

20020246

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老化に伴うアミロイド蛋白代謝変化の機構解析

平成14年度 総合研究報告書

主任研究者 駒野宏人

平成15 (2003) 年3月

目次

I. 総合研究報告書	
老化に伴うアミロイド蛋白代謝変化の機構解析	1
駒野 宏人	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
III. 研究成果の刊行物・別刷	18

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総合研究報告書

老化に伴うアミロイド蛋白代謝変化の機構解析

主任研究者 駒野 宏人 国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 痴呆疾患研究部 室長

研究要旨

老化に伴い、脳内に生じるアミロイド蛋白(A β)がほぼ指数関数的に急激に増加していることが明らかになっている。本研究は、老化に伴いある年齢を境に脳内に生じる A β の急激な増加する分子機構を明らかにすることを目的とし、A β 産生系分解系に関与する分子の同定とその解析を行った。その結果、A β 産生については、小胞体ストレスによって誘導される Herp、オートファジーに関与する GATE-16、および、プレセニリン複合体の構成因子 PEN-2 が A β 産生を制御する因子であることが明らかとなった。A β 分解酵素としては、neprilysin がその本体であることが示され、neprilysin の発現が老化によって低下することが明らかにされた。また、A β 産生を制御する APP 結合蛋白としては、X11L、Fe65 および JIP が同定された。以上の結果から、老化に伴う A β レベルの急激な増加は、老化に伴って生じる A β 分解酵素の低下が一因と考えられ、それに加え A β 産生に影響を与える複数の因子との複合的な作用によりおきる可能性が考えられる。

分担研究者

西道隆臣	理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー
鈴木利治	北海道大学 大学院薬学系研究科 教授

られている。本研究は、老化に伴いある年齢を境に脳内に生じる A β の急激な増加に着目し、その増加機構を明らかにすることを目的とする。生体内の A β 量は、A β の産生量と分解量によって決まるが、老化に伴う A β の変動が、生体内で産生系分解系のどちらの変動によっておきているのかは明らかとなっていない。老化に伴う A β 量の急激な増加について、その原因を分子レベルで解析するため、A β の産生系および分解系に関与する分子の同定とその詳細な解析を行った。

B. 研究方法

(1) A β 産生に関与する因子の同定

A β の N 末端と C 末端は、APP が、それぞれ、 β -セクレターゼと γ -セクレターゼと呼ばれるプロテアーゼによって切断を受けて産生される。

A. 研究目的

老化に伴い、50 歳代からヒトの脳内に A β がほぼ指数関数的に急激に増加していることが明らかになっている。A β は細胞毒性があり、A β の増加は老化に伴う脳機能の低下の要因の一つと思われる。また、老人斑として知られる A β の異常蓄積は、アルツハイマー病の要因と考え

β -セクレターゼは、新規のアスパラギン酸プロテアーゼであることが明らかとなったが、 γ -セクレターゼについてはこれまでにない新しいタイプのプロテアーゼであることが明らかとなっている。すなわち、 γ -セクレターゼ活性は、家族性アルツハイマー病原因遺伝子産物であるプレセニリンを含む複数の因子による複合体が担っていることが明らかとなった。主任研究者らは $A\beta$ 産生に関与する因子として、 γ -セクレターゼ活性を制御する因子の cDNA をスクリーニングする方法を独自に開発（特許出願済）し、この方法により、複数の cDNA を同定した（特許出願済）。また、線虫を用いた遺伝学的解析から明らかにされたプレセニリン複合体の構成因子 (Francis et al., Dev. Cell 3:85, 2002) についても着目し、これら因子の γ -セクレターゼ活性における役割を解析した。

(2) $A\beta$ 分解酵素の同定

分担研究者（西道）により、脳内における $A\beta$ の分解するペプチダーゼとして neprilysin を同定した。次に、実際に生体内で neprilysin が本当に $A\beta$ 分解に直接関与しているか否かを知るため、neprilysin 遺伝子ノックアウトマウスを用いて $A\beta$ の定量を行った。また、neprilysin の作用部位を明らかにするため、neprilysin の抗体を用いて、細胞内局在を解析した。さらに、neprilysin の発現が老化によって変化するか否かについて、8 週齢マウスと 2.5 年齢マウスを用いて活性を定量して比較した。また、培養神経細胞を用いて、neprilysin の発現を調節する因子の検索を行った。

(3) APP 結合蛋白の解析

分担研究者（鈴木）により、酵母を用いた two-hybrid 法により、APP 細胞質ドメインに結

合する因子を複数同定し、そのうち、 $A\beta$ 産生におよぼす影響および APP 結合蛋白について解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる遺伝子工学的手法はすべて P1 あるいは P2 レベルの操作であり、実験操作は P1 および P2 施設で行った。また、実験材料としてマウスを用いる場合は麻酔を用い、動物に苦痛を与えないよう配慮した。

C. 研究結果

$A\beta$ 産生を促進する遺伝子

主任研究者（駒野）により確立したスクリーニングによって同定された cDNA を解析した結果、小胞体ストレスによって誘導される Herp、小胞体からゴルジ体に蛋白輸送する Rab1A、および、オートファジーに関与する GATE-16 をコードするものが同定された。これらの cDNA を、それぞれ、マウス繊維芽細胞に導入し、この細胞の産生する $A\beta$ 量が増加するか否かを解析したところ、これら cDNA を遺伝子導入することにより、細胞の産生する $A\beta$ 量がほぼ二倍に増加することが明らかとなった。さらに Herp については、プレセニリンに作用し、 γ -セクレターゼ活性を上昇させる γ -セクレターゼ活性調節因子としての機能をもつことが考えられた。また、Rab1A および GATE-16 は、プレセニリンとは結合せず、プレセニリン複合体の構成因子ではないことが明らかとなった。したがって、Rab1A および GATE-16 は、細胞内の蛋白の輸送を調節し、間接的に $A\beta$ 産生を促進している可能性が考えられた。また、プレセニリン複合体の構成因子のうち PEN-2 が、 γ -セクレターゼ活性に極め

て重要な役割を果たしていることが明らかとなった(Sai et al., Submitted)。

Aβの分解酵素 neprilysin の解析

neprilysin 遺伝子ノックアウトマウスでは、脳内の Aβ量が増加していたことから、neprilysin が、実際に生体内で脳内の Aβの分解に関与していることが示された。また、neprilysin の発現が加齢に伴って低下すること、および、neprilysin の発現が神経ペプチドによって制御されていることが見出された。したがって、加齢に伴う Aβ量の増加は、neprilysin の発現低下が一因であることが強く示唆された。

Aβ産生に影響を与える APP 結合蛋白の解析

APP 細胞質ドメインに結合し、Aβ 生成を制御する因子とし、X11L、Fe65 および JIP が同定された。X11L は、NF-κB を介して、Aβ産生をあげることが明らかとなった。また、Fe65 は APP の細胞質ドメインに結合するが、結合部位より 14 アミノ酸アミノ末端側の Thr668 がリン酸化されると、Fe65 は APP から解離し、Fe65 による Aβ 生成の抑制効果が解除されることを見出した。JIP は、APP と結合し、Aβ 生成に抑制的に作用すること、また、APP の Thr668 の JNK によるリン酸化を促進することを見出した。

D. 考察

(1) Aβ 産生に関しては、(i) Herp は、プレセニリンに作用し、γ-セクレターゼ活性を上昇させるγ-セクレターゼ活性調節因子としての機能をもつことが考えられた。(ii) Rab1A および GATE-16 に関しては Aβ 産生のための細胞内蛋白輸送経路に関与している可能性が考えられた。

特に、GATE-16 は、細胞のオートファジーに関与する因子であると考えられており、細胞内のオートファジー経路の亢進が Aβ産生上昇を引き起こす可能性が示唆された。(iii)プレセニリン複合体のなかで PEN-2 と呼ばれる因子がγ-セクレターゼ活性を強力に調節する因子であることが考えられた。

(2) 脳での Aβ分解酵素は、neprilysin であり、その発現が老化に伴い低下していることが明らかとなった。このことは、老化に伴う Aβレベルの増加の一因として neprilysin の低下が考えられた。さらに、その発現の低下が神経ペプチドの低下によっている可能性が考えられる。

(3) APP 結合蛋白は、APP のリン酸化状態の変化により、Fe65 および JIP を介して Aβ産生が変動することが明らかとなった。また、X11L は、NF-κB を介して Aβ産生をあげることが明らかとなった。NF-κB は、炎症により活性化される転写因子であることを考えあわせると、脳内の炎症により、Aβ産生の上昇や沈着がおきうることが示唆された。

以上のことから、老化における Aβレベルの増加について、一つの要因としては、Aβ分解酵素 neprilysin の発現低下があることが明瞭に示されたが、一方、Aβ 産生に影響を与える因子として、Aβ 産生調節因子、及び APP 結合タンパクが複数同定された。このことは、老化に伴い、これら因子と Aβ分解酵素の低下との複合的な影響により Aβレベルの急激な変動がおきる可能性が考えられる。

E. 結論

本実験により、Aβ量を変動させる Aβ産生調節因子、Aβ分解酵素、APP 結合蛋白が同定された。

すなわち、A β 産生調節因子としては、小胞体ストレスによって誘導される Herp、小胞体からゴルジ体に蛋白輸送する Rab1A、オートファジーに關与する GATE-16、および、プレセニン複合体の構成因子のうち PEN-2 が同定された。

A β 分解酵素を担う分子については、脳では neprilysin であることが明らかとなり、その発現が老化に伴って低下していることが明らかとなった。また、neprilysin の発現は神経ペプチドによる制御を受けていることが明らかとなった。

APP に結合し、A β 生成を制御する因子としては、X11L、Fe65 および JIP が同定された。特に、APP のリン酸化状態の変化により、APP 結合蛋白、Fe65 および JIP を介して A β 産生が変動することが明らかとなった。また、X11L は、炎症時に活性化される転写因子 NF- κ B を介して A β 産生をあげることが明らかとなった。

以上の結果から、老化における A β レベルの増加について、一つの要因としては、A β 分解酵素 neprilysin の発現低下があることが明瞭に示された。一方、小胞体ストレスによる Herp の誘導、あるいは APP のリン酸化の変化、炎症においても生体内の A β レベルの変化がおきうることが示され、その分子的基盤も明らかとなった。老化における A β レベルの増加の主要な要因については、今後さらに、A β 分解酵素の発現低下に加え、これら A β 産生促進因子や APP 結合タンパクの関与の複合的要因があるか否かさらに詳細な解析が必要である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(2000 年度)

Sudoh S, Hua G, Kawamura Y, Maruyama K, Komano H and Yanagisawa K.

Intracellular site of γ -secretase for A β 42 generation in Neuro 2a cells harboring presenilin 1 mutation.

Eur J Biochem 267: 2036-2045, 2000

Taniguchi S, Fujita Y, Takahashi H, Hayashi S, Kakita A, Murayama S, Saido T.C., Hisanaga S, Iwatsubo T, Hasegawa M. Degradation of p35 to p25 in postmortem human and rat brains. FEBS Lett 45-50, 2001

Iwata S, Tsubuki Y, Takaki K, Watanabe M, Sekiguchi E, Hosoki M, Kawashima-Morishima, Lee H-J, Hama E, Sekine-Aizawa Y and Saido T.C.

Identification of the major A β 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: Suppression leads to biochemical and pathological deposition
Nature Med 6: 143-151, 2000

Iwata N, Tsubuki S, Hama E, Takaki Y, Shirotani K and Saido T.C.
Clearance of amyloid β -peptide from brain: transport or metabolism?
Nature Med 6: 718-719, 2000

Harigaya Y, Saido T.C., Eckman CB, Prada C-M, Shoji M and Younkin S.
Amyloid β protein starting pyroglutamate at position 3 is a major component of the amyloid deposits in the Alzheimer's disease brain.
Biochem Biophys Res Commun 276: 422-427, 2000

Saido T.C.
Degradation of amyloid- β peptide: a key to Alzheimer pathogenesis, prevention, and therapy. NeuroSci News 5(3): 52-62, 2000

Lee H-J, Tomioka M, Takaki Y, Masumoto H, and Saido T.C.
Molecular cloning and expression of aminopeptidase A isoforms from rat hippocampus.
Biochim Biophys Acta 1493:273-278, 2000

Takaki Y, Iwata N, Tsubuki S, Taniguchi S, Toyoshima S, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Lee H-J, Shirotani K and Saido T.C.
Biochemical Identification of the neutral endopeptidase family member responsible for the catabolism of amyloid β peptide in brain.
J Biochem 128: 897-902, 2000

- Russo C, Schettini G, Saïdo TC, Hulette C, Lippa C, Lannfelt L, Ghetti B, Gambetti P, Tabaton M and Teller JK. Preferential deposition of truncated amyloid- β peptides in brain of presenilin 1 gene mutation carriers. *Nature* 405:531-532, 2000
- Saïdo TC. Involvement of polyglutamine endolysis followed by pyroglutamate formation in the pathogenesis of triplet repeat/polyglutamine-expansion diseases. *Med. Hypotheses* 54:427-429, 2000
- Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, Okubo R, Saïdo TC, Funakoshi A, Miyasaka K, Ohota S, Tsujimoto G, Tanaka M, Ando F, Niino N. Distribution of geriatric disease-related genotypes in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epiderm* S46-55, 2000
- Nakagawa Y, Reed L, Nakamura M, McIntosh TK, Smith DH, Saatman KE, Raghupathi R, Clemens J, Saïdo TC, Lee Virginia ME, Trojanowski JQ. Brain trauma in aged transgenic mice induces regression of established A β deposit. *Exper Neurol* 163:244-252, 2000
- Lankiewicz S, Luetjens CM, Bui NT, Krohn AJ, Poppe M, Cole GC, Nicholson DW, Saïdo TC, Prehn HM. Activation of calpain I converts excitotoxic neuron death into a caspase-independent cell death. *J Biol Chem* 275:17064-17071, 2000
- Takeuchi A, Irizarry MC, Duff K, Saïdo TC, Hsiao, Ashe K, Hasegawa M, Mann DMA, Hyman BT, Iwatsubo T. Age-related A β deposition in transgenic mice overexpressing both Alzheimer mutant presenilin 1 and β amyloid precursor protein is not associated with global neuronal loss. *Am J Pathol* 157: 331-339, 2000
- Hiwasa T, Arase Y, Kikuno K, Hasegawa R, Sugaya S, Kita K, Saïdo TC, Yamamori H, Maki M, Suzuki N. Increase in ultraviolet sensitivity by overexpression of calpastatin in ultraviolet-resistant UVR-1 cells derived from ultraviolet-sensitive human R5a cells. *Cell death and Differentiation* 7: 531-537, 2000
- Koike H, Kouchi Z, Kinouchi T, Maeda T, Sorimachi H, Saïdo TC, Maruyama K, Okuyama A, Suzuki K, Ishiura S. Metabolism of amyloid precursor protein in COS cells transfected with a β -secretase candidate. *Cytotechnol. Cytotechnology* 33: 213-219, 2000
- Kitagaki H, Tomioka S, Yoshizawa T, Sorimachi H, Saïdo TC, Ishiura S, Suzuki K. Autolysis of calpain large subunit inducing irreversible dissociation of stoichiometric heterodimer of calpain. *Biosci Biotechnol Biochem* 64: 689-695, 2000
- Shoji M, Kawarabayashi T, Sato M, Sasaki A, Saïdo TC, Matsubara E, Yomidokoro Y, Kanai M, Shizuka M, Ishiguro K, Ikeda M, Harigaya Y, Okamoto K, Hirai S. Age-related amyloid β protein accumulation induces cellular death and macrophage activation in transgenic mice. *J Pathol* 191:93-101, 2000
- Yamaguchi A, Yamamoto N, Akamatsu N, Saïdo TC, Kaneda M, Umeda M, Tanoue K. PS-liposome and ox-LDL bind to different sites of the immunodominant domain (#155-183) of CD 36: a new study with GS95, a new anti-CD36 monoclonal antibody. *Thromb Res* 97:317-326, 2000
- Maruyama K, Usami M, Kametani F, Tomita T, Iwatsubo T, Saïdo TC, Mori H, Ishiura S. Molecular interactions between presenilin and calpain: inhibition of m-calpain protease activity by presenilin-1, 2 and cleavage of presenilin-1 by m-, mu-calpain, *Int. J Mol Med* 5: 269-273, 2000
- Bialkowska K, Kulkarni S, Du X, Goll DE, Saïdo TC, Fox JEB. Evidence that β 3 integrin-induced Rac activation involves the calpain-dependent formation of integrin clusters that are distinct from the focal complexes and focal adhesions that form as Rac and RhoA become active. *J Cell Biol* 151:685-695, 2000
- Tomita S, Fujita T, Kirino Y and Suzuki T. PDZ domain-dependent suppression of NF- κ B/p65-induced A β 42 production by a neuron specific X11-like protein. *J Biol Chem* 275: 13056-13060, 2000
- Lee D-S, Tomita S, Kirino Y and Suzuki T. Regulation of X11L-dependent amyloid precursor protein metabolism by XB51, a novel X11L-binding protein. *J Biol Chem* 275: 23134-23138, 2000
- Iijima K, Ando K, Takeda S, Satoh Y, Seki T,

Greengard P, Kirino Y, Nairn AC and Suzuki T.
Neuron-specific phosphorylation of
Alzheimer's β -amyloid precursor protein by
cyclin-dependent kinase 5.
J Neurochem 75:1085-1091,2000

Yagi Y, Tomita S, Nakamura M and Suzuki T.
Over-expression of human amyloid precursor
protein in Drosophila.
Mol Cell Biol Res Commn 4: 43-49,2000

Boyt AA, Suzuki T, Hone E, Grjec A and Martins
RN. The structure and multifaced function of the
amyloid precursor protein.
Clin Biochem Rev 21: 22-41,2000

鈴木利治「APP代謝とA β 生成に関する新知見、
—APP細胞質ドメインの機能を中心として—」
最新医学 55巻7号「Alzheimer病-病態解明の
新展開-」 p11-p19,2000

(2001年度)

Kawamura Y, Kikuchi A, Takada R, Takada S,
Sudoh S, Shibamoto S, Yanagisawa K and
Komano H.
Inhibitory effect of a presenilin 1 mutation on
the Wnt signalling pathway by enhancement of
 β -catenin phosphorylation.
Eur J Biochem 268:3036-3041,2001

Shirotni K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y,
Harigaya W, Maruyama K, Kiryu-Seo S,
Kiyama H, Iwata H, Tomita T, Iwatsubo T and
Saido TC.
Neprilysin degrades both amyloid β peptides
1-40 and 1-42 most rapidly and efficiently
among thiorphan- and phosphoramidon-
sensitive endopeptidases.
J Biol Chem 276: 21895-21901,2001

Choi W-S, Lee E-H, Chung C-W, Jung Y-K,
Jin B K, Kim SU, Oh TH, Saido TC and Oh YJ.
Cleavage of Bax is mediated by caspase-
dependent or -independent calpain activation in
dopaminergic neuronal cells: Protective role of
Bcl-2. J Neurochem 77: 1531-1541,2001

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotni K, Lu B,
Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee H-J and
Saido TC. Metabolic regulation of brain A β by
neprilysin. Science 292: 1550-1552,2001

Kaneko T, Yamashita T, Tohma Y, Nomura M,
Imajoh-Ohmi S, Saido TC, Nakao M, Saya H,
Yamamoto H and Yamashita J.
Calpain-dependent proteolysis of merlin occurs
by oxidative stress in meningiomas: a novel

hypothesis for tumorigenesis.
Cancer 92: 2662-2672,2001

Hama E, Shirotni K, Masumoto H,
Sekine-Aizawa, Y, Aizawa H and Saido TC.
Clearance of extracellular and cell-associated
amyloid β peptide through viral expression of
neprilysin in primary neurons.
J Biochem 130:721-726,2001

Russo C, Schettini G, Saido TC, Gambetti P,
Tabaton M and Teller JT.
N-Terminally truncated amyloid β peptides and
Alzheimer's disease.
Neurobiol Aging 22:345,2001

Kitazume S, Tachida Y, Oka R, Shirotni K,
Saido TC and Hashimoto Y.
Alzheimer's β -secretase, β -site amyloid
precursor protein-cleaving enzyme, is
responsible for cleavage secretion of a golgi-
resident sialyltransferase. Proc Natl Acad
Science USA 98: 13554-13559,2001

Kim JE, Han BS, Choi WS, Eom DS, Lee EH,
Oh TH, Markelonis GJ, Saido TC, Lee GE,
Chung IK and Oh YJ.
Temporospatial sequence of cellular events
associated with etoposide-induced neuronal cell
death : role of antiapoptotic protein Bcl-X_L.
J Neurosci Res 66: 1074-1082,2001

Nakaya T, Kawahara S, Watanabe S, Lee D-S,
Suzuki T and Kirino Y.
Identification and expression of a novel gene in
odour-taste associative learning in the
terrestrial slug. Genes Cells 6: 43-56,2001

Satoh Y, Hirakura Y, Shibayama S,
Hirashima N, Suzuki T and Kirino Y.
 β -amyloid peptides inhibit acetylcholine
release from cholinergic presynaptic nerve
endings isolated from an electric ray.
Neurosci Lett 302:97-100,2001

Ando K, Iijima K, Elliott JI, Kirino Y and Suzuki T.
Phosphorylation-dependent regulation of the
interaction of amyloid precursor protein with
Fe65 affects the production of β -amyloid.
J Biol Chem 276:40353-40361,2001

中矢正、鈴木利治、新井平伊
アミロイド蛋白とアルツハイマー病
分子精神医学 1(3):242-250,2001

中矢正、浅海真、鈴木利治
長期記憶形成と遺伝子発現

Bio industry 18(7):24-31,2001

多留偉功、馳桃子、鈴木利治

Rel ホモロジドメイン

生体の科学 52(5):386-387,2001

(2002 年度)

Sai X, Kawamura Y, Kokam K, Yamaguchi H, Shiraishi H, Suzuki R, Suzuki T, Kawaichi M, Toshiyuki Miyata T, Kitamura , De Strooper B, Yanagisawa K. and Komano H.

Endoplasmic reticulum stress-inducible protein, Herp, enhances presenilin-mediated generation of amyloid β -protein.

J Biol Chem 277:12915-12920, 2002

Komano H., Shiraishi H, Kawamura Y, Sai X, Suzuki R, Sermeels L, Kawaichi M, Kitamura T, and Yanagisawa K. A new functional screening system for identification of regulators for the generation of amyloid β -protein. J Biol Chem 277: 39627-39633, 2002

Fukami S, Watanabe K, Iwata N, Haraoka J, Lu B, Gerard NP, Gerard C, St George-Hyslop P, Saido T.C.

A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse brain: Synaptic and axonal localization inversely correlating with A β pathology. Neurosci Res 43: 39-56,2002

Shirohani K, Tsubuki S, Lee H-J, Maruyama K, Saido T.C. Generation of amyloid β peptide with pyroglutamate at position 3 in primary cortical neurons. Neurosci Lett 327:25-28,2002

Fukami S, Watanabe K, Iwata N, Haraoka J, Lu B, Gerard NP, Gerard C, St. George-Hyslop P. and Saido T.C.

A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse brain: Synaptic and axonal localization inversely correlating with A β pathology. Neurosci Res 43: 39-56, 2002

Fukami S, Iwata N, Saido T.C.

Therapeutic strategies of Alzheimer's disease through manipulation of A β metabolism: a focus on A β -degrading enzyme, neprilysin.

Drug Development Research 56: 171-183,2002

Takahashi M, Fukami S, Iwata N, Inoue K, Itohara S, Itoh H, Haraoka J, Saido T.C.

In vivo glioma growth requires host-derived matrix metalloproteinase 2 for maintenance of angioarchitecture.

Pharmacol Res 46:155-163,2002

Iwata N, Takaki Y, Fukami S, Tsubuki S, Saido T.C. Region-specific reduction of A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. J Neurosci Res 70: 493-500,2002

Hattori C, Asai M, Oma Y, Kino Y, Sasagawa N, Saido T.C., Maruyama K, Ishiura S. BACE1 interacts with nicastrin. Biochem Biophys Res Commun 293: 1228-1232,2002

Mori C, Spooner ET, Wisniewski KF, Wisniewski TM, Yamaguchi H, Saido T.C., Tolan DR, Selkoe DJ, Lemere CA. Intracellular A β 42 accumulation in Down syndrome brain. Amyloid 9: 88-102,2002

Kuwano K, Nisimura I, Uetsuki T, Saido T.C., Yoshikawa K. Activation of calpain in cultured neurons overexpressing Alzheimer amyloid precursor protein. Brain Res Mol Brains Res107: 166-175,2002

Tomioka M, Shirohani K, Iwata N, Lee H-J, Yang F, Cole GM, Seyama Y, Saido T.C. In vivo role of caspases in excitotoxic neuronal death : generation and analysis of transgenic mice expressing baculoviral caspase inhibitor, p35, in postnatal neurons. Mol Brain Res108: 18-32,2002

Saido T.C. A β metabolism: from Alzheimer research to brain aging control. In A β Metabolism and Alzheimer's Disease (Saido, T.C. ed) Landes Bioscience 2003

Saido T.C., Nakahara H. Proteolytic degradation of A β by neprilysin and other peptidases. In A β Metabolism and Alzheimer's Disease (Saido, T.C. ed) Landes Bioscience 2003

Kitazume S, Tachida Y, Oka R, Kotani N, Ogawa K, Suzuki M, Dohmae N, Takio K, Saido T.C., Hashimoto Y.

Characterization of a2,6-sialyltransferase cleavage by Alzheimer's β -secretase (BACE1). J Biol Chem 2003(in press)

Saito T, Takaki Y, Iwata N, Trojanowski J, Saido T.C. Perspectives: Alzheimer's disease, neuropeptide, neuropeptidase, and A β metabolism. Science (SAGE-KE) 2003(in press)

Kitazume S, Saido T.C., Hashimoto Y. Alzheimer's β -secretase cleaves a glycosyltransferase as a physiological substrate. Glycoconjugate J 2003(in press)

Tsubuki S, Takaki Y, Saido TC. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP render A β more resistant to physiologically relevant proteolytic degradation. Lancet 2003(in press)

Hase M, Yagi Y, Taru H, Tomita S, Sumioka A, Hori K, Nakamura M, Matsuno K and Suzuki T. Expression and characterization of the Drosophila X11-like/Mint protein during neural development. J Neurochem 81: 1223-1232, 2002

Taru H, Iijima K, Hase M, Kirino Y, Yagi Y and Suzuki T. Interaction of Alzheimer's β -amyloid precursor family proteins with scaffold proteins of the JNK signaling cascade. J Biol Chem 277: 20070-20078, 2002

Taru H, Kirino Y and Suzuki T. Differential roles of JIP scaffold proteins in the modulation of amyloid precursor protein metabolism. J Biol Chem 277: 27567-27574, 2002

Ishii J, Adachi H, Aoki J, Koizumi H, Tomita S, Suzuki T, Tsujimoto M, Inoue K and Arai H. SREC-II, a new member of the scavenger receptor type F family, trans-interacts with SRBC-I through its extracellular domain. J Biol Chem 277: 39696-39702, 2002

2. 学会発表 (2000年度)

川村勇樹、菊池章、高田律子、高田慎治、芝本さゆみ、柳澤勝彦、駒野宏人
Wntシグナル伝達系におけるプレセニン1の役割
第73回日本生化学会 2000年10月11-14日 横浜

川村勇樹、菊池章、高田律子、高田慎治、芝本さゆみ、柳澤勝彦、駒野宏人
Wntシグナル伝達系における変異プレセニン1の抑制作用
第43回日本神経化学会 2000年10月18-20日 金沢

Lee D-S., Tomita S, Takeda S, Martins R and Suzuki T. Isolation of cDNA encoding a novel protein that associates with neuron-specific X11L protein. 7th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. 2000, Washington D.C, USA

Ando K, Iijima K, Kirino Y and Suzuki T. Novel regulation of interaction between APP and its binding proteins. 7th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders.

2000, Washington D.C, USA

Iijima K, Ando K, Kirino Y, Suzuki T. Isolation and characterization of a novel APP binding protein. 7th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. 2000, Washington D.C, USA

Suzuki T. Function of proteins interacting with the cytoplasmic domain of APP. 7th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. 2000, Washington D.C, USA

Taru H, Yagi Y, Hase M, Tomita S, Kirino Y and Suzuki T. Isolation and characterization of a cDNA encoding a novel Drosophila APPL binding protein. 7th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. 2000, Washington D.C, USA

鈴木利治 A β の産生を制御する遺伝子群の発現調節機構 第73回日本生化学会大会シンポジウム講演 2000年10月11-14日 横浜

安藤香奈絵、飯島浩一、桐野豊、鈴木利治 APPとその結合タンパク質の相互作用におけるAPPリン酸化の機能 第73回日本生化学会大会 2000年10月11-14日 横浜

飯島浩一、安藤香奈絵、桐野豊、鈴木利治。新規APP結合タンパク質の単離と機能解析 第73回日本生化学会大会 2000年10月11-14日 横浜

鈴木利治、富田進、李東錫、安藤香奈絵、飯島浩一、多留偉功、高島愛子、馳桃子、八木克将、武田志津 APP細胞質ドメインおよびX11Lを中心とした細胞内Protein Interaction Mappingの解析 第23回日本分子生物学会年会 2000年12月13-16日 神戸

佐野良威、武田志津、高島愛子、富田進、桐野豊、糸原重美、鈴木利治 X11L/Mint2 ノックアウトマウスの作成と解析 第23回日本分子生物学会年会 2000年12月13-16日 神戸

(2001年度)

蔡曉蕊、川村勇樹、小亀浩市、宮田俊行、柳澤勝彦、駒野宏人
 γ -セクレターゼ活性を促進する因子
第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会 2001年9月26-28日 京都

駒野宏人、川村勇樹、蔡曉蕊、川市正史、北村俊雄、柳澤勝彦
新しいスクリーニング系を用いたガンマーセクレターゼ活性調節因子の同定について

第 74 回 日本生化学会 2001 年 10 月 28 日 京都

蔡曉蕊、川村勇樹、小亀浩市、宮田俊行、柳澤勝彦、駒野宏人

γ -セクレターゼ活性におよぼす Herp の影響
第 74 回 日本生化学会 2001 年 10 月 28 日 京都

駒野宏人

γ -セクレターゼ活性を調節する因子について
第 37 回 脳のシンポジウム 2002 年 3 月 15 日 長野

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lee H-J, Watanabe K, Sekiguchi M, Hosoki E, Lu B, Gerard NP, Gerard C and Saido TC.
The role of neprilysin in the metabolism of A β in brain. Society for Neuroscience 31th annual meeting, Nov.10-17, 2001, San Diego, U.S.A.

Takaki Y, Tsubuki S, Iwata N, Shirotani K, Yano L, Okamoto T, Gerard NP, Lu B, Gerard C and Saido TC.

Association of A β -metabolizing neutral endopeptidases with lipid raft in the brain. Society for Neuroscience 31th annual meeting, Nov.10-17, 2001, San Diego, U.S.A.

Tomioka M, Lee H-J, Fujii K, Tsubuki S, Watanabe K, Iwata N and Saido TC.
Transgenic generation of N-truncated A β bearing pyroglutamate induces calpain activation in the brain. Society for Neuroscience 31th annual meeting, Nov.10-17, 2001, San Diego, U.S.A.

鈴木利治

アミロイド前駆体タンパク質 APP のリン酸化 APP の機能および代謝、 β -アミロイド生成における役割 第 38 回日本生化学会北海道支部例会特別講演 2001 年 7 月 17 日 札幌

安藤香奈絵、飯島浩一、鈴木利治

APP リン酸化による APP-Fe65 相互作用と β -アミロイド生成の制御機構 第 74 回日本生化学会大会 2001 年 10 月 25-28 日 京都

荒木陽一、富田進、鈴木利治

X11-like と結合する新規膜蛋白質の構造と機能解析 第 74 回日本生化学会大会 2001 年 10 月 25-28 日 京都

住岡暁夫、李東錫、富田進、鈴木利治

X11L 結合タンパク質 XB51 の Alternative splicing による結合の制御 第 24 回日本分子生物学会年会 2001 年 12 月 9-12 日 横浜

Ando K, Iijima K, Kirino Y and Suzuki T.
Phosphorylation-dependent regulation on the interaction of amyloid precursor protein with Fe65 and the production of beta amyloid.
第 24 回日本分子生物学会年会
2001 年 12 月 9-12 日 横浜

多留偉功、飯島浩一、馳桃子、八木克将、桐野豊、鈴木利治

アミロイド前駆体タンパク質の細胞質ドメイン結合分子による代謝調節 第 24 回日本分子生物学会年会 2001 年 12 月 9-12 日 横浜

荒木陽一、富田進、鈴木利治

X11-like を介した Golgi 体非依存的な APP 輸送経路の解析 第 24 回日本分子生物学会年会 2001 年 12 月 9-12 日 横浜

Iijima K, Asaumi M, Ando K, Kirino Y and Suzuki T. hARD1, human homologue of ARD1 N-terminal acetyltransferase, binds to Alzheimer's Amyloid Precursor Protein and reduces A β 40 secretion.

第 24 回日本分子生物学会年会 2001 年 12 月 9-12 日 横浜

佐野良威、武田志津、高島愛子、富田進、石龍徳、糸原重美、鈴木利治

マウス脳における X11-like タンパク質の発現解析 第 24 回日本分子生物学会年会 2001 年 12 月 9-12 日 横浜

(2002 年度)

駒野宏人

γ -セクレターゼ活性を調節する因子について
第 37 回 脳のシンポジウム 2002 年 3 月 長野

白石博久、川村勇樹、鈴木亮、蔡 曉蕊、柳澤勝彦、駒野宏人

small GTPase Rab1A の過剰発現による A β 産生の促進 第 45 回日本神経化学会 2002 年 7 月 17 日 札幌

蔡 曉蕊、小亀浩市、白石博久、鈴木亮、宮田敏行、柳澤勝彦、駒野宏人

Herp による A β 産生増加機構の解析
第 45 回日本神経化学会 2002 年 7 月 17 日 札幌

Komano H, Sai X, Kawamura Y, Kokame K, Yamaguchi H, Shiraishi H, Suzuki R, Kawaichi M, Miyata T, Kitamura T and Yanagisawa K.

A new functional screening system identifies cDNAs that increase γ -cleavage.
The 8th International Conference on

Alzheimer's disease and related disorders, July 22, 2002, Stockholm, Sweden

蔡 曉蕊、小亀浩市、白石博久、鈴木亮、宮田敏行、柳澤勝彦、駒野宏人
Herp による γ -セクレターゼ活性促進機構の解析 第 75 回 日本生化学会 2002 年 10 月 14 日 京都

白石博久、川村勇樹、鈴木亮、蔡 曉蕊、柳澤勝彦、駒野宏人
Rab1A による APP γ 切断の促進 第 75 回 日本生化学会 2002 年 10 月 16 日 京都

Komano H, Sai X, Kawamura Y, Shiraishi H, Suzuki R, Kitamura T and Yanagisawa K.
A new function screening system identified ER-stress-inducible protein, Herp, as enhancer of amyloid β -protein.
第 25 回 日本分子生物学会年会 シンポジウム 2002 年 12 月 14 日 横浜

西道隆臣 アルツハイマー病を科学する
日本生物教育学会第 72 回全国大会 2002 年 1 月 静岡

西道隆臣 アルツハイマー病と β アミロイド
第 5 回脳・ライフ研シンポジウム「脳健康—脳医療の最前線」2002 年 2 月 東京

西道隆臣 $A\beta$ 分解システムの解析と利用
第 2 回生化学マーカーサブコミッティ 2002 年 2 月 東京

西道隆臣 $A\beta$ 分解システムの解析と応用
第 5 回アルツハイマー病ミニシンポジウム 2002 年 2 月 東京

西道隆臣 アミロイド β タンパクの凝集開始の分子機構 第 37 回脳のシンポジウム 2002 年 3 月 松本

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病
日本基礎老化学会第 25 回大会 2002 年 3 月 茨城

和田圭司、西道隆臣
神経疾患と蛋白質分解・分子シャペロン 第 25 回神経科学学会 2002 年 7 月 東京

西道隆臣 アルツハイマー病と $A\beta$ 代謝
第 7 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会 2002 年 8 月 愛知

濱江美、城谷圭朗、益本創、藍澤陽子、藍澤広行、西道隆臣 Clearance of extracellular and cell-

associated amyloid β peptide through viral expression of neprilysin in primary neurons
第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

岩田修永、西道隆臣 脳内 β アミロイドペプチド ($A\beta$)の代謝と分解酵素ネプリライシン
第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

服部千夏、浅井将、笹川昇、西道隆臣、丸山敬、石浦章一 アルツハイマー病発症にかかわる BACE1 の機能解析
第 75 回日本生化学会大会 2002 年 10 月 京都

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病 シンポジウム「痴呆研究の進歩」 2002 年 11 月 東京

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病
第 15 回内藤コンファレンス「難病の分子生物学 (III)」 2002 年 10 月 神奈川

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病
第 13 回フォーラム・イン・ドージン 2002 年 11 月 熊本

西道隆臣 プロテアーゼ制御を介した神経細胞死抑制機構に関する研究 シンポジウム 2002「明日をめざす科学技術」 2002 年 10 月 東京

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病
第 22 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2002 年 11 月 静岡

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病
東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野セミナー 2002 年 9 月 東京

西道隆臣 $A\beta$ 代謝とアルツハイマー病
第 19 回日本毒性薬理学会 2003 年 1 月 東京

西道隆臣
 $A\beta$ metabolism and Alzheimer's disease
千葉大学国際シンポジウム 2002 年 2 月 千葉

Hashimoto Y, Yamaji T, Saido TC, Kawaguchi S.
Control mechanisms of glyco-chain expression and their recognition by lectins.
Asian Molecular Biology Organization International Training Course, March, 2002, Wako, Japan

Saido TC. $A\beta$ metabolism and Alzheimer's disease. UCSF-RIKEN Neuroscine Exchange Lecture, March, 2002, San Francisco, U.S.A.

Saido TC, Tsubuki S, Takaki Y, Huang S-M, Saito T, Iwata N. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP render a resistant to

proteolytic degradation. Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting. Nov., 2002, Orlando, U.S.A.

Iwata N, Takaki Y, Fukami S, Tsubiki S, Sekiguchi M, Watanabe K, Hosoki E, Saido TC. Region-specific reduction of A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting. Nov., 2002, Orlando, U.S.A.

Saido TC. Identification and utilization of A β degrading peptides. The World's leading Experts In Dementia Research, March, 2002, Stockholm, Sweden

Yang F, Morihara T, Beech W, Chen P, Lim G, Saido TC, Frautschy S, Cole GM. Curcumin stimulates microglia phagocytosis of amyloid in vivo and in vitro. Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting. Nov., 2002, Orlando, U.S.A.

Saido TC. Neprilysin. The 8th international conference on Alzheimer's disease and related disorders, July, 2002, Stockholm, Sweden

鈴木利治, 荒木陽一, 山口晴保
新規カドヘリン様タンパク質をコードする遺伝子群と神経変性への関与 シンポジウム「神経機能をつかさどる新規遺伝子群の解析と役割」招待講演 第25回日本神経科学大会 2002年7月4-9日 東京

多留偉功, 鈴木利治
アルツハイマーアミロイド前駆体タンパク質の結合タンパク質による代謝およびリン酸化制御」シンポジウム「神経変性疾患解明への生化学的アプローチ」招待講演 第75回日本生化学会大会 2002年10月14-17日 京都

住岡暁夫, 鈴木利治
XB51 splicing 多様体による β -アミロイド産生の制御 第75回日本生化学会大会 2002年10月14-17日 京都

浅海真, 飯島浩一, 桐野豊, 鈴木利治
新規 APP 結合タンパク質 hARD1 の単離と機能解析 第75回日本生化学会大会 2002年10月14-17日 京都

Takeda S, Seki K, Sano Y, Suzuki T, Itoharu S.
"Role of phospho-Thr668 of Alzheimer's β -amyloid precursor protein in neuronal functions" in Symposium 「アルツハイマー病の分子生物学」招待講演 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

Suzuki T, Araki Y, Tomita S, Sumioka A, Sano Y, Asaumi M, Kawaguchi E, Omori K, Yoshida T, Wada S, Kashima R, Iijima K, Yamaguchi H, Hidenori Taru

"Regulation of APP metabolism by interaction of novel proteins with APP through cytoplasmic X11L protein" in Symposium 「アルツハイマー病の分子生物学」招待講演 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

住岡暁夫, 鈴木利治
APP および APP 細胞内結合タンパク質と 14-3-3 protein の相互作用の解析 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

多留偉功, 鈴木利治
アルツハイマーアミロイド前駆体タンパク質の JNK/SAPK によるリン酸化とその制御 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

猪俣秀彦, 宮澤恵二, 鈴木利治, 喜多村直美
APP のリン酸化と kinesin による輸送における JIP-1b の役割 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

荒木陽一, 富田進, 吉田知弘, 重永泰典, 山口晴保, 鈴木利治
X11-like と結合するノンクラシカルカドヘリン分子 Alcadin の ectodomain shedding の解析 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

時藤浩昭, 宮本加奈子, 辻幸香, 石川裕之, 鈴木利治, 松野健治
ショウジョウバエを用いた, アミロイド前駆体タンパク質の代謝制御因子 X11-like と Alcadin に関する研究 第25回日本分子生物学会 2002年12月11-14日 横浜

Suzuki T.
Phosphorylation of APP.
8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. July 20-25, 2002, Stockholm, Sweden

Taru H, Iijima K, Hase M, Yagi Y, Suzuki T.
Evolutionally conserved interactions of amyloid precursor protein family members implicated in the metabolism. July 20-25, 2002, Stockholm, Sweden

Araki Y, Yamaguchi H, Tomita S, Suzuki T.
Coupling of APP with novel membrane proteins through neuron-specific adaptor protein, X11-like. July 20-25, 2002, Stockholm, Sweden

Sumioka A, Taru H, Tomita S, Suzuki T.
Characterization of X11L binding protein, XB51.
July 20-25, 2002, Stockholm, Sweden

Iijima K, Asaumi M, Ando K, Suzuki T.
Isolation and characterization of a novel type
APP binding protein. July 20-25, 2002, Stockholm,
Sweden

Sano Y, Takeda S, Itohara S, Suzuki T.
A distinct expression profile of X11-like/Mint2
from that of X11/Mint1 in mouse brain. July 20-25,
2002, Stockholm, Sweden

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

アルツハイマー病関連遺伝子のスクリーニング法 特願 2002-223200

アルツハイマー病関連遺伝子、タンパク質およびそれらの用途 特願 2002-353707

アルツハイマー病関連遺伝子、タンパク質およびそれらの用途 特願 2003-003733

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
(2002年度)					
Sai X, Kawamura Y, Kokame K, Yamaguchi H, Shiraishi H, Suzuki R, Suzuki T, Kawaichi M, Miyata T, Kitamura T, De Strooper B, Yanagisawa K, Komano H.	Endoplasmic reticulum stress-inducible protein, Herp, enhances presenilin-mediated generation of amyloid β -protein.	J Biol Chem	277	12915-12920	2002
Komano H, Shiraishi H, Kawamura Y, Sai X, Suzuki R, Serneels L, Kawaichi M, Kitamura T, Yanagisawa K.	A new functional screening system for identification of regulators for the generation of amyloid β -protein.	J Biol Chem	277	39627-39633	2002
Fukami S, Watanabe K, Iwata N, Haraoka J, Lu B, Gerard NP, Gerard C, St George-Hyslop P, Saido TC.	A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse brain: Synaptic and axonal localization inversely correlating with A β pathology	Neurosci Res	43	39-56	2002
Shirotani K, Tsubuki S, Lee H-J, Maruyama K, Saido TC.	Generation of amyloid β peptide with pyroglutamate at position 3 in primary cortical neurons	Neurosci Lett	327	25-28	2002
Fukami S, Iwata N, Saido TC.	Therapeutic strategies of Alzheimer's disease through manipulation of A β metabolism: a focus on A β -degrading enzyme, neprilysin	Drug Development Research	56	171-183	2002
Takahashi M, Fukami S, Iwata N, Inoue K, Itohara S, Itoh H, Haraoka J, Saido TC.	<i>In vivo</i> glioma growth requires host-derived matrix metalloproteinase 2 for maintenance of angioarchitecture	Pharmacol Res	46	155-163	2002
Iwata N, Takaki Y, Fukami S, Tsubuki S, Saido TC.	Region-specific reduction of A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging	J Neurosci Res,	70	493-500	2002
Hattori C, Asai M, Oma Y, Kino Y, Sasagawa N, Saido TC, Maruyama K, Ishiura S	BACE1 interacts with nicastrin	Biochem Biophys Res Commun	293	1228-1232	2002
Mori C, Spooner ET, Wisniewski KE, Wisniewski TM,	Intracellular A β 42 accumulation in Down syndrome brain	Amyloid	9	88-102	2002

Yamaguchi H, Saïdo TC, Tolan DR, Selkoe DJ, Lemere CA.					
Kuwano K, Nisimura I, Uetsuki T, Saïdo TC, Yoshikawa K.	Activation of calpain in cultured neurons overexpressing Alzheimer amyloid precursor protein	Brain Res Mol Brains Res	107	166-175	2002
Tomioka M, Shirotani K, Iwata N, Lee H-J, Yang F, Cole GM, Seyama Y, Saïdo TC.	In vivo role of caspases in excitotoxic neuronal death : generation and analysis of transgenic mice expressing baculoviral caspase inhibitor, p35, in postnatal neurons	Mol Brain Res	108	18-32	2002
Kitazume S, Saïdo TC, Hashimoto Y.	Alzheimer's β -secretase cleaves a glycosyltransferase as a physiological substrate	Glycoconjugate J	(in press)		2002
Tsubuki S, Takaki Y, Saïdo TC.	Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP render A β more resistant to physiologically relevant proteolytic degradation	Lancet	(in press)		2003
Kitazume S, Tachida Y, Oka R, Kotani N, Ogawa K, Suzuki M, Dohmae N, Takio K, Saïdo TC, Hashimoto Y.	Characterization of a2,6-sialyltransferase cleavage by Alzheimer's β -secretase (BACE1)	J Biol Chem	(in press)		2003
Saito T, Takaki Y, Iwata N, Trojanowski J, Saïdo TC.	Alzheimer's disease, neuropeptide, neuropeptidase, and A β metabolism	Science (SAGE-KE)	(in press)		2003
Hase M, Yagi Y, Taru H, Tomita S, Sumioka A, Hori K, Nakamura M, Matsuno K, Suzuki T.	Expression and characterization of the <i>Drosophila</i> X11-like/Mint protein during neural development.	J Neurochem	81	1223-1232	2002
Taru H, Iijima K, Hase M, Kirino Y, Yagi Y, Suzuki T.	Interaction of Alzheimer's β -amyloid precursor family proteins with scaffold proteins of the JNK signaling cascade	J Biol Chem	277	20070-20078	2002
Taru H, Kirino Y, Suzuki T.	Differential roles of JIP scaffold proteins in the modulation of amyloid precursor protein metabolism	J Biol Chem	277	27567-27574	2002
Ishii J, Adachi H, Aoki J, Koizumi H, Tomita S, Suzuki T, Tsujimoto M, Inoue K, Arai H.	SREC-II, a new member of the scavenger receptor type F family, trans-interacts with SRBC-I through its extracellular domain	J Biol Chem	277	39696-39702	2002
中矢正、鈴木利治	アルツハイマー病発症の分子機構—アミロイド前駆体蛋白質からのアプローチ	蛋白質・核酸・酵素	47	1405-1414	2002
(2001年度)					
Kawamura Y, Kikuchi A, Takada R, Takada S, Sudoh S, Shibamoto S, Yanagisawa K, Komano H.	Inhibitory effect of a presenilin 1 mutation on the Wnt signalling pathway by enhancement of β -catenin phosphorylation.	Eur J Biochem	268	3036-3041	2001
Shirotani K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y, Harigaya W, Maruyama K, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Iwata H, Tomita T, Iwatsubo T, Saïdo TC.	Nepilysin degrades both amyloid β peptides 1-40 and 1-42 most rapidly and efficiently among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases	J Biol Chem	276	21895-21901	2001
Choi W-S, Lee E-H, Chung C-W, Jung Y-K, Jin BK, Kim SU, Oh TH, Saïdo TC, Oh YJ.	Cleavage of Bax is mediated by caspase-dependent or -independent calpain activation in dopaminergic neuronal cells: Protective role of Bcl-2.	J Neurochem	77	1531-1541	2001

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee H-J, <u>Saido TC</u> .	Metabolic regulation of brain A β by neprilysin	Science	292	1550-1552	2001
Kaneko T, Yamashita T, Tohma Y, Nomura M, Imajoh-Ohmi S, <u>Saido TC</u> , Nakao M, Saya H, Yamamoto H, Yamashita J.	Calpain-dependent proteolysis of merlin occurs by oxidative stress in meningiomas: a novel hypothesis for tumorigenesis.	Cancer	92	2662-2672	2001
Hama E, Shirotani K, Masumoto H, Sekine-Aizawa Y, Aizawa H, <u>Saido TC</u> .	Clearance of extracellular and cell-associated amyloid β peptide by viral expression of neprilysin in primary culture.	J Biochem	130	721-726	2001
Russo C, Schettini G, <u>Saido TC</u> , Gambetti P, Tabaton M, Teller JT.	N-Terminally truncated amyloid β peptides and Alzheimer's disease.	Neurobiol Aging	22	345	2001
Kitazume S, Tachida Y, Oka R, Shirotani K, <u>Saido TC</u> , Hashimoto Y.	Alzheimer's β -secretase, β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme, is responsible for cleavage secretion of a golgi-resident sialyltransferase.	Proc Natl Acad Science USA	98	13554-13559	2001
Kim JE, Han BS, Choi WS, Eom DS, Lee EH, Oh TH, Markelonis GJ, <u>Saido TC</u> , Lee GE, Chung IK, Oh YJ.	Temporospatial sequence of cellular events associated with etoposide-induced neuronal cell death: role of antiapoptotic protein Bcl-X _L	J Neurosci Res	66	1074-1082	2001
Taniguchi S, Fujita Y, Takahashi H, Hayashi S, Kakita A, Murayama S, <u>Saido TC</u> , Hisanaga S, Iwatsubo T, Hasegawa M.	Calpain-mediated degradation of p35 to p25 in postmortem human and rat brains.	FEBS Lett	489	46-50	2001
Nakaya T, Kawahara S, Watanabe S, Lee D-S, <u>Suzuki T</u> , Kirino Y.	Identification and expression of novel gene in odour-taste associative learning in the terrestrial slug.	Genes Cells	6	43-56	2001
Satoh Y, Hirakura Y, Shibayama S, Hirashima N, <u>Suzuki T</u> , Kirino Y.	β -amyloid peptides inhibit acetylcholine release from cholinergic presynaptic nerve endings isolated from an electric ray.	Neurosci Lett	302	97-100	2001
Ando K, Iijima K, Elliott I, Kirino Y, <u>Suzuki T</u> .	Phosphorylation-dependent regulation of the interaction of amyloid precursor protein with Fe65 affects the production of β -amyloid.	J Biol Chem	276	40353-40361	2001
中矢正、 <u>鈴木利治</u> 、新井平伊	アミロイド蛋白とアルツハイマー病	分子精神医学	1	242-250	2001
中矢正、浅海真、 <u>鈴木利治</u>	長期記憶形成と遺伝子発現	Bio industry	18	24-31	2001
多留偉功、馳桃子、 <u>鈴木利治</u>	Rel ホモロジドメイン	生体の科学	52	386-387	2001
富田進、 <u>鈴木利治</u>	PDZ ドメイン	生体の科学	52	496-497	2001
(2000年度)					
Sudoh S, Hua G, Kawamura Y, Maruyama K, <u>Komano H</u> , Yanagisawa K, <u>Saido TC</u> .	Intracellular site of A β 42- γ -cleavage which is enhanced by presenilin 1 mutations.	Eur J Biochem	267	2036-2045	2000
<u>Saido TC</u>	Involvement of polyglutamine endolysis followed by pyroglutamate formation in	Med Hypotheses	54	427-429	2000

	the pathogenesis of triplet repeat/polyglutamine-expansion diseases.				
Iwata S, Tsubuki Y, Takaki K, Watanabe M, Sekiguchi E, Hosoki M, Kawashima-Morishima, H-J Lee, Hama E, Sekine-Aizawa Y, Saïdo TC.	Identification of the major A β 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: Suppression leads to biochemical and pathological deposition.	Nature Med	6	143-151	2000
Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, Okubo R, Saïdo TC, Funakoshi A, Miyasaka K, Ohota S, Tsujimoto G, Tanaka M, Ando F, Niino N.	Distribution of geriatric disease-related genotypes in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA).	J Epiderm		S46-55	2000
Russo C, Schettini G, Saïdo TC, Hulette C, Lippa C, Lannfelt L, Ghetti B, Gambetti P, Tabaton M, Teller JK.	Presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease.	Nature	405	531-532	2000
Nakagawa Y, Reed L, Nakamura M, McIntosh TK, Smith DH, Saatman KE, Raghupathi R, Clemens J, Saïdo TC, Lee Virginia ME, Trojanowski JQ.	Brain trauma in aged transgenic mice induces regression of established A β deposit.	Exper Neurol	163	244-252	2000
Lankiewicz S, Luetjens CM, Bui NT, Krohn AJ, Poppe M, Cole GC, Nicholson DW, Saïdo TC, Prehn HM.	Activation of calpain I converts excitotoxic neuron death into a caspase-independent cell death.	J Biol Chem	275	17064-17071	2000
Takeuchi A, Irizarry MC, Duff K, Saïdo TC, Hsiao, Ashe K, Hasegawa M, Mann DMA, Hyman BT, Iwatsubo T.	Age-related A β deposition in transgenic mice overexpressing both Alzheimer mutant presenilin 1 and β amyloid precursor protein is not associated with global neuronal loss.	Am J Pathol	157	331-339	2000
Hiwasa T, Arase Y, Kikuno K, Hasegawa R, Sugaya S, Kita K, Saïdo TC, Yamamori H, Maki M, Suzuki N.	Increase in ultraviolet sensitivity by overexpression of calpastatin in ultraviolet-resistant UVR-1 cells derived from ultraviolet-sensitive human R5a cells.	Cell death and Differentiation	7	531-537	2000
Iwata N, Tsubuki S, Hama E, Takaki Y, Shirotani K, Saïdo TC.	Clearance of amyloid β -peptide from brain: transport or metabolism?	Nature Med	6	718-719	2000
Harigaya Y, Saïdo TC, Eckman CB, Prada C-M, Shoji M, Younkin S.	Amyloid β protein starting pyroglutamate at position 3 is a major component of the amyloid deposits in the Alzheimer's disease brain.	Biochem Biophys Res Commun	276	422-427	2000
Saïdo TC.	Degradation of amyloid- β peptide: a key to Alzheimer pathogenesis, prevention, and therapy.	NeuroSci News	5	52-62	2000
Sekine-Aizawa Y, Hama E, Watanabe K, Tsubuki S, Kanai-Azuma M, Kanai Y, Arai H, Aizawa H, Iwata N, Saïdo TC.	Matrix metalloproteinase (MMP) system in brain: Identification and characterization of brain-specific MMP highly expressed in cerebellum.	Eur J Neurosci	13	935-948	2000
Bialkowska K, Kulkarni S, Du X, Goll DE, Saïdo TC, Fox JEB.	Evidence that beta3 integrin-induced Rac activation involves the calpain-dependent formation of integrin clusters	J Cell Biol	151	685-695	2000

	that are distinct from the focal complexes and focal adhesions that form as Rac and RhoA become active.				
Lee H-J, Tomioka M, Takaki Y, Masumoto H, <u>Saido TC.</u>	Molecular cloning and expression of aminopeptidase A isoforms from rat hippocampus.	Biochim Biophys Acta	1493	273-278	2000
Takaki Y, Iwata N, Tsubuki S, Taniguchi S, Toyoshima S, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Lee H-J, Shirohani K, <u>Saido TC.</u>	Biochemical Identification of the neutral endopeptidase family member responsible for the catabolism of amyloid b peptide in brain.	J Biochem	128	897-902	2000
Kawarabayashi T, Younkin LH, <u>Saido TC,</u> Shoji M, Hsiao A, Younkin SG.	Age-dependent changes in brain, cerebrospinal fluid, and plasma amyloid b protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease.	J Neurosci	21	372-381	2000
Koike H, Kouchi Z, Kinouchi T, Maeda T, Sorimachi H, <u>Saido TC,</u> Maruyama K, Okuyama A, Suzuki K, Ishiura S.	Metabolism of amyloid precursor protein in COS cells transfected with a β -secretase candidate.	Cytotechnol	33	213-219	2000
Kitagaki H, Tomioka S, Yoshizawa T, Sorimachi H, <u>Saido TC,</u> Ishiura S, Suzuki K.	Autolysis of calpain large subunit inducing irreversible dissociation of stoichiometric heterodimer of calpain.	Biosci Biotechnol Biochem	64	689-695	2000
Shoji M, Kawarabayashi T, Sato M, Sasaki A, <u>Saido TC,</u> Matsubara E, Yomidokoro Y, Kanai M, Shizuka M, Ishiguro K, Ikeda M, Harigaya Y, Okamoto K, Hirai S.	Age-related amyloid b protein accumulation induces cellular death and macrophage activation in transgenic mice.	J Pathol	191	93-101	2000
Yamaguchi A, Yamamoto N, Akamatsu N, <u>Saido TC,</u> Kaneda M, Umeda M, Tanoue K.	PS-liposome and ox-LDL bind to different sites of the immunodominant domain (#155-183) of CD 36: a new study with GS95, a new anti-CD36 monoclonal antibody.	Thromb Res	97	317-326	2000
Maruyama K, Usami M, Kametani F, Tomita T, Iwatsubo T, <u>Saido TC,</u> Mori H, Ishiura S.	Molecular interactions between presenilin and calpain: inhibition of m-calpain protease activity by presenilin-1, 2 and cleavage of presenilin-1 by m, mu-calpain,	In J Mol Med	5	269-273	2000
Tomita S, Fujita T, Kirino Y, <u>Suzuki T.</u>	PDZ domain-dependent suppression of NF-kB/p65-induced A β 42 production by a neuron-specific X11-like protein.	J BiolChem	275	13056-13060	2000
Iijima K, Ando K, Takeda S, Satoh Y, Seki T, Itoharu S, Greengard P, Kirino Y, Nairn AC, Suzuki T.	Neuron-specific phosphorylation of Alzheimer's β -amyloid precursor protein by cyclin-dependent kinase 5.	JNeurochem	75	1085-1091	2000
Lee D-S, Tomita S, Kirino Y, <u>Suzuki T.</u>	Regulation of X11L-dependent amyloid precursor protein metabolism by XB51, a novel X11L-binding protein	J BiolChem	275	23134-23138	2000
Yagi Y, Tomita S, Nakamura M, <u>Suzuki T.</u>	Overexpression of human amyloid precursor protein in Drosophila.	Mol Cell Biol Res Commun	4	43-49	2000
鈴木利治	アミロイド前駆体タンパク(A β)代謝とアミロイド β タンパク生成に関する新発見	最新医学	55	1581-1589	2000

20020246

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.13-P.17の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。