

原著論文による発表

12 件

それ以外（レビュー等）の発表

件

そのうち主なもの

論文発表

Naohiro Sakata, Yoshinobu Hoshii,

Tomomi Nakamura, Makiko Kiyama,

Hirofumi Arai, Masatoshi Omoto,

Mitsunori Morimatsu, Tokuhiro

Ishihara: Colocalization of Apolipoprotein

A \square in various kinds of systemic

amyloidosis. J Histochem Cytochem 53:1-6,

2005

H. 知的所有権の出願・取得状況

1, 特許取得 なし

2, 実用新案登録 なし

3, その他 なし

表Ⅰ. 鳥のアミロイド-シス発症頻度

	総数	ア数	♂	♀	性別不明	年齢
コブハクチョウ	17羽	16/17	10/10	4/5	2/2	3才の2羽、他9才以上
コクチョウ	1羽	1/1	1/1			推定20歳
クロエリハクチョウ	1羽	1/1		1/1		不明
コシベニペリカン	1羽	0/1	0/1			26歳
アカリュウキュウガモ	1羽	1/1	1/1			推定7歳以上
エジプトガン	1羽	1/1		1/1		7歳
アオバト	1羽	0/1			0/1	幼鳥(7M)
トビ	1羽	0/1			0/1	成鳥?
ツグミ	1羽	0/1		0/1		8ヶ月(?)
ツミ	1羽	0/1	0/1			幼鳥
ノスリ	1羽	0/1		0/1		成鳥

表Ⅱ：粗抽出鳥アミロイド線維のマウスアミロイド-シスの発症促進効果：

実験群	投与した物質	アミロイド沈着頻度
1群	鳥肝臓アミロイド線維	3/5
2群	鳥脾臓アミロイド線維	3/5
3群	マウスアミロイド線維	5/5
4群	生食	0/5

表Ⅲ：Triptolide による、実験的マウスAAアミロイド-シスに対する発症抑制効果：

投与した試薬および量	アミロイド沈着頻度および量	
Triptolide 480 μ g/ kg	0/10	0
Triptolide 360 μ g/ kg	0/10	0
Triptolide 240 μ g/ kg	2/10	微量
Triptolide 120 μ g/ kg	3/10	微量
MTX 13.5 μ g/ kg	10/10	中等量
生食	10/10	中等量

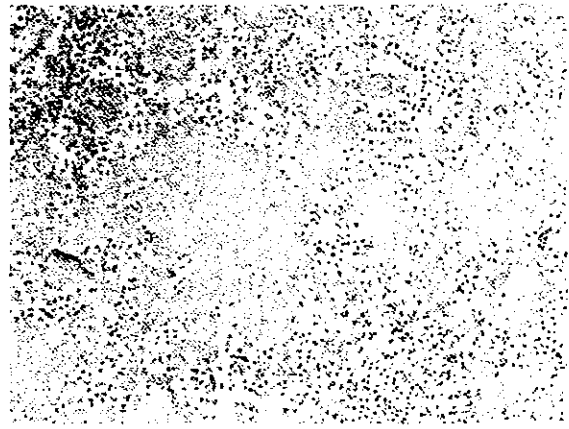
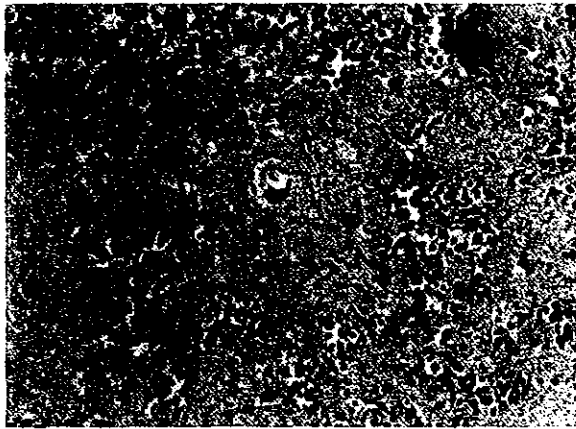


写真 1. コブハクチョウの脾臓にびまん性にアミロイドの沈着がみられた。このアミロイドは抗ヒト AA 抗体とよく反応した。左：HE 染色、右：免疫染色（抗ヒト AA）

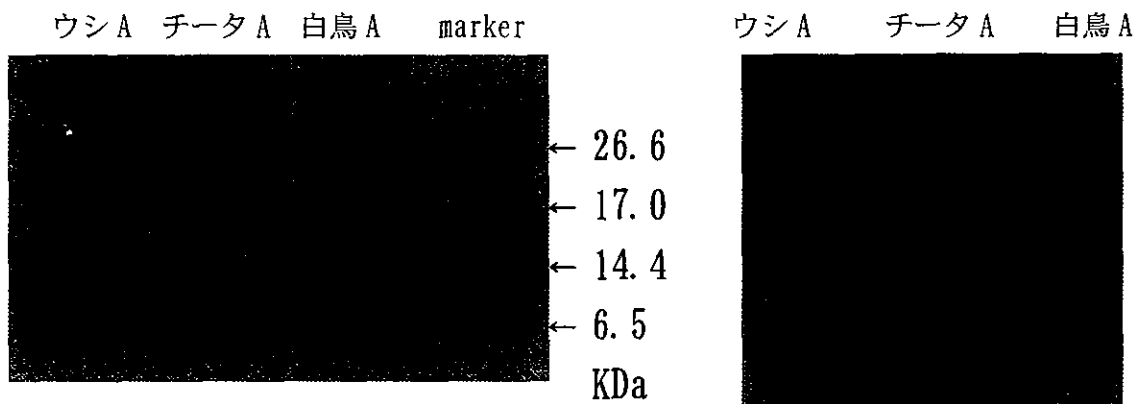
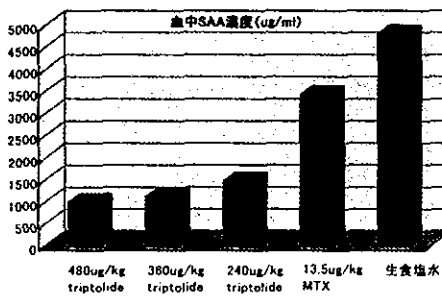


写真 2. ハクチョウアミロイド線維の生化学的検討。左：SDS-PAGE でハクチョウアミロイド線維を分離し、14.4Kda の明瞭なバンドが確認でき、このバンドが抗ヒト AA 抗体と反応した（右）。



グラフ I. Triptolide、MTX の投与による血中 SAA 濃度の変化。

480、360、240ug/kg の triptolide をカゼインと同時にマウスに7日間連続投与し、初日のみ AEF も投与した。8日目の血清 SAA 濃度である。図では示されていないが、この時点ではすべての個体の血清 IL-6 の濃度は正常範囲であった。

モデル動物を用いた FAP 及び透析アミロイドーシスの発症機構の解析

分担研究者 樋口京一 信州大学大学院医学研究科加齢生物学分野
共同研究者 付笑影*, Zhang Beiru*, Zhang Huanyu*, 澤下仁子*, 森政之*,
徳田隆彦**, 池田修一**, 前田秀一郎***
*信州大学大学院医学研究科加齢生物学分野,
**信州大学医学部第3内科,
***山梨大学大学院医学工学総合研究部

研究要旨 アミロイド沈着による病的要素を効率良く検索し、治療や予防法の開発に応用するためには、適切なモデルマウスを用いることが必要不可欠である。我々はこれまでマウス AApoAII や AA アミロイドーシスのモデルマウスを用いて、アミロイド線維 (Seed) によるアミロイド線維伸長反応促進がアミロイドーシス発症に重要な役割を担っていることを示してきた (アミロイドーシスの伝播)。このようなアミロイド線維による伝播に関して以下のような新たな研究成果を得た。1) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) モデルマウス (*hMet30TTR Tg⁺, mTtr^{KO/KO}*) にアミロイド線維 (ATTR) を経口投与すると投与後 18 ヶ月以降に AApoAII の沈着が認められ、同時に ATTR の沈着も観察された。2) 透析アミロイドーシスのモデル動物としてヒト $\beta 2$ ミクログロブリントランスジェニックマウス (*hB2M Tg⁺, mB2m^{KO/KO}*) を作成し、血清ミクログロブリン濃度が患者血清の数倍にまで達することが確認された。

A. 研究目的

反応性 (AA) アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 等、多くのアミロイドーシスで、発症年齢やアミロイド線維の沈着程度に大きな個人差が報告されており、遺伝的要素とともに環境要素が発症に大きな影響を与えると考えられている。樋口らはマウス AApoAII アミロイドーシスでアミロイド線維によるアミロイドーシス発症促進 (伝播) を明らかにした¹⁾。また石原²⁾や Westermark³⁾ はマウス AA アミロイドーシスでも AA アミロイド線維によるアミロイド沈着促進を報告した。これらの報告はアミロイド線維核によるアミロイドーシスの発症促進が重要な環境要素であ

ることを示唆し、どのアミロイドーシスで伝播が成立するかを解明することが早急に必要であると考えられる。

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) では、トランスサイレチン (TTR) の 1 アミノ酸が置換した異型 TTR がアミロイド線維を形成して組織に沈着する。しかし TTR 遺伝子の同一変異 (Met30) が主要な発症原因であっても、発症年齢には、ポルトガルと日本では、30~40 歳、スウェーデンでは平均 56 歳と地域による差が認められている。また、同一家系内でも、発症年齢に 20~30 年にわたる違いがある例がしばしば見出されている。さらに FAP 患者の家系では、同一家系内で世代が進むほどその発症年齢が若年化するという表現促進現象

(anticipation)が認められることが知られており、この表現促進現象は母から子への母系遺伝の際に顕著に認められると報告されている。これらのことから FAP の発症には、主因となる TTR 遺伝子変異のほかに、環境因子が関与することが予想されている。我々は前田らが作成した TTRMet30 点変異をもつトランスジェニック(Tg)マウス⁴⁾を用いてアミロイド線維投与がアミロイド沈着に及ぼす効果を検討した。

長期人工透析患者では、血中ミクログロブリン(β 2M)濃度の持続的上昇のため、靭帯や関節滑膜などへアミロイド線維が沈着する「透析アミロイドーシス」が重大な問題となっている。我々は、アミロイド線維による発症促進が透析アミロイドーシスの進行に重要な役割を果たしているかを明らかにするためにヒト β 2M を高発現する Tg マウスの作成を試みた。このマウスを用いて血中の可溶性 β 2M から、アミロイド線維が生成する機構やアミロイド線維沈着が炎症を引き起す過程を解明し、予防・治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

1) FAP モデルマウス：前田らが作成したヒト型 FAP モデルマウスを用いた⁴⁾。6.0 kb 上流領域を含んだ Val30Met human TTR 遺伝子(hMet30TTR)のトランスジェニックマウス(6.0-hMet30 TTR)を *Ttr* 遺伝子ノックアウトマウス(*Ttr*^{KO/KO})と交配して 3 種のマウス(hMet30TTR Tg⁺, m*Ttr*^{KO/KO}, hMet30TTR Tg⁺, m*Ttr*^{KO/+} and hMet30TTR Tg⁺, m*Ttr*^{+/+})を作成し、対照としての C57BL/6 マウスとともに、信州大学ヒト環境科学研究支援センター動物実験施設の SPF 環境で飼育した。

2) ATTR アミロイド線維の投与：Met30 ATTR アミロイド線維は FAP type I 患者の心臓より、Ala38 ATTR アミロイド線

維も FAP type I 患者の心臓より Pras らの方法で抽出した。2 カ月齢のマウスに 20 μ g の Met30 ATTR と Ala38 ATTR をソニケーション後に胃ゾンデで 2 週間毎日投与した(全 6 群)。対照群には DW を投与した。投与開始後、マウスを 3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月で屠殺し、全身の臓器を採取しアミロイドの沈着を検討した。

3) ヒト β 2M Tg マウス作成：CAG プロモーター(CMV-IE enhancer + Chicken β -actin promoter + rabbit β globin polyA)にヒト β 2M cDNA を挿入し、さらに TK promoter を持つ Neo 遺伝子を挿入した plasmid DNA を構築した。上記の plasmid の不要部分を除いた DNA を精製し、エレクトロポレーションで 129 マウス由来の ES 細胞 E.14.1 に導入し、G418 に耐性のクローンについて RT-PCR, ウェスタンブロッティングを行って、mRNA, 蛋白質ともに導入遺伝子が高発現している 2 クローンを選定し、キメラマウスを作製した。

CAG プロモーターの下流にヒト β 2M cDNA を持つ DNA を構築し、C57BL/6 マウス受精卵に、マイクロインジェクションした。卵を仮親(ICR)の卵管に移植し、生まれた産子について、Tg の存在を PCR 法で検出した。

肝臓特異的に発現する AAT (alpha-1-antitrypsin)プロモーターの下流にヒト β 2M cDNA を持つ plasmid DNA を構築し、必要部分を精製し C57BL/6 マウス受精卵にマイクロインジェクションした。(熊本大学との共同研究)

4) アミロイド沈着の検出：各臓器のアミロイド沈着はコンゴ赤染色後の緑色偏光で確認した。各臓器切片をヒト TTR 特異的抗体とマウス apoA-II 抗体で染色した。同様の抗体を用いて各臓器のアミロイド線維分画(水抽出分画)中の濃度を Western Blot 法で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は実験動物を用いた研究である。実験に供したマウスの飼育状態が良好な環境になるように、また屠殺に際しては苦痛が最小限になるように配慮した。実験計画書を信州大学医学部動物実験委員会に提出し、その承認の下に、信州大学医学部動物実験に関する指針に沿って行った。アミロイド線維による伝播に関しては、ヒトや正常マウスへの伝播/発症の危険は無いと考えられるが、アミロイド線維を扱う際は、手袋とマスクを着用し、使用した器具は焼却するか、2N NaOHに2時間以上浸して処理することになっている。

C. 研究結果

現在では Met30 ATTR を投与したマウス (3群), Ala38 ATTR を投与したマウス (3群) とともに、投与後 18, 24 ヶ月に到達した。どの群でも 18 ヶ月以降にアミロイドの沈着が観察された (肝、脾、心、肺、舌など)。(図 1)。この沈着は AApoAII 抗体で染色され、抗ヒト TTR 抗体とも反応した。アミロイド沈着組織より、Pras の方法でアミロイド線維分画を抽出し、Western blotting で解析すると、AApoAII とヒト TTR が検出された。一方 DW を投与したマウスでは 24 ヶ月後でもアミロイド沈着は認められなかった。

CAG プロモーターを用いたヒト β 2M Tg マウスに関しては、G418 耐性の ES クローンについて、mRNA、蛋白質ともに h β 2M 遺伝子が高発現している 2 クローンを選定し、キメラマウスを作製し、C57BL/6 と交配を繰り返し、Tg マウス系統を作成した。また DNA をマイクロインジェクションした C57BL/6 の受精卵より産まれた 45 匹の F1 マウスのうち 9 匹にヒト β 2M 遺伝子導入が確認された。コピー数が多いと見られる系統について系統の樹立を

行った。肝臓特異的プロモーター(AAT)を用いたヒト β 2M Tg マウス作成に関して、導入 DNA をマイクロインジェクションした C57BL/6 マウス受精卵から、67 匹の仔マウスを得て、そのうち 7 匹が導入遺伝子を有していた。コピー数が多いと見られる系統について系統の樹立を行った。

このような 3 種のトランスジェニックマウス系統と β 2m ノックアウトマウスを交配して、h β 2M Tg,, m β 2m^{KO/KO} が完成した。これらのうち microinjection で作成した 2 系統では血清中のヒト β 2M 濃度が透析患者の数倍に達しており、現在アミロイド線維の投与による沈着促進が起るか検討している。(図 2)

D. 考察

マウス AApoAII や AA アミロイドーシスで示された線維核によるアミロイドーシスの発症促進 (伝播) がどのアミロイドーシスで成立するかを解明することはアミロイドーシスの発症機序を解明し、アミロイドーシスの予防や治療法を開発するために重要である。特に患者数が多く、肝臓移植以外に有効な治療法が存在しない FAP では、いくつかの事実が、「外部からの既存のアミロイド線維の侵襲」が発症に何らかの役割を果たす可能性を示唆している。したがってモデル動物を使った解析が必須である。昨年までの解析では ATTR アミロイド線維が TTR のアミロイド線維への変換と沈着を促進した事実は確認できなかった。しかしマウスが 18 ヶ月齢以上に達した本年度の解析では、AApoAII と ATTR の沈着促進が認められた。TTR が線維を形成しているのか、投与した ATTR アミロイド線維が seed として働いたのか今後さらに詳細な検討が必要である。

透析アミロイドーシスでは、血中の β 2M 濃度と透析アミロイドーシスの発症

が必ずしも相関しないこと、試験管内で $\beta 2M$ 蛋白質モノマーからのアミロイド線維生成が困難であり、アミロイド線維添加により生成が促進されることなどから、アミロイド線維の形成にはアミロイド線維による **seeding** 効果に関与すると考えた。そこで、ヒト $\beta 2M$ トランスジェニックマウスを作製し、可溶性 $\beta 2M$ からアミロイド線維が生成する機構、特に既存のアミロイド線維がアミロイド線維形成を促進する可能性について明らかにしようとした。C57BL/6 へのマイクロインジェクションで作成した $\beta 2M$ Tg マウスは高い血清 $\beta 2M$ 濃度を示した。今後、アミロイド線維投与やその他の環境要因による発症促進を試み、アミロイドーシス病的要素の検索を進める。

E. 結論

アミロイドーシスの伝播が、どのアミロイドーシスの発症に関与するのかを明らかにすることが、発症機構の解明と発症調節のために重要と考える。FAP モデルマウスでは ATTR の経口投与が TTR の沈着を促進した。また透析患者の数倍の血清ヒト $\beta 2M$ 濃度を示す Tg マウスを作成した。

[引用論文]

- 1) Xing Y, Nakamura A, Korenaga T, et al. Induction of protein conformational change in mouse senile amyloidosis. *J Biol Chem* 277: 33164-33169, 2002.
 - 2) Cui D, Kawano H, Takahashi M, et al. Acceleration of murine AA amyloidosis by oral administration of amyloid fibrils extracted from different species. *Pathol Int*, 52: 40-45, 2002
 - 3) Lundmark K, Westermark GT, Nystrom S, Murphy CL, Solomon A, Westermark P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 6979-6984, 2002
 - 4) Kohno K, Palha JA, Miyakawa K, et al. Analysis of amyloid deposition in a transgenic mouse model of homozygous familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Pathol*. 150: 1497-1508, 1997
- #### F. 健康危険情報
- 特になし。
- #### G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Fu X, Korenaga T, Xing Y, Fu L, Guo Z, Matsushita T, Hosokawa M, Naiki H, Baba S, Kawata Y, Ikeda S, Ishihara T, Mori M, Higuchi K.: Induction of AApoAII amyloidosis by various heterogeneous amyloid fibrils. *FEBS Letter* 563: 179-184, 2004
 - 2) Korenaga T, Fu X, Xing Y, Matsusita T, Kuramoto K, Syumiya S, Hasegawa Z, Naiki H, Ueno M, Ishihara T, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K.: Tissue distribution, biochemical properties and transmission of mouse Type A AApoAII amyloid fibrils. *Am J Pathol*. 164: 1597-1606, 2004
 - 3) Yazaki M, Fushimi T, Tokuda T, Kametani F, Yamamoto K, Matsuda M, Shimojo H, Hoshii Y, Higuchi K, Ikeda S.: A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin gamma-heavy chain fragment. *Am J Kidney Dis*. 43: e23-28. 2004
 - 4) Wei L, Kawano H, Fu X, Cui D, Ito S, Yamamura K, Ishihara T, Tokuda T, Higuchi K, Maeda S.: Deposition of transthyretin amyloid is not accelerated by the same amyloid in vivo. *Amyloid* 11: 113-120. 2004
 - 5) 樋口京一、森 政之：SAM(老化促進モデルマウス)。『モデル動物の作

- 成と維持』(森脇和郎、山村研一、米川博通編) pp929-937, エル・アイ・シー(東京) 2004
- 6) 樋口京一: アミロイドーシスの伝播機構。『細胞における蛋白質の一生』(小椋光、遠藤斗志也、森正敬、吉田賢右編) pp1101-1104, 蛋白質核酸酵素増刊 共立出版 2004
- 7) Higuchi K, Xing Y, Fu X, Korenaga T, Guo Z, Nakamura A, Mori M.: Mouse senile amyloidosis in the SAM model. In *The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): an animal model of senescence* (Nomura Y, Takeda T, Okuma Y eds). pp35-40. Elsevier BV Amsterdam, The Netherlands. 2004
- 8) Fu X, Korenaga T, Xing Y, Fu L, Guo Z, Matsushita T, Hosokawa M, Naiki H, Mori M, Higuchi K.: Induction of AApoAII and AA amyloidosis by the injections of various amyloid fibrils. In *The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): an animal model of senescence* (Nomura Y, Takeda T, Okuma Y eds). pp383-386. Elsevier BV Amsterdam, The Netherlands. 2004
- 9) Umezawa M, Okumura H, Hosokawa M, Takeda T, Higuchi K. Effects of dietary fats on senile amyloidosis in SAMP1 mice. In *The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): an animal model of senescence* (Nomura Y, Takeda T, Okuma Y eds). pp427-431. Elsevier BV Amsterdam, The Netherlands. 2004
- 10) 樋口京一: アミロイドーシスと老化、日本アフェレシス学会雑誌 23(2): 143-150. 2004
- 11) 樋口京一、付笑影: 老化アミロイドーシス、基礎老化研究 28(4): 7-13. 2004
- 12) 樋口京一: マウス老化アミロイドーシス。アミロイドーシスの基礎と臨床。(池田修一編) 金原出版(東京) 印刷中 2005
- 13) 樋口京一、付笑影: アミロイドーシスと伝播。アミロイドーシスの基礎と臨床(池田修一編) 金原出版(東京) 印刷中 2005
- ## 2. 学会発表
- 1) 樋口京一。マウスアミロイドーシス(AApoAII)を用いたアプローチ。シンポジウム「タンパク質のコンフォメーション異常とフォールディング病」日本農芸化学学会 2004 年度大会 (2004.3.31 広島)
- 2) Sawashita J, Zhang H, Korenaga T, Higuchi K.: The inhibitive effects of extrasomatic treatments and medical reagents to the transmission of amyloid fibril on mouse senile amyloidosis. Xth International Symposium on Amyloidosis. April 18-22, 2004 Tours, France
- 3) Korenaga T, Fu X, Mori M, Sawashita J, Naiki H, Matsushita T, Higuchi K.: Transmission of mouse AApoAII amyloidosis from mother to pups. Xth International Symposium on Amyloidosis. April 18-22, 2004 Tours, France
- 4) Higuchi K.: Transmission of mouse senile amyloidosis. 1st Italian-Japanese workshop, Dialysis-related amyloidosis: from molecular mechanisms to therapies. December 9-13, 2004 Pavia. Italy
- 5) Higuchi K, Fu X, Korenaga T, Sawashita J, Mori M.: Genetics and transmission of mouse systemic amyloidosis. International Symposium on Amyloidosis; Genetics, Biochemistry, Pathology and Clinical Studies/ February, 10-11, 2005, Kumamoto, Japan
- 6) 樋口京一: 老化アミロイドーシスモデルマウスの開発と応用。ワークショップ「老化病態研究のための実験モデル」第93回日本病理学会総会 (2004.6.11 札幌)

- 7) 樋口京一：アミロイドーシスの伝播機構。熊本大学大学院特別セミナー 2004.11.17
- 8) 澤下仁子、Zhang Huanyu, 是永龍巳、Fu Xiaying, Yan Jingmin, 森政之、樋口京一：外来性アミロイド線維によるマウス老化アミロイドーシス発症促進に対する各種薬剤の効果。第93回日本病理学会総会（2004.6.9 札幌）
- 9) 張桓宇、是永龍巳、付笑影、森政之、樋口京一、澤下仁子。マウス老化アミロイド線維の伝播防止処理効果に関する検討。第9回臨床ストレス蛋白質研究会。（2004.11.3 秋田）

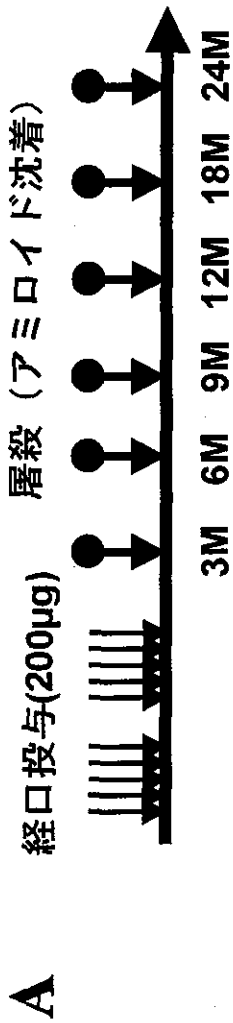
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



B

投与 アミロイド線維	3M	6M	9M	12M	18M	24M
Val30Met	6(0)	6(0)	6(0)	6(0)	7(7)	AApoAII
Asp38Ala	6(0)	6(0)	6(0)	10(4)	6(4)	AApoAII
DW	6(0)	6(0)	6(0)	6(0)	6(0)	AApoAII
						ATTR

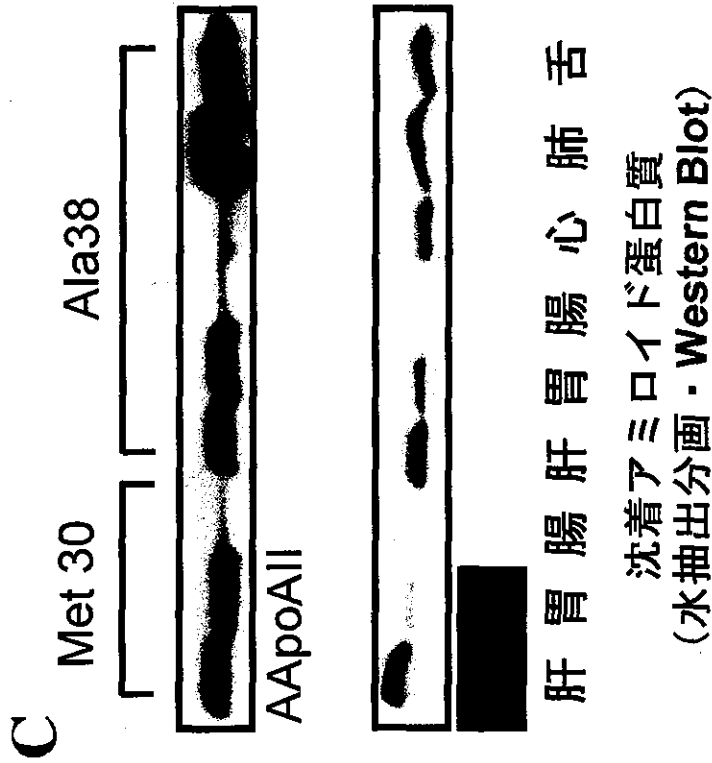


図1. ATTRアミロイド線維の投与は沈着を促進するか？
 A. 実験のスケジュール、B. 各実験群のアミロイド沈着、C. 各臓器のアミロイド線維分画のWestern Blot解析。Met 30; 18ヶ月、Ala38; 24ヶ月

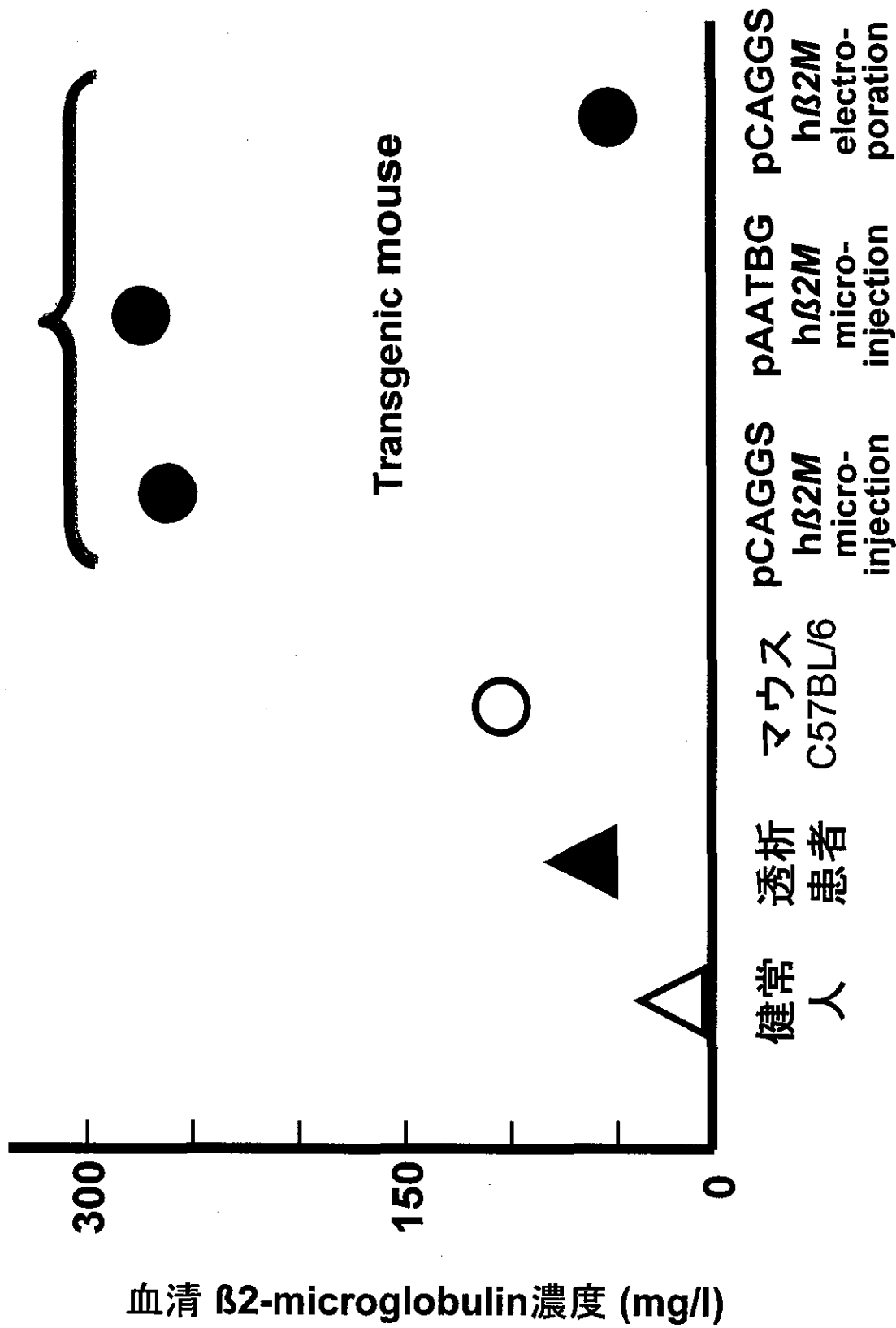


図2 透析アミロイドシスモデルマウス(h β 2M Tg)の作成;
 β 2-microglobulin 血中濃度の比較

平成16年度
研究事業報告

厚生労働科学研究研究費補助金難治性克服研究事業

アミロイド沈着による病的要素の検索に関する研究
アミロイドーシスに関する調査研究
平成 16 年度合同研究報告会

日 時：平成 17 年 1 月 20 日（木） 9：00 ～ 16：00

21 日（金） 9：00 ～ 13：30

場 所：KKR ホテル東京 11F 孔雀の間

参加者：主任研究者、分担研究者他

内 容：1. 厚生労働省健康局疾病対策課御挨拶
2. 研究発表（内容は前掲）－班員及び研究協力者
3. その他

特定疾患調査研究班発足 30 周年記念行事

アミロイドーシスに関する公開シンポジウム

日時：平成17年1月21日（金） 14:00 ~ 17:00

場所：KKR ホテル東京 11F 孔雀の間

内容：1. “Recent advance in AA amyloidosis and the inherited periodic fever syndrome”

Professor Phillip N. Hawkins

National Amyloidosis Center, Department of Medicine, Royal Free and University College Medical School, Royal Free Hospital, London, UK

2. “Light chain amyloidosis : Diagnosis, prognosis and therapy”

Professor Morie A. Gert

Department of Hematology, Mayo Clinic, USA

平成16年度

アミロイド沈着による病的要素の
検索に関する研究

会員名簿

平成16年度 会員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	石原 得博	山口大学医学部構造制御病態学講座	教 授
分担研究者	東海林 幹夫	岡山大学大学院医歯薬総合研究科神経病態内科学	助教授
	前田 秀一郎	山梨大学医学部第一生化学	教 授
	樋口 京一	信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学系加齢生物学分野	教 授
	池田 修一	信州大学医学部神経内科	教 授
	松井 高峯	帯広畜産大学獣医学部家畜病理学	教 授
	河野 道生	山口大学大学院医学研究科独立専攻応用医工学系生体シグナル解析医学講座細胞シグナル解析学	教 授
	加藤 昭夫	山口大学農学部生物機能科学科	教 授
	内木 宏延	福井医科大学病理学第二講座	教 授
	山田 学	つくば動物衛生研究所 生産病研究部 病態病理研究室	研究員
	田平 武	国立長寿医療センター研究所	所 長
	宇根 由美	麻布大学獣医学部病理学研究室	助教授
(事務局) 経理事務 連絡担当者	河野 裕夫	山口大学医学部構造制御病態学講座 〒755-8505 宇部市南小串1丁目1-1 Tel (0836)22-2220 Fax (0836)22-2219 E-mail patholl@yamaguchi-u.ac.jp	助教授

平成 16 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
Abroun S, Ishikawa H, Tsuyama N, Liu S, Li F, Otsuyama K, Zheng X, Obata N, <u>Kawano MM</u>	Receptor synergy of interleukin-6(IL-6) and insulin-like growth factor-I in Myeloma cells that highly express IL-6 receptor α .	Blood	103	2291-2298	2004
Li F, Tsuyama N, Ishikawa H, Obata M, Abroun S, Liu S, Otsuyama K, Zheng X, Ma Z, Maki Y, <u>Kawano MM</u>	A rapid translocation of CD45RO but not CD45RA to lipid rafts in IL-6-induced proliferation in Myeloma.	Blood	105	(in press)	2005
Ma Z, Otsuyama K, Liu S, Abroun S, Ishikawa H, Tsuyama N, Obata M, Li F, Zheng X, Maki Y, Miyamoto K, <u>Kawano MM</u>	Baicalein, a component of Scutellaria Radix, identified from Huang-Ling-Jie-Du-Tang (HLJDT), leads to suppression of proliferation and induction of apoptosis in human Myeloma cells.	Blood	105	(in press)	2005
Liu S, Ishikawa H, Li F, Ma Z, Otsuyama K, Asaoku H, Abroun S, Zheng X, Tsuyama N, Obata M, <u>Kawano MM</u>	Dehydroepiandrosterone can inhibit the proliferation of myeloma cells and the interleukin-6 production of bone marrow mononuclear cells from patients with Myeloma.	Cancer Research	65	(in press)	2005
X.H. Xu, H.Azakami, <u>A.Kato</u>	P-domain and lectin site are involved in the chaperone function of Saccharomyces cerevisiae calnexin homologue (Cne1p).	FEBS Letters	570	155-160	2004
X.H.Xu, K.Kanbara, H.Azakami, <u>A.Kato</u>	Expression and characterization of Saccharomyces cerevisiae Cne1p, a calnexin homologue.	J. Biochem.	135	615-618	2004
M.Usui, H.Tamura, K.Nakamura, T.Ogawa, M.Muroshita, H.Azakami, S.Kanuma, <u>A.Kato</u>	Enhanced bactericidal action and masking of allergen structure of soy protein by attachment of chitosan through Maillard-type protein-polysaccharide conjugation.	Nahrung	48		2004
M.Usui, T.Shimizu, Y.Goto, A.Saito, <u>A.Kato</u>	Effective reduction of antigenicity of hen lysozyme by site-specific glycosylation.	FEBS Letters	557	169-173	2004
X.H. Xu, O. Kashima, A.Saito, H.Azakami, <u>A.Kato</u>	Structural and functional properties of chicken lysozyme fused serine-rich heptapeptides at C-terminus.	Biosci. Biotechnol. Biochem. 68	557	1273-1278	2004
<u>Hideo Hara</u> , Alon Monsonogo, Katsutoshi Yuasa, Kayo Adachi, Shinichi Takeda, Xiao Xiao, Keikichi Takahashi, Howard L. Weiner and <u>Takeshi Tabira</u> .	Development of a safe oral A β vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease.	J. Alz. Dis.	5	483-488	2004
原 英夫	アルツハイマー病のワクチン療法	Geriatric Medicine	42	494-497	2004
原 英夫	Alzheimer病のワクチン療法	日本臨床	62増刊号4	254-258	2004
原 英夫	アルツハイマー病-早期診断と治療研究の最前線、ワクチン療。	カレントセラピー	22	71-75	2004
原 英夫	ワクチン療法	メディカル・サイエンス・ダイジェスト	30	212-214	2004
原 英夫	アルツハイマー病のワクチン療法	Dementia Japan	18	80-83	2004
Tamaoki T, Tezuka H, Okada Y, Ito S, Shimura H, Sakamoto M, Endo T, Ozaki Y, Kanba S, <u>Maeda S</u>	Avoiding the effect of linked genes is crucial to elucidate the role of Apcs in autoimmunity.	Nature Medicine	11	11-12	2005

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
Wei L, Kawano H, Fu X, Cui D, Ito S, Yamamura K, Ishihara T, Tokuda T, Higuchi K, <u>Maeda S</u>	Deposition of transthyretin amyloid is not accelerated by the same amyloid <i>in vivo</i> .	Amyloid	11	113-120	2004
Nakamura M, Ando Y, Nagahara S, Sano A, Ochiya T, <u>Maeda S</u> , Kawaji T, Ogawa M, Hirata A, Terazaki H, Haraoka K, Tanihara H, Ueda M, Uchino M, Yamamura K	Targeted conversion of the transthyretin gene <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	Gene Therapy	11	838-846	2004
Ikeda M, <u>Shoji M</u> , Kawarai T, Kawarabayashi T, Matsubara E, Murakami T, Sasaki A, Tomidokoro Y, Ikarashi Y, Kuribara H, Ishiguro K, Hasegawa M, Yen SH, Davies P, Chishti M A, Harigaya Y, Okamoto K, Abe K, Carlson GA, St. George-Hyslop P, Westaway D	Accumulation of Filamentous Tau in the Cerebral Cortex of Human Tau R406W Transgenic Mice.	The American Journal of Pathology	166	521-531	2005
Asami-Odaka A, Obayashi-Adachi Y, Matsumoto Y, Takahashi H, Fukumoto H, Horiguchi T, Suzuki N, <u>Shoji M</u>	Passive Immunization of the A β 42(43) C-Terminal-Specific Antibody BC05 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease.	Neurodegenerative Disease	(in press)		2005
Jin G, Hayashi T, Kawagoe J, Takizawa T, Nagata T, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K	Deficiency of PAR-2 gene increases acute focal ischemic brain injury.	Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	[Epub ahead of print]		2005
Nagotani S, Hayashi T, Deguchi K, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K	Reduction of Cerebral Infarction in SHR-SP by Statins Associated with Amelioration of Oxidative Stress	Stroke	(in press)		2005
Matsubara E, Kurata T, Yokoyama M, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K	Improvement of SSPE by intrathecal infusion of α -IFN.	Neurology	64	402	2005
Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Ber IL, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, <u>Shoji M</u> , Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Durr A, Warter JM, Koenig M	Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2.	Nature Genetics	69	225-227	2004
Murakami T, <u>Shoji M</u> , Imai Y, Inoue H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Harigaya Y, Sasaki A, Takahashi R, Abe K	Pael-R is accumulated in Lewy bodies of Parkinson's disease.	Ann Neurol	55	439-442	2004
Kawarabayashi T, <u>Shoji M</u> , Younkin L, Wen-Lang L, Dickson DW, Murakami T, Matsubara E, Abe K, Ashe KH, Younkin SG	Dimeric A β rapidly accumulates in lipid rafts followed by ApoE and phosphorylated tau as memory is impaired in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease.	J Neurosci	24	3801-3809	2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	西暦年号
Ikarashi Y, Harigaya Y, Tomidokoro Y, Kanai M, Ikeda M, Matsubara E, Kawarabayashi T, Kuribara H, Younkin SG, <u>Shoji M</u>	Decreased level of brain acetylcholine and memory disturbance in APPsw mice.	Neurobiol Aging	25	483-490	2004
Ohyagi Y, Asahara H, Chui DH, Tsuruta Y, Sakae N, Miyoshi K, Yamada T, Kikuchi H, Taniwaki T, Murai H, Ikezoe K, Furuya H, Kawarabayashi T, <u>Shoji M</u> , Checler F, Iwaki T, Makifuchi T, Takeda K, Kira J, Tabira T	Intracellular Aβ42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease.	The FASEB Journal	Epub ahead of print		2004
Morimoto N, Nagano I, Deguchi K, Murakami T, Fushimi S, <u>Shoji M</u> , Abe, K	A case of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) with chorea and dementia resembling Huntington's disease.	Neurology	63	2451-2452	2004
Kurata T, Matsubara E, Yokoyama M, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K	Improvement of SSPE by intrathecal infusion of α-IFN.	Neurology	63	398-399	2004
Yamashita T, Matsubara E, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K	Bilateral extraocular muscle atrophy in myotonic dystrophy type 1.	Neurology	63	759-760	2004
Li F, Omori N, Hayashi T, Jin G, Sato K, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Abe K	Protection against ischemic brain damage in rats by immunophilin ligand GPI-1046.	Journal of Neuroscience Research	76	383-389	2004
Ohta Y, Nagano I, Niiya D, Fujioka H, Kishimoto T, <u>Shoji M</u> , Abe K	Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis.	Journal of Neurological Science	220	85-88	2004
Hamakawa Y, Omori N, Ouchida M, Nagase M, Sato K, Nagano I, <u>Shoji M</u> , Fujita T, Abe K	Severity dependent up-regulations of LOX-1 and MCP-1 in early sclerotic changes of common carotid arteries in spontaneously hypertensive rats.	Neurological Research	26	767-773	2004
Saido TC, Takeda M, Urakami K, <u>Shoji M</u> , Ito N, Iwatsubo T, Tamaoka A, Kanemaru K	Discussion on role of neprilysin and degrading system.	Psychogeriatrics	4	13-18	2004
Matsuda K, Takeda M, Urakami K, Hasegawa M, Ishiguro K, Saido TC, <u>Shoji M</u> , Kanemaru-K, Tamaoka A, Iwatsubo T, Okamura N, Ito N	Discussion on laminin as possible biomarkers for neurodegenerative dementia.	Psychogeriatrics	4	39-44	2004
Urakami K, Ishiguro K, Saido TC, Iwatsubo T, Okamura N, Ito N, Kanemaru-K, Tamaoka A, Matsuda K, Hasegawa M, <u>Shoji M</u> , Takashima A, Iwatsubo T, Hamamoto M, Matsuda K, Arai H, Takeda M	Discussion on phosphorylated tau and other biochemical Markers.	Psychogeriatrics	4	45-50	2004
東海林幹夫, 桑野良三, 朝田隆, 今川正樹, 樋口進, 浦上克哉, 荒井啓行, 井原康夫	アルツハイマー病診断・評価基準試案文部科学省特定領域研究「先端脳」ゲノム班.	臨床神経学	(印刷中)		2005
東海林幹夫	老化と神経機能の低下, 老化に伴う疾患.	医学と薬学	53	101	2005
瓦林毅, 東海林幹夫	痴呆性疾患への新たなアプローチ 新たな治療法の可能性	クリニシャン	(印刷中)		2005
瓦林毅, 東海林幹夫	アルツハイマー病と血管因子-薬物治療.	脳と循環	(印刷中)		2005