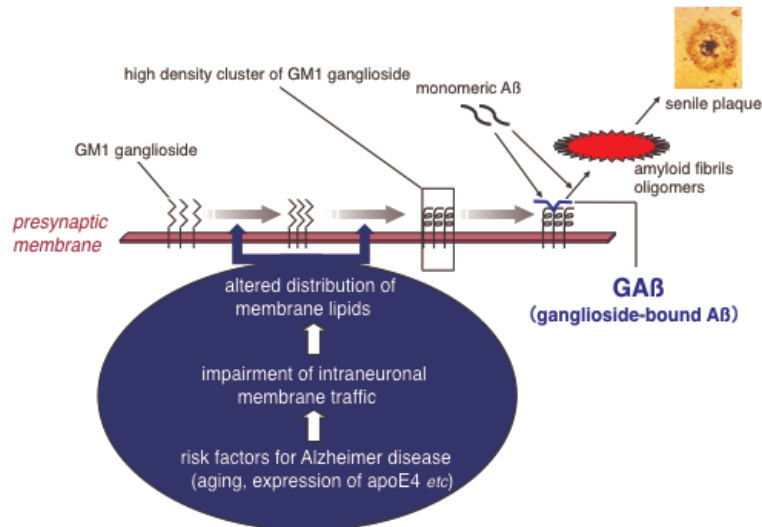


アルツハイマー病におけるアミロイド形成機序の解明 (25-19)

主任研究者 柳澤 勝彦 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長

研究要旨

アミロイドβ蛋白質 (Aβ) の重合によるアミロイド形成は、アルツハイマー病 (AD) の起点で生じる異常事象である。従って Aβ 重合の分子機序を解明し、それを抑止する手法を開発することは、AD の根本的な予防ならびに治療への確かな路程といえる。柳澤らは、脳内において Aβ は神経細胞膜上でガングリオシドに結合し、特異なガングリオシド結合型 Aβ (ganglioside-bound Aβ, GAB) が形成され、これがアミロイド形成の内因性 seed として働くことを示してきた (下図参照)。本研究は GAB に焦点をあて、GAB 形成の背景にある神経細胞膜脂質組成の変化、GAB の超分子構造、ガングリオシド依存性アミロイド線維の毒性発現機序等を、NMR、質量分析、原子間力顕微鏡等を用いて解析する。同時に、GAB を標的とするアミロイド形成阻害薬の開発研究を実施する。



主任研究者

柳澤 勝彦 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長

分担研究者

加藤 晃一 自然科学研究機構 岡崎統合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 薬学研究科 教授

鈴木 明身 東海大学 糖鎖科学研究所 所長・特任教授 (平成25・26年度)

松原 輝彦 慶應義塾大学理工学部 講師

湯山 耕平 北海道大学 先端生命科学研究院 特任准教授 (平成27年度のみ)

河合 昭好 国立長寿医療研究センター 治療薬探索研究部 部長 (平成26・27年度)

A. 研究目的

本研究は、アルツハイマー病 (AD) において神経細胞傷害を誘導するアミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) 重合体の形成機構を解明し、それを抑止する手法の開発により、AD の本質的な予防法ならびに治療法 (先制治療法) を確立することを目的とした。アルツハイマー病患者数は我が国で 200 万人、世界で 3200 万人を超えたと推定され、今後さらなる増加が懸念されている。本疾患病態生理への理解は深まってはいるものの、依然、分子病理学的発症機序の詳細は不明であり、根治的な治療薬 (疾患修飾薬) の開発では不成功が相次いでいる。このような状況において、AD 発症機構を分子レベルで解明し、その理解に基づく先制治療法を確立することは喫緊の課題である。本研究は、主任研究者の柳澤がヒト脳内で見出したアミロイド形成の内因性の「種」であるガングリオシド結合型 $AB(GAB)$ に焦点をあて研究を進めるものであり、際立った特色と高い独創性を有していると考えられる。

B. 研究方法

(柳澤) ショウジョウバエを対象にヒト $A\beta$ の産生とガングリオシド発現の誘導による新規のアルツハイマー病病態モデルを作製し、 GAB の脳内における病態解明を進める。

(加藤) 線維伸長の末端に現れる特異構造を保持しつつ線維伸長を抑止する実験系を設計・作出し、立体構造解析を実施する。

(松崎) ラフト膜での $A\beta$ 凝集過程を分子動力学シミュレーションする。また、毒性型アミロイド線維の構造をケミカルクロスリンクにより推定する。神経細胞に $A\beta$ を添加し、凝集に伴う膜流動性変化と細胞死の関係を調べる。また、マイクロアレイを用い、タンパク質発現プロファイル変化を網羅的に調べる。

(鈴木) 中性糖脂質の分析のためのサンプル前処理法を確立する。ガングリオシド、スフィンゴミエリンの解析を行い、それらの定量法を検討する。

(松原) 脳から抽出した脂質の単分子膜を作製し、累積して再構成膜を作製した後、脂質膜面の表面形状を AFM により観察して AB 形状の経時変化を画像化する。この実験により AB 重合とガングリオシドのナノスケールでの膜内分布の関係を明らかにする。

(湯山) 神経細胞内の膜輸送の実態解析に適したエクソソームを、神経細胞の培養上清から単離調製し、エクソソームが AB 代謝動態に与える影響を *in vitro* レベルで解析する。

(河合) GAB 結合性低分子化合物の創出を目指し、 GAB 構造情報をもとに低分子化合物をデザインし、活性、薬物動態ならびに安全性等々を評価し、最適化を進める。

平成 27 年度について

(柳澤) ショウジョウバエ脳内におけるアミロイド形成を、不溶化 AB のみを特異的に検出する Western blot 法にて検出するとともに、脳内におけるアミロイド蓄積の検出を免疫組織学的に試みた。

(加藤) 安定同位体標識 AB および DMPC 膜を調製し、脂質膜に結合した AB の固体 NMR

解析を行った。また家族性アルツハイマー病における変異型 A β および野生型 A β について、溶液 NMR 解析および速度論的解析等を実施した。

(松崎) A β によるアミロイド線維形成メカニズム、アミロイド線維構造ならびに神経細胞毒性発現機構に関して、チオフラビン T 蛍光解析、CD 法、FTIR-ATR 法、さらに培養神経細胞の DNA マイクロアレイ法等で解析した。

(松原) 分子種の異なるガングリオシドを含む単分子膜をマイカ上に固定し、その上での A β 重合動態を AFM 法等で観察した。

(湯山) 神経細胞内の膜輸送の実態解析に適したエクソソームを、神経細胞の培養上清から単離調製し、エクソソームが A β 代謝動態に与える影響を *in vitro* レベルで解析した。

(河合) 平成 26 年度までに得られた 2 つのリード化合物系を対象に構造展開による最適化を図り、A β 重合阻害活性、脳内移行性を含む薬物動態評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究課題の遂行にあたってマウス等のモデル動物を対象とする実験が必要となる場合には、国立長寿医療研究センター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。また当該分担研究者の所属機関においても、同様の申請、承認を受けて実施する。また本研究の一部においては、平成 24 年度までにヒト脳より分離精製した神経細胞膜標品を使用するが、これは東京都健康長寿医療センターにおいて、同センターが定める規程に沿って遺族の同意のもとに実施された剖検により得られた脳より調製された試料である。これらの使用にあたっては、研究代表者が所属する国立長寿医療センターにおいて厚生労働省が定めた臨床研究に関する倫理指針のもとに審議される倫理委員会での承認が得られており、また当該分担研究者の所属機関においても、その解析が実施されることに関しての承認が得られている。

C. 研究結果

(柳澤, 鈴木) 脳内におけるアミロイドの蓄積に関する主任研究者の「GA β 仮説」を検証することを目的に、ショウジョウバエを対象とする新規の病態モデルの開発を推進した。生理的にはガングリオシドを発現しないショウジョウバエ GM3 ガングリオシドを発現させ、さらに同ガングリオシドの存在下で異常重合を開始することが確認されている遺伝的変異型 A β (Dutch 型) の発現を誘導し、脳内においてアミロイド形成されうることを示す生化学的結果を得た。

(加藤) GA β 構造を原子レベルの分解能で解明することを目的とし、固体 NMR 法を用いて GM1 クラスター上における A β の構造解析を進めた。DMPC 膜上にトラップされた A β 分子は、その分子内領域特異的に二次構造を変化させることを詳細に観察し、GA β 分子構造の解析に向けての道を開いた。

(松崎) GM1 クラスターを介して形成される毒性型アミロイドの構造は、固体 NMR・ケ

ミカルクロスリンクによる研究から特異な構造を有することを確認された。またこのアミロイド線維による神経細胞死誘導は、細胞内シグナ系の駆動を介していることも確認された。

(松原) ヒト由来シナプトゾームの脂質成分による再構成膜、また市販の脂質により人工的に調製した脂質膜等の上における A β 重合動態を詳細に解析した。その結果、A β 重は脂質膜内のガングリオシドに特異的に誘導され、その線維長もガングリオシド分子種に依存することが確認された。

(湯山) Neuro2a 由来エクソソームと A β 1-40 を混合し、インキュベートした結果、顕著なアミロイド形成がチオフラビン T 法により検出された。しかしながら、異なる継代数の細胞から調整されたエクソソームでは、形成されるアミロイド量が大きく異なっており、試験管内でのエクソソーム依存性 A β 重合を安定化させるにはさらに検討が必要と考えられた。

(河合) GAB を標的とする AD 先制治療薬の開発を目標に、GAB の構造情報等に依拠した drug design 等を実施し、低分子化合物の探索を進め、複数のヒット化合物ならびにリード化合物を獲得することに成功した。これらを対象に、さらに、物性、薬物動態等の解析、初期安全性試験等を行い、リード化合物の最適化を推進した。

平成 27 年度について

(柳澤) GM3 ガングリオシドならびに、これにより重合誘導を受けることが知られている家族性アルツハイマー病の変異型 A β を共発現したショウジョウバエ脳においてアミロイドが誘導されうることを示す結果が得られた。

(加藤) 脂質膜に結合した A β の固体 NMR 解析により、A β 分子内の特定領域が特異な二次構造を獲得していることが確認され、また家族性アルツハイマー病の変異型 A β を用いた解析により、A β 分子内のアミノ酸置換はアミロイド線維身長過程よりも A β 重合核形成過程に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。

(松崎) 膜存在下で形成されるアミロイド線維と膜非存在下で形成されるアミロイド線維とは線維構造が異なる可能性がさらに詳細に確認された。また神経細胞死の発現機構に関しては、細胞膜表面の受容体を介した細胞内シグナルの駆動の可能性が示唆された。

(松原) A β のガングリオシドの存在下での重合には、ガングリオシド分子種の糖鎖構造が深く関わること、また形成されるアミロイド線維の長さもガングリオシド分子種によって異なることが観察された。

(湯山) Neuro2a 由来エクソソームと A β 1-40 を混合し、インキュベートした結果、顕著なアミロイド形成がチオフラビン T 法により検出された。しかしながら、異なる継代数の細胞から調整されたエクソソームでは、形成されるアミロイド量が大きく異なっており、試験管内でのエクソソーム依存性 A β 重合を安定化させるにはさらに検討が必要と考えられた。

(河合) 当初得られたリード化合物との比較において、アミロイド重合阻害活性、溶解度、さらに脳移行性を含めた薬物動態等において、明らかな改善を示す最適化リード化合物が複数得られた。

D. 考察と結論

アルツハイマー病脳における神経細胞死の物質的基盤であるアミロイドの形成開始点に働く GAB の発見から 20 年が経過した。この間、我々を含め、国内外の多くの研究グループにより研究が展開され、それらの結果、GAB がヒト脳内におけるアミロイド形成の内因性の”種”であることを支持する多くの検証結果が得られている。本研究班では、これまでの研究では十分に解明されていない GAB 関連の課題をとりあげ、GAB 研究の中心にあった分担研究者の参加を求め、研究活動を展開した。その結果、研究は期待通りの進捗を示し、本研究班の活動前に想定されていたガングリオシドに依存する A β 重合機構に関する様々な分子機序がさらに明らかとなった。加えて、GAB を標的とする低分子化合物の開発においてもリード化合物の獲得ならびにその最適化を進めることができた。以上の知見をもとに、アミロイドの形成を先制的に抑止しうる薬剤開発を鋭意推進したいと考える。

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

平成 25 年度

- 1) Hong S., Ostaszewski B.L., Yang T., O'Malley T.T., Jin M., Yanagisawa K., Li S., Bartels T., Selkoe D.J.
Soluble A β Oligomers Are Rapidly Sequestered from Brain ISF In Vivo and Bind GM1 Ganglioside on Cellular Membranes.
Neuron 82, 308–319 (2014)
- 2) Oikawa N., Hatsuta H., Murayama S., Suzuki A., Yanagisawa K.
Influence of APOE Genotype and the Presence of Alzheimer's Pathology on Synaptic Membrane Lipids of Human Brains.
J Neurosci Res. 92, 641-650 (2014)
- 3) Yagi-Utsumi M., Kunihara T., Nakamura T., Uekusa Y., Makabe K., Kuwajima K. and Kato K.
NMR characterization of the interaction of GroEL with amyloid β as a model ligand. FEBS Lett. 587, 1605-1609 (2013)
- 4) Hoshino T., Mahmood M.I., Mori K., Matsuzaki K.
Binding and aggregation mechanism of amyloid β -peptides onto the GM1 ganglioside-containing lipid membrane. J. Phys. Chem. B. 117, 8085–8094 (2013)

- 5) Ito E., Waki H., Miseki K., Shimada T., Sato T., Kakehi K., Suzuki M., and Suzuki A. Structural characterization of neutral glycosphingolipids using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry with a repeated high-speed polarity and MSn switching system. *Glycoconj. J.* 30, 881-888 (2013)

平成26年度

- 1) Gandy S., Knight E., Williams H., Steven A., Kim S., Kottwitz J., Morant A., Steele J., Klein W., Yanagisawa K., Boyd R., Lockhart D., Sjoberg E., Ehrlich M. and Wustman B.
Evidence that small molecule enhancement of β -hexosaminidase activity corrects the behavioral phenotype in Dutch APP-E693Q mice through reduction of ganglioside-bound A β . *Molecular Psychiatry* 1-9, 2014
- 2) Kaneko N., Nakamura A., Washimi Y., Kato T., Sakurai T., Arahata Y., Bundo M., Takeda A., Niida S., Ito K., Toba K., Tanaka K. and Yanagisawa K.
Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proceedings of the Japan Academy, Series B* 90: 353-364, 2014
- 3) Okabayashi S., Shimozawa N., Yasutomi Y., Yanagisawa K. and Kimura N.
Diabetes mellitus accelerates A β pathology in brain accompanied by enhanced GAB generation in non-human primates. *PLoS One.* 2015 Feb 12; 10(2): e0117362
- 4) Oikawa N, Matsubara T., Fukuda R, Yasumori H, Hatsuta H, Murayama S, Sato T, Suzuki A., Yanagisawa K.
Imbalance in Fatty-Acid-Chain Length of Gangliosides Triggers Alzheimer Amyloid Deposition in the Precuneus. *PLoS One.* 2015 Mar 23; 10(3): e0121356.
- 5) Kitago, Y., Nagae, M., Nakata, Z., Yagi-Utsumi, M., Takagi-Niidome, S., Mihara, E., Nogi, T., Kato, K. and Takagi, J.
Structural basis for amyloidogenic peptide recognition by sorLA. *Nature Struct. Mol. Biol.* 22, 199-206 (2015)
- 6) Sugiyama, M., Yagi, H., Yamaguchi, T., Kumoi, K., Hirai, M., Oba, Y., Sato, N., Porcar, L., Martele, A. and Kato, K.
Conformational characterization of a protein complex involving intrinsically disordered protein by small-angle neutron scattering using the inverse contrast matching method: a case study of interaction between α -synuclein and PbaB tetramer as a model chaperone. *J. Appl. Crystallography* 47, 430-435 (2014)
- 7) Hiroshi Ueno, Takahiro Yamaguchi, Saori Fukunaga, Yuki Okada, Yoshiaki Yano, Masaru Hoshino, and Katsumi Matsuzaki
Comparison between the aggregation of human and rodent amyloid β -proteins in GM1 ganglioside clusters. *Biochemistry* 53, 7523-7530 (2014)
- 8) Katsumi Matsuzaki
How do membranes initiate Alzheimer's Disease? Formation of toxic amyloid fibrils by the amyloid β -protein on ganglioside clusters. *Acc. Chem. Res.* 47,2397-2404 (2014)

- 9) 松崎勝巳
神経細胞膜を介した毒性型アルツハイマーアミロイドβペプチド線維の形成.
化学工業 65, 880–883 (2014)

平成27年度

- 1) Ueda N, Yanagisawa K, Tomota T, Kimura N.
Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance. *J Neurochem* (in press)
- 2) Yanagisawa K.
GM1 ganglioside and Alzheimer's disease. *Glycoconj J* 32:87–91, 2015
- 3) M. Yagi-Utsumi, K. Kato, and K. Nishimura,
“Membrane-Induced Dichotomous Conformation of Amyloid β with the Disordered N-Terminal Segment Followed by the Stable C-Terminal β Structure,”
PLoS One (2016) 5, e0146405.
- 4) M. Yagi-Utsumi, T. Satoh, and K. Kato,
“Structural basis of redox-dependent substrate binding of protein disulfide isomerase,” *Sci. Rep.* 5 (2015) 13909.
- 5) S. Sato, Y. Yoshimasa, D. Fujita, M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, K. Kato, and M. Fujita,
“A self-assembled spherical complex displaying a gangliosidic glycan cluster capable of interacting with amyloidogenic proteins,” *Angew. Chem. Int. Ed.* (2015) 54, 8435-8439.
- 6) M. Yagi-Utsumi, and K. Kato,
“Structural and dynamic views of GM1 ganglioside,”
Glycoconj. J. 32 (2015) 105-112.
- 7) Yuyama K., Igarashi Y.
Physiological and Pathological Roles of Exosomes in the Nervous System.
Biomolecular Concepts, 7, 53-68. (2016)

2. 学会発表

平成25年度

- 1) 柳澤勝彦
アルツハイマー病発症におけるガングリオシドの役割.
第32回日本糖質学会年会, 「ワークショップ “脳・神経・筋疾患と糖鎖”」
2013年8月6日, 大阪
- 2) 山崎泰豊, 小又尉広, 鈴木枝里子, 林永美, 柳澤勝彦, 津田玲生
ショウジョウバエを用いたアルツハイマー病治療薬の定量的評価系.
第36回日本分子生物学会年会, 2013年12月3-6日, 神戸
- 3) Yagi-Utsumi M., Kato K.
NMR approaches for characterizing interactions between GroEL and intrinsically disordered proteins.

- 8th Asian Biophysics Association Symposium (ABA Jeju 2013)
2013年5月26日 (Jeju)
- 4) Kato K.
NMR characterization of dynamic conformational ensembles of oligosaccharides and intermolecular interactions in glycolipid clusters.
5th Asia-Pacific NMR Symposium 2013 2013年10月28日 (Brisbane)
- 5) 加藤晃一
NMRを用いた生体分子のダイナミクスの解析.
大阪市立大学分子ナノ情報解析センターユーザーズミーティング
2013年4月16日 (大阪)
- 6) 加藤晃一
生命分子のダイナミクスと自己組織化.
国際高等研究所研究プロジェクト「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」第1回研究会 2013年4月21日 (奈良)
- 7) 加藤晃一
糖鎖が担うタンパク質社会の秩序維持.
市民公開講座 (第99回分子科学フォーラム) 2013年9月20日 (岡崎市)
- 8) Matsuzaki K.
GM1 Cluster Mediated-Aggregation of Alzheimer's Amyloid β Protein. Biophysical Society Membrane Protein Folding Meeting, May 19-22, Seoul, South Korea
- 9) 松崎勝巳
脂質環境によるペプチド・タンパク質の構造制御.
第13回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「化学的手法による蛋白質・ペプチドの立体構造制御」、2013年6月12日~14日、鳥取
- 10) 松崎勝巳
ガングリオシドクラスターを介したアルツハイマーアミロイド β タンパク質のフォールディングと凝集. 第51回日本生物物理学会年会シンポジウム「アミロイド線維形成における膜界面の役割」、2013年10月28日~30日、京都
- 11) 松崎勝巳
ガングリオシドクラスターを介した毒性型アミロイド β ペプチド凝集体形成.
生命分子機能研究会セミナー2014、2014年3月14日、長浜
- 12) Suzuki A.
Ganglioside analysis by LC-MS.
The 5th Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology Conference.
Oct. 14-18, 2013, Khon Kaen, Tai
- 13) 鈴木明身
Targeted glycolipidomics が可能にする新展開.
第11回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウムランチョンセミナー
2013年10月25-26日、仙台
- 14) 松原輝彦、福田竜統、小島昂大、山本直樹、柳澤勝彦、佐藤智典
アミロイド β 凝集を誘起する糖脂質ナノクラスターの構造モデルの構築.

第 62 回高分子討論会、金沢大学、2013 年 9 月 12 日

- 15) 松原輝彦、福田竜統、飯島一智、小島昂大、山本直樹、柳澤勝彦、佐藤智典
脂質組成モデルによるガングリオシドナノクラスターの構築とアミロイドβ凝集。
第 7 回バイオ関連化学シンポジウム、名古屋大学、2013 年 9 月 27 日
- 16) 西原昌哉、福田竜統、松原輝彦、佐藤智典
原子間力顕微鏡を用いた GM1 含有平面膜上でのアミロイドβの凝集形態の観察。
日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学、2014 年 3 月 27 日

平成 26 年度

- 1) Oikawa N., Hatsuta H., Murayama S., Suzuki A., Yanagisawa K.
Effect of APOE genotype and Alzheimer pathology formation on synaptic membrane lipids of human brains.
Experimental Biology April 26-30, 2014, San Diego, USA.
- 2) Wustman B.A., Knight E.M., Williams H.N., Stevens A.C., Kim S.H., Kottwitz J.C., Morant A.D., Steele J.W., Klein W.L., Yanagisawa K., Boyd R.E., Lockhart D.J., Sjoberg E.R., Ehrlich M.E., Gandy S.
Increasing gangliosidase activity corrects the behavioral phenotype in Dutch APPE693Q mice through reduction of ganglioside-bound Aβ. The 7th conference Clinical Trials in Alzheimer's Disease (CTAD) Nov 22, 2014, Philadelphia, USA.
- 3) Ueda N, Yanagisawa K., Kimura N.
The relationship between age-dependent endocytic disturbance and presenilin-1.
ADPD2015 Mar.18-22, Nice, France
- 4) 柳澤勝彦
アルツハイマー病の開始点を糖質化学で解明する。日本生化学会中部支部会 シンポジウム「挑戦と情熱が切り開く生化学の魅力」。2014 年 5 月 24 日。名古屋
- 5) 柳澤勝彦
認知症、アルツハイマー病先制治療薬開発の展望。
ASIAN AGING SUMMIT 2014, 11 月 12 日。東京
- 6) 柳澤勝彦
アルツハイマー病の開始点を糖質化学で解明する。
第 78 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム, 2014 年 5 月 24 日, 名古屋
- 7) 柳澤勝彦
アミロイド蓄積を検出する血液バイオマーカー。北陸認知症プロフェッショナル医養成
プランキックオフシンポジウム, 2015 年 3 月 22 日, 金沢市
- 8) Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato. Christopher M. Dobson
Studying molecular recognition processes of intrinsically disordered proteins by NMR spectroscopy. Royal Society of Chemistry NMR Discussion Group Meeting "NMR in Structural Biology" 2014 年 4 月 10 日 (Cambridge)
- 9) Koichi Kato 【招待講演】
Structural views of glycosylation as potential drug target.
The 4th Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference 2014 年 5 月 20 日 (Jeju)

- 10) Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato, Christopher M. Dobson
 Assembly mechanism of hereditary amyloid- β variants promoted on their specific gangliosides. Biophysics of Amyloids and Prions 2014年5月25日 (Napoli)
- 11) Maho Yagi-Utsumi, Takumi Yamaguchi, and Koichi Kato
 NMR characterization of molecular recognition process of intrinsically disordered proteins associated with neurodegenerative diseases.
 XXVIth ICMRBS 2014年8月25日, 28日 (Dallas)
- 12) Koichi Kato 【招待講演】
 Structural basis for fate determination and functional regulation of proteins mediated by sugar chains.
 The Cordeliers Research Center Seminar 2014年9月19日 (Paris)
- 13) Koichi Kato 【招待講演】
 NMR exploration of dynamic conformations and interactions of oligosaccharides and glycoconjugates. The "6th Iberoamerican NMR meeting // IV Iberian NMR meeting // VII Reunion Bienal del GERMN" 2014年9月24日 (Alcala de Henares)
- 14) Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato 【優秀ポスター賞受賞】
 The 3rd International Symposium of JSPS Grand-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas "Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions", 2015年1月10日 (志摩)
- 15) 加藤晃一 【招待講演】
 生命分子構造学を基礎とする生命分子システムの動的秩序形成の仕組みの探求
 第54回生物物理若手の会 夏の学校 2014年8月10日 (西浦温泉)
- 16) M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, K. Kato
 Assembly mechanisms of intrinsically disordered proteins upon their specific interactions with gangliosides.
 岡崎統合バイオサイエンスセンター リトリート, 2014年11月5日 (岡崎)
- 17) 矢木真穂、加藤晃一
 NMR法を用いたアミロイド β ペプチドと小胞体シャペロンとの相互作用解析
 日本薬学会第135年会、2015年3月28日 (神戸)
- 18) Naoya Itoh, Yoshiaki Yano, and Katsumi Matsuzaki
 Aggregation of amyloid b-peptides on GM1 ganglioside-expressing cell membranes.
 The 51st Japanese Peptide Symposium, October 22–24 (2014), Tokushima
- 19) 高田絵里、岡田祐貴、矢野義明、星野大、飯田桂子、平澤明、松崎勝巳
 マイクロアレイを用いたアミロイド β タンパク質による細胞死メカニズムの考察。
 第36回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2014年11月20–21日、徳島
- 20) 岡田祐貴、矢野義明、星野大、松崎勝巳
 ガングリオシドクラスターを介して形成される毒性型アミロイド β 蛋白質線維の構造解析。第36回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2014年11月20–21日、徳島
- 21) Suzuki, A., Fujiwake, H., Uemura, Y., Oikawa, N., Yanagisawa, K., Go, S., Inokuchi, J
 Targeted LC-MS analysis of glycopshingolipids.
 6th ACGG 2014 Conference, Dec 9-12, 2014, Hyderabad, India

- 22) 鈴木明身
Targeted glycolipidomics が可能にする新展開。
ランチョンセミナー、第 87 回生化学会大会、2014.10.18 京都
- 23) Hanaki Yasumori, Masaya Nishihara, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato
AFM Observation of Beta-Amyloid Aggregates Induced by Ganglioside GM1-containing Lipid Membrane.
SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting, 2014 年 11 月 19 日, Honolulu (USA)
- 24) 松原輝彦、西原昌哉、佐藤智典
ガングリオンド GM1 含有脂質膜における A β 凝集過程の観察
第 24 回バイオ・高分子シンポジウム, 2014 年 7 月 25 日, 東京工業大学 (東京)
- 25) 松原輝彦、安盛花季、西原昌哉、福田竜統、佐藤智典
GM1 により誘起されるアミロイド β の凝集過程の原子間力顕微鏡観察
第 33 回糖質学会年会, 2014 年 8 月 11 日, 名古屋大学 (名古屋市)
- 26) 安盛花季、松原輝彦、福田竜統、及川尚人、初田裕幸、村山繁雄、柳澤勝彦、佐藤智典
ヒト脳由来脂質を用いた生体膜モデルにおける A β 凝集メカニズムの解析、
日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 28 日, 日本大学 (船橋市) .

平成 27 年度

- 1) Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N.
The involvement of retromer in Presenilin 1 localization.
第 88 回日本生化学会大会、2015 年 12 月 2 日、神戸
- 2) Kawai A, Yanagisawa K, Takahashi K, Hiramoto T, Kawanishi M.
Effort to develop a pre-emptive treatment of Alzheimer disease targeting GA β .
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), 2015 年 12 月 15 日, Honolulu (USA).
- 3) 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
- 4) 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 日~14 日, 横浜市
- 5) 上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦, 木村展之
エンドサイトーシス障害と Presenilin-1 : retromer と ERAD による共役機構
第 34 回日本認知症学会学術集会, 2015 年 10 月 3 日, 青森
- 6) 柳澤勝彦
糖鎖が関わる蛋白異常凝集の場
第 13 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 2015 年 10 月 19 日, 名古屋
- 7) 矢木真穂, 佐藤匡史, 加藤晃一
プロテインジスルフィドイソメラーゼの基質認識の構造基盤の解明、
第 79 回日本生化学会中部支部例会、信州大学 (長野県松本市) 2015 年 5 月 23 日

- 8) 矢木-内海真穂, 加藤晃一【招待講演】
 ガングリオシドクラスターを舞台とする神経変性疾患関連タンパク質の構造転移、
 第 15 回 日本蛋白質科学会年会、あわぎんホール (徳島県徳島市) 2015 年 6 月 26 日
- 9) 加藤晃一【招待講演】
 神経変性疾患関連するアミロイド形成タンパク質の多様な分子間相互作用、大阪大学蛋白質研究所セミナー 包括脳ネットワーク研究会 第 6 回神経科学と構造生物学の融合研究会、分子科学研究所 (愛知県岡崎市)、2015 年 11 月 26 日
- 10) 矢木-内海真穂, 佐藤匡史, 山口拓実, 加藤晃一【招待講演】
 神経変性疾患関連タンパク質と分子シャペロンとの相互作用の構造基盤、第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015)、神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市)、2015 年 12 月 1 日
- 11) Maho Yagi-Utsumi, Katsuyuki Nishimura, and Koichi Kato,
 NMR characterization of conformational transition of amyloid- peptide promoted on ganglioside clusters, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PAC CHEM 2015), Honolulu, 2015 年 12 月 15 日
- 12) Yuki Okada, Hiroshi Ueno, Yoshiaki Yano, Masaru Hoshino, Hikari Itoh-Watanabe, Akira Naito, and Katsumi Matsuzaki,
 “Novel structure of toxic amyloid fibrils formed by A β on GM1 clusters” ,
 The 24th American Peptide Symposium, June 20-25 (2015), Orlando, USA.
- 13) Naoya Itoh, Eri Takada, Yoshiaki Yano, Masaru Hoshino, and Katsumi Matsuzaki,
 “Identification of toxic A β aggregates and cross seeding between A β 40 and A β 42 on neuronal cells “, The 10th EBSA European Biophysics Congress, July 18-22 (2015), Dresden, Germany.
- 14) 岡田祐貴、池田恵介、矢野義明、星野大、林良雄、木曾良明、伊藤-渡邊ひかり、内藤晶、松崎勝巳
 「毒性型アミロイドテープ：GM1 クラスター上で形成される新規 A β 逆平行/平行混合 β シート構造」、第 53 回日本生物物理学会年会、2015 年 9 月 13-15 日、金沢
- 15) Yuki Okada, Keisuke Ikeda, Yoshiaki Yano, Masaru Hoshino, Yoshio Hayashi, Yoshiaki Kiso, Hikari Itoh-Watanabe, Akira Naito and Katsumi Matsuzaki
 Toxic amyloid tape: Novel mixed antiparallel/parallel β -sheet structure formed by A β on GM1 clusters、第 52 回ペプチド討論会、2015 年 11 月 16-18 日、平塚
- 16) 高田絵里、伊藤直也、矢野義明、星野大、飯田桂子、平澤明、松崎勝巳
 「細胞膜上におけるアミロイド β タンパク質の凝集状態と細胞毒性との関係」
 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2015 年 11 月 19-20 日、熊本
- 17) Naoya Itoh, Eri Takada, Yoshiaki Yano, Masaru Hoshino, and Katsumi Matsuzaki
 Relationship between aggregation of amyloid- β protein on cells and cytotoxicity
 Biophysical Society 60th Annual Meeting, February 27-March 2 (2016), Los Angeles, USA
- 18) Yasumori H, Matsubara T, Fukuda R, Oikawa N, Hatsuta H, Shigeo M, Suzuki A, Yanagisawa K, Sato T.
 Analysis for the mechanism of deposition and fibril formation of beta-amyloid on

lipid membrane. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), 2015 年 12 月 17 日, Honolulu (USA).

- 19) 松原輝彦, 西原昌哉, 佐藤智典,
タンパク質の線維化を進める脂質膜組成の探索,
平成 27 年度繊維学会年次大会, 2015 年 6 月 10 日, タワーホール船堀 (東京) .
- 20) 安盛花季, 西原昌哉, 松原輝彦, 下赤卓史, 長谷川健, 佐藤智典,
糖脂質がアミロイドβの特徴的な凝集構造を誘起する理由は何か?
第 18 回生命化学研究会, 2016 年 1 月 8 日, 石川屋旅館 (南島原市) .
- 21) 中井真子, 西原昌哉, 松原輝彦, 佐藤智典,
GM1 結合性ペプチドによる脂質二重膜上でのアミロイドβの線維化阻害,
2016 年 3 月 26 日, 同志社大学 (京田辺市) .
- 22) 安盛花季, 西原昌哉, 松原輝彦, 下赤卓史, 長谷川健, 佐藤智典,
GM1 含有平面膜が誘起するアミロイドβ線維形成過程の観察,
2016 年 3 月 26 日, 同志社大学 (京田辺市) .
- 23) Yuyama K., Sun H., Igarashi Y.
Age-related alterations in the number of exosomes derived from APP transgenic mouse CSF. ISEV2015 (Washington DC, 米国)
- 24) Yuyama K., Sun H. Igarashi Y.
The potential function of neutral exosomes in clearance for Alzheimer's amyloid β.
第 10 回スフィンゴセラピィ研究会 (石川県加賀市)
- 25) Yuyama K., Igarashi Y.
Function of ganglioside- and sphingolipid-linked exosome secretion in sequestering Alzheimer's amyloid-β. 56th International Conference on the Bioscience of lipids (Puerto Iguazú, アルゼンチン)
- 26) 湯山耕平, 孫慧, 五十嵐靖之.
神経細胞由来エクソソームのアミロイドβクリアランス効果.
第 34 回日本認知症学会学術集会 (青森県青森市)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成 25 年度

なし

平成 26 年度

新規出願番号：特願 2014-140625

出願日：平成 26 年 7 月 8 日

名称：新規ベンズオキサジン誘導体及びこれを含有する医薬

発明者：柳澤勝彦, 河合昭好、古谷利夫、高山喜好、清水朋子

平成 27 年度

新規出願番号：特願 2016-060199

出願日：2016年3月24日

名称：新規インドール誘導体及びこれを含む医薬

発明者：柳澤勝彦、河合昭好

新規国際出願番号：PCT/JP216/059576

出願日：2016年3月25日

名称：新規オキサジアゾール誘導体及びこれを含む医薬

発明者：柳澤勝彦、河合昭好

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし