝巳, 加藤晃一
アミロイド蓄積開始機構の解明と治療薬開発への展開
(第48回ベルツ賞受賞論文) 最新医学 67: 138-158, 2012
- 7) Yukiko Kamiya, Maho Yagi-Utsumi, Hirokazu Yagi, and Koichi Kato
Structural and molecular basis of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets
Current Pharmaceutical Design, 17, 1672-1684, 2011
- 8) Mariko Ogawa, Miho Tsukuda, Takahiro Yamaguchi, Keisuke Ikeda, Takuma Okada, Yoshiaki Yano, Masaru Hoshino, and Katsumi Matsuzaki,
"Ganglioside-mediated aggregation of amyloid β -proteins (A β): Comparison between A β -(1-40) and A β -(1-42)".

- J. Neurochem. 116, 851–857, 2011
- 9) Katsumi Matsuzaki
"Formation of toxic amyloid fibrils by amyloid β -protein on ganglioside clusters".
Int. J. Alzheimer's Dis, 2011, 956104, 2011
 - 10) Takahiro Yamaguchi, Katsumi Matsuzaki and Masaru Hoshino.
"Transient formation of intermediate conformational states of amyloid- β peptide revealed by heteronuclear magnetic resonance spectroscopy".
FEBS Letters, 585 1097–1102, 2011
 - 11) Keisuke Ikeda, Takahiro Yamaguchi, Saori Fukunaga, Masaru Hoshino, and Katsumi Matsuzaki.
"Mechanism of amyloid β -protein aggregation mediated by GM1 ganglioside clusters". Biochemistry 50, 6433–6440, 2011
 - 12) Kato K, Tanaka T, Sadik G, Baba M, Maruyama D, Yanagida K, Kodama T, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Kudo T, Takeda M.
Protein kinase C stabilizes X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) through phosphorylation at Ser87 to suppress apoptotic cell death.
Psychogeriatrics 11:90-97,2011.
 - 13) Takeda M, Tanaka T, Okochi M.
New drugs for Alzheimer's disease in Japan.
Psychiatry Clin Neurosci. 65(5):399-404. 2011.
 - 14) Kazui H, Yoshida T, Takaya M, Sugiyama H, Yamamoto D, Kito Y, Wada T, Nomura K, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Iwase M, Morihara T, Tagami S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Ikeda Y, Uchida E, Tanaka T, Kudo T, Hashimoto R, Takeda M.
Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage.
Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 1(1):20-30,2011.
 - 15) 田中稔久、武田雅俊
主観的認知機能障害(SCI)から軽度認知機能障害(MCI)へ
老年精神医学雑誌 22;Supple1; 45-52,2011.
 - 16) 田中稔久、武田雅俊
神経変性とTDP43、プログラニューリン、タウ
Cognition and Dementia 10; 10-16,2011.

- 17) 田中稔久、武田雅俊
Rivastigmineの薬理作用—Dual actionへの期待—
臨床精神薬理 14:1137-1142,2011.
- 18) 田中稔久、武田雅俊
リバスチグミンの基礎と臨床 a. 基礎, 精神科 19(3):252-258,2011.
- 19) 田中稔久、武田雅俊
特集：アルツハイマー病、開発中の治療薬—disease modifying therapy
最新医学 66(9):2259-2276,2011.
- 20) 武田雅俊、ラモン・カカベロス、工藤喬、田中稔久、田上真次、大河内正康、
森原剛史、橋本亮太
アポリポ蛋白Eと精神神経疾患, 精神神経学雑誌 113:773-781,2011
- 21) Mizutani, T., Sayama, Y., Nakanishi, A., Ochiai, H., Sakai, K.,
Wakabayashi, K., Tanaka, N., Miura, E., Oba, M., Kurane, I., Saijo, M.,
Morikawa, S., and Ono, S.
Novel DNA virus isolated from samples showing endothelial cell necrosis in
the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Virology* 2011 Mar 30;412(1):179-87.
- 22) Tange, S., Imai, T., Nakanishi, A.
An SV40 mutant defective in Vp4 expression exhibit a temperature
sensitive growth defect. *Virus Research* 157 (2011) 116–120.
- 23) Xiang L., Nakamura Y., Lim YM., Yamasaki Y., Kurokawa-Nose Y.,
Maruyama W., Osawa T., Matsuura A., Motoyama N., and Tsuda L.
Tetrahydrocurcumin extends life span and inhibits the oxidative stress
response by regulating the FOXO forkhead transcription factor.
Aging, 3, 1098-1109, 2011
- 24) Yamasaki, Y., Lim, YM., Hayashi, S., and Tsuda, L.
Robust specification of sensory neurons by dual functions of Charlatan, a
Drosophila NRSF/REST-like repressor of extramacrochaetae and hairy.
Genes to Cell 16, 896-909, 2011.

2. 学会発表

- 1) Yanagisawa K.
Ganglioside-induced conformational change of amyloid β -protein as an
initial step in the process of Alzheimer disease.
The 31st Naito Conference. Sapporo, Japan. September 15, 2011
- 2) Yanagisawa K.

Molecular mechanism underlying initiation of development of Alzheimer disease and therapeutic strategy.

German-Japanese Symposium on Ageing and Neurodegeneration
(organized by German Center for Neurodegenerative Diseases and
German Center for Innovation Forum Tokyo). Osaka, Japan. December 12,
2011

- 3) Wustman B.A., Saksena S. Lun Y., Keilani S, Williams H, Stevens A.C,
Sjoberg E.R, Khanna R, Valenzano K.J., Lockhart D.J., Yanagisawa K. and
Gandy S.

Investigating rare lysosomal storage disorders to elucidate the
sphingolipidosis-proteinopathy connection in common neurodegenerative
disorders.

Neuroscience Meeting 2011, November 12, 2011, Washington DC.USA

- 4) 柳澤勝彦

アルツハイマー病の治療:現状と展望

第107回日本精神神経学会 3学会合同シンポジウム「認知症、これからの診断、治療 –新たな抗アルツハイマー病薬の出現をへて」 2011年10月26日(東京)

- 5) 柳澤勝彦

最近の知見からみた治療薬開発の展望

第29回日本神経治療学会総会シンポジウム「新時代の認知症診療」
2011年11月17日(福井)

- 6) 柳澤勝彦

認知症とうつ病 –神経病理学の観点から–

日本うつ病学会 緊急シンポジウム「うつ病克服へのロードマップ」
2011年12月18日(東京)

- 7) 加藤晃一

天然及び非天然変性状態にあるタンパク質の NMR 研究の実際
新学術領域研究「天然変性タンパク質の分子認識と機能発現」
第2回若手育成講習会. 2011年4月26日(大阪)

- 8) 矢木真穂、加藤晃一

ガングリオシドクラスターを舞台とするアミロイド b の構造転移と分子間相互作用【若手奨励賞受賞】

第11回日本蛋白質科学会年会、若手奨励賞シンポジウム。
2011年6月8日(大阪)

- 9) 加藤晃一

糖鎖によるタンパク質の運命と機能の制御

第 27 回日本 DDS 学会. 2011 年 6 月 10 日 (東京)

- 10) 加藤晃一
NMR で探る神経変性疾患の分子メカニズム
第 8 回原子・分子・光科学 (AMO) 討論会. 2011 年 6 月 18 日 (東京)
- 11) 矢木真穂
GM1 クラスタを舞台とするアミロイド b の重合開始機構
第 12 回若手 NMR 研究会、巨大生体分子の解析セッション.
2011 年 6 月 24 日 (滋賀)
- 12) 矢木真穂、加藤晃一
ガングリオシドクラスターが誘起するアミロイド b 重合の開始機構の解明
第 30 回日本糖質学会年会. 2011 年 7 月 12 日 (長岡)
- 13) 矢木真穂
ガングリオシドクラスターを舞台とするアミロイド β の重合開始機構
第 1 回「認知症研究を知る若手研究者の集まり」. 2011 年 7 月 31 日 (大府)
- 14) Koichi Kato
Structural and molecular basis of carbohydrate-protein interaction
systems as potential therapeutic targets
第 31 回内藤コンファレンス. 2011 年 9 月 15 日 (札幌)
- 15) Koichi Kato
A systematic approach for structural glycoproteomics
The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular
Biology. 2011 年 10 月 7 日 (Seoul)
- 16) Koichi Kato, Hirokazu Yagi, Takumi Yamaguchi, Sayoko Yamamoto,
Yukiko Kamiya, Maho Yagi-Utsumi
NMR analyses of carbohydrate-protein interaction systems as potential
therapeutic targets. Glycobiology Japan-Netherland Joint Seminar 2011.
2011 年 10 月 10 日 (名古屋)
- 17) Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato
NMR spectroscopic characterization of the pathogenic interaction of
amyloid b peptide with ganglioside clusters
第 71 回岡崎コンファレンス「糖鎖分子科学の新たな展望」
2011 年 10 月 13 日 (岡崎)
- 18) Maho Yagi-Utsumi
Conformational transition and intermolecular interaction of amyloid β

molecules promoted on GM1 clusters

瀋陽薬科大学大学院特別講義. 2011 年 10 月 25 日 (Shenyang)

- 19) Maho Yagi-Utsumi and Koichi Kato
NMR characterization of interaction modes of amyloid b with ganglioside clusters, 3rd Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology (ACGG 3rd Conference) , 2011 年 10 月 27 日・28 日 (Shanghai)
- 20) 加藤晃一
第 3 の生命鎖=糖鎖の分子科学
計算分子科学研究拠点 第 1 回実験化学との交流シンポジウム.
2011 年 11 月 11 日 (京都)
- 21) Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato
Conformational transition and intermolecular interaction of amyloid β molecules promoted on ganglioside clusters
第 50 回 NMR 討論会記念国際シンポジウム ISNMR2011.
2011 年 11 月 16 日 (横浜)
- 22) Maho Yagi-Utsumi, Pornthip Boonsri , Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato
Spectroscopic characterization of conformational transitions of membrane-binding peptides upon their specific interactions with glycolipids, 4th Japan-Korea Seminar on Biomolecular Science: Experiments and Simulations. 2012 年 1 月 10 日 (奈良)
- 23) 宇野剛、矢木真穂、山口拓実、加藤晃一
糖脂質含有バイセルを用いたガングリオシドと α -シヌクレインとの NMR 相互作用解析, 日本化学会第 92 回春季年会 2012 年 3 月 26 日 (横浜)
- 24) 池田恵介、山口貴宏、福永沙織、星野大、松崎勝巳
「ガングリオシドクラスターを含むラフト膜中での A β のアミロイド形成機構」、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.09.16-18 (姫路)
- 25) 福永沙織*、山口貴宏、矢野義明、星野大、松崎勝巳
「アミロイド β 蛋白質の毒性凝集体形成における低極性環境の重要性」
第 48 回ペプチド討論会、2011.09.27-29 (札幌) *ポスター賞受賞
- 26) 松崎勝巳、池田恵介、山口貴宏、福永沙織、星野大
「ガングリオシドクラスターを介したアミロイド β タンパク質の凝集機構」、
第 48 回ペプチド討論会、2011.09.27-29 (札幌)
- 27) Katsumi Matsuzaki
”GM1 cluster mediated-aggregation of Alzheimer’s amyloid β -protein”

The 71st Okazaki Conference, "New perspectives on molecular science of glycoconjugates ", 2011.10.12–14 (Okazaki)

- 28) 池田恵介、山口貴宏、福永沙織、矢野義明、星野大、松崎勝巳
「GM1 ガングリオシドクラスターを介したアミロイドβ蛋白質の凝集機構の
解明—毒性型アミロイド線維形成過程の物理化学的解析—」
第 61 回日本薬学会近畿支部大会、2011.10.22 (神戸)
- 29) Katsumi Matsuzaki
"Mechanism of amyloid β-protein aggregation mediated by ganglioside
clusters", AIMECS11, 2011.11.29–12.02 (Tokyo)
- 30) Tanaka T, Kato K, Yanagi K, Maruyama D, Takeda M.
Involvement of protein kinase C in neuronal cell apoptosis by
phosphorylation of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) at Ser87.
The 10th World Congress of Biological Psychiatry. May 29 – June 2, 2011,
Prague, Czech Republic.
- 31) Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Saito Y, Suzuki T,
Takamura A, Katayama T, Ito N, Nishitomi K, Kimura N, Kazui H,
Yanagida K, Kato K, Yatsumi S, Kodama T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T,
Kudo T, Takeda M.
Identification of a gene which controls Abeta accumulation using APP Tg
mice with mixed genetic background: Splicing variant specific-effect of
Kinesin Light Chain 1 (Klc1).
Alzheimer's Association International Conference (AAIC2011), Paris,
France, July 16-27, 2011.
- 32) Tanaka T, Sadik G, Yanagi K, Kato K, Takeda M.
Accumulation and aggregation of tau protein in tauopathies.
The 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Jul 31 – Aug 4, 2011,
Melbourne, Australia.
- 33) Tanaka T, Yanagi K, Maruyama D, Takeda M.
Involvement of puromycin-sensitive aminopeptidase in metabolism of tau
protein in cultured cells.
The 15th Congress of the International Psychogeriatrics Association,
Sept.6-9, 2011, Den Haag, Holland.
- 34) 田中稔久
神経化学カレッジ 「アルツハイマー病」
第 54 回日本神経化学学会大会 2011,09,25 山代温泉 (石川県)

- 35) 田中稔久
ランチョンセミナー 「タウの分子病態と神経変性」
第 54 回日本神経化学学会大会 2011,09,28 山代温泉 (石川県)
- 36) 林紀行、横小路美貴子、森原剛史、田上真次、大河内正康、田中稔久、工藤喬、
武田雅俊
A beta 蓄積修飾遺伝子 KLC1 splicing variant の同定 (1) APP Tg マウスを用
いた網羅的解析, 第 30 回日本認知症学会 2011.11.11-13. タワーホール船
堀 (東京都江戸川区)
- 37) 横小路美貴子、森原剛史、林紀行、木村展之、赤津裕康、高村明孝、片山泰一、
斎藤有紀、鈴木利治、加藤希世子、辰巳真一、柳田寛太、児玉高志、田中稔久、
武田雅俊
背景遺伝子が異なる APP Tg マウスの網羅的解析により同定された A beta 蓄
積修飾遺伝子 KLC1 splicing variant の同定 (2) ヒトの脳、末梢リンパ球での
発現解析, 第 30 回日本認知症学会 2011.11.11-13. タワーホール船堀 (東
京都江戸川区)
- 38) Tange, S., Chapellier B., Nakanishi, A.
Infectious human astroviral RNA expressed by Pol II promoter
American Society for Virology (2011) July 17, Minneapolis, USA
- 39) Nakanishi, A., Tange, S., Oka, T., Katayama K.
Interplay of RNA, Vpg, and capsid proteins upon self-assembly of noroviral
VLP in vitro,
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011)
Sep. 13, Sapporo, Japan
- 40) Nakanishi, A., Tange, S.
Examination of minor viral capsid proteins that influence cell tropism of
polyomavirus
ICGEB DNA tumour virus meeting (2011) July 21, Trieste, Italy
- 41) Watanabe, M., Phamduong, E., Huang, C.H., Itoh, N., Nakanishi, A.,
Rundell, K., Ole Gjoerup, O., Kasamatsu H.
A new role of a helicase-domain of SV40 Large T antigen in the formation of
covalently modified Vp1 folding intermediates.
ICGEB DNA tumour virus meeting (2011) July 21, Trieste, Italy
- 42) Nakanishi, A., Tange, S.
Role of minor capsid proteins of polyomavirus on determining the cell
tropism of the virus, 第 34 回日本分子生物学会 2011 年 12 月 14 日 (横浜)

- 43) Tsuda, L., Lim, YM.
Drosophila model system for studying age-related sensorineural hearing loss. 第34回日本分子生物学会, 2011年12月14日(横浜)
- 44) Tsuda L., Yamasaki, Y., Lim, YM.
Molecular study of age-related sensorineural hearing loss using Drosophila. Exiting Biology Series”Cellular Development: Biology at the interface” sponcered by Developmental Cell, Kobe, Japan, 2011.
- 45) 小又尉広、津田玲生
感覚細胞を用いた認知症モデルの作成、認知症研究を知る若手研究者の集まり(日本認知症学会主催・基礎委員会企画)、2011年7月、(大府)
- 46) Lim Y., Tsuda L.
Molecular study of age-related sensorineural hearing loss using Drosophila. 52th Drosophila Research Conference, April 2011, San Diego, USA
- 47) Tsuda L., Lim Y.
Molecular study of age-related sensorineural hearing loss using Drosophila. Molecular Genetics of Aging, Sept 2010, CSH, USA

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