

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究

アルツハイマー病発症の危険因子であるコレステロール代謝関連
遺伝子の機能解析に関する研究

平成17年度～平成19年度 総合研究報告書

主任研究者 道川 誠

平成20(2008)年3月

目次

I. 総合研究報告 アルツハイマー病発症の危険因子であるコレステロール代謝関連遺伝子の機能解析 に関する研究 道川 誠	-----1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----16
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----24

I. 総合研究報告

アルツハイマー病発症の危険因子であるコレステロール代謝関連遺伝子の
機能解析に関する研究

主任研究者 道川 誠

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：
ヒトゲノムテラーメイド研究事業）
総合研究報告書
（研究期間：2005～2007年度）

主任研究者：道川 誠 国立長寿医療センター研究所・
アルツハイマー病研究部部長

研究の概要：アルツハイマー病では、アミロイドβ蛋白(Aβ)の重合・凝集・沈着の促進が引き金になり、タウのリン酸化亢進/神経原線維変化の形成、神経細胞脱落が起こり認知症を来す(アミロイドカスケード仮説)と考えられている。道川らは、このカスケードを支える分子病態に対し、危険因子 ApoE4/コレステロールの関与機構の解明とその制御によるアルツハイマー病予防・治療法の開発を目指した研究を行った。その結果、1) ApoE4はアルツハイマー病の危険因子であるが、ApoE3とApoE4のHDL新生におけるアイソフォームの違いは、アミノ酸1残基の違いに起因する3次構造の違い、ならびに二量体形成の有無が原因であること、2) ApoEによるHDL新生は、細胞膜ABCA1を介する現象であること、3) もう一つの危険因子であるホモシステインはApoE3の二量体化を阻害し、その結果HDL産生作用をApoE4レベルまで低下させることで疾患発症を早めてしまう可能性があること等を明らかにした。これらの結果から、ApoE4の機能を補うためには、ApoEの発現増強あるいは、ABCA1の発現増強を標的とする方針をたて、HDL療法開発に着手した。また高ホモシステイン血症の患者では、ApoE3型の場合は速やかに治療を受けるべきであると考えられる(テラーメイド医療)。赤津らは、アルツハイマー病発症の危険因子であるコレステロール代謝関連因子、Aβ代謝関連因子に関して、ヒトのサンプルを用いて解析を行った。その結果、血液・髄液でのコレステロール解析では疾患群間での傾向を得ることができた。血液でのACE活性は現在データを解析中である。脈絡叢プロテオームではアルツハイマー病および正常加齢各14例での解析を終え、質量分析は今後行う予定である。脈絡叢プロテオーム解析では、発現差異のある候補因子の同定が終わり、これを用いた病態の把握・診断への応用への検討を行う予定である。藤野らの研究では、マウスCYP46A1のcDNAを単離し、脳神経系で高発現させるためにCYP46A1 cDNAをNSE (Neuron Specific Enolase) プロモーター下流に連結したトランスジェニック (Tg) マウス用のミニジーンを構築し、26個体のTgマウスの内、5個体のみが脳においてmCYP46A1・mycタンパク質の発現を確認した(トランスジェニックマウスの作成に成功)。また、脳神経系で発現するアポEは高度にシアル酸修飾を受け、ヘテロな分子種として存在していることをin vitro及びin vivoで確認した。アポEのシアル酸修飾はレクチンプロット、イムノプロット及び点突然変異体の解析から、Ser290に付加するムチン型糖鎖に結合していることが強く示唆された。アポEのシアル酸修飾の意義を解析する目的で、リポソームに対する結合能及びリポタンパク受容体に対する親和性を解析したが、いずれもシアル酸修飾を受けていないアポEとの間に差は認められなかった。

道川 誠：国立長寿医療センター 研究所

アルツハイマー病研究部

赤津裕康：福祉村病院・長寿医学研究所

藤野貴広：愛媛大学

A: 研究目的

道川：アルツハイマー病では、アミロイドβ蛋白(Aβ)の重合・凝集・沈着の促進が引き金になり、タウのリン酸化亢進/神経原線維変化の形成、神経細胞脱落が起こり認知症を来たす(アミロイドカスケード仮説)と考えられている。本研究班は、このカスケードを支える分子病態に対し、危険因子 apoE 4/コレステロールの関与機構の解明を目指した研究を行い、それを基盤にコレステロール代謝を制御することでアミロイドカスケードに介入し、疾患の予防・治療法の開発を目指す。赤津：コレステロール代謝に関与する *apoE*, *ABCA1* および *CYP46* の遺伝子多型が AD 発症と強い相関があることが知られている。しかし、脳内コレステロール代謝制御における上記分子の役割の理解、および AD 発症との関連についての知見は不十分である。また Aβ 代謝においてもネプリライシン(NEP)が重要な働きをしているが主任研究者と共に他の分解酵素の検討をヒトサンプルを用いて行う。藤野：脳神経系は脳血液関門によって体循環系とは隔絶されているため、余剰なコレステロールの排出機構の解明は特に重要である。脳特異的に発現する *CYP46A1* は脳血液関門を容易に通り返ける 24-水酸化コレステロールの生成を触媒し、神経細胞からのコレステロール排出に重要な役割を担っている。一方、アルツハイマー病の危険因子として知られるアポ E は神経細胞からのコレステロールの引き抜きにも重要である。本研究では、脳内のコレステロール排出機構の解明を通して、アルツハイマー病の予防と治療の基礎を築くことを目的としている。

B: 研究方法

道川：

- 1) ApoE アイソフォーム依存的 HDL 産生機構については、ApoE4 はシステインを持たないために二量体を形成できない点に着目し、ApoE3 の二量体を作製し、単体ならびに二量体による HDL 産生作用を検討した。
- 2) HC の ApoE3 二量体形成に対する作用を生化学的に解析した。さらに HC 処理した ApoE3 による HDL 産生を、HC とインキュベーション (HC 処理) 後に透析した ApoE を用いて検討した。

赤津：AD 脳・髄液・血液サンプルを用いて a) 遺伝子多型解析、b) コレステロール値およびその関連因子の測定、c) ACE 活性測定、d) 大脳皮質、脈絡叢を用いてプロテオーム解析を行い脂質代謝関連因子のピックアップを行う。

藤野：マウス脳 mRNA を鋳型として RT-PCR 法によりマウス *CYP46A1*・cDNA を増幅し、更に PCR 法により C 末に Myc-tag を挿入した。シーケンスにより配列を確認後、培養細胞用発現ベクター及びアデノウィルスベクターに組み込み、*CYP46A1* 活性を確認した。NSE プロモーター及び SV40 イントロン配列下流に *CYP46A1*・myc cDNA と SV40 ポリ A 付加配列を連結した Tg マウス作成用ミニジーンを C57BL/6J・マウス受精卵の前核にマイクロインジェクションすることで作製した。Tg マウスのスクリーニングは特異的プライマーを用いた PCR によって行った。また、脳における m*CYP46A1*・myc タンパク質の検出は抗 myc-tag 抗体を用いたイムノプロット法で行った。組織中及び血清中のコレステロール濃度はコレステロール測定キットを用いて定量化した。また、Tg マウスの組織はパラホルムアルデヒド固定・パラフィン包埋切片を作製し、組織染色及び免疫組織染色に供した。さらに、マウス脳又は肝臓・mRNA を鋳型として RT-PCR 法によりマウス *CYP39A1* 及び *CYP7B1*・cDNA を増幅し、更に PCR 法により C 末に HA-tag を挿入した。シーケンスにより配列を確認後、アデノウィルスベクターに組み込み、CHO 細胞に感染させることで、*CYP39A1* 及び *CYP7B1* 活性を確認

した。

ヒト ApoE2、E3、E4 cDNA をアデノウィルスベクターに組み込み、ヒト・グリオーマ細胞に感染させる事により、ヒト ApoE の大量発現系を確立した。この培養上清から一連のクロマトグラフィー操作により、各 ApoE を均一にまで精製した。本精製標品を様々な糖鎖結合特異性を持つシアリダーゼ処理、レクチンプロット法、イムノプロット法を用いて結合糖鎖の構造及び結合部位を予測した。この結果を基に ApoE・cDNA を鋳型とした PCR 法による点突然変異法の導入により、ApoE の主要な糖鎖付加部位を決定した。得られた精製アポ E の脂質結合能は DMPC リポソーム・濁度クリアランスを指標に、リポタンパク受容体への結合能はリポタンパク受容体を発現させた CHO 細胞への蛍光標識 β -VLDL の取り込みのアポ E・リポソームの競合阻害活性から解析した。

倫理面への配慮

本研究は、当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。特に動物実験については当施設の実験規則ならびに動物愛護の精神に則って行い苦痛の防止にも留意した。

C：研究成果と考察

道川：すでに ApoE3 は ApoE4 に比べて HDL 産生能が 2 倍以上あることを明らかにしたが、本研究ではそのメカニズム解明と、その制御法（予防・治療法開発）の確立を目指した。最初に、変異 ApoE4（構造上は ApoE3 型）は ApoE4 に比べて HDL 新生能が高まることを明らかにした。しかし、ApoE3 の作用までには回復しなかった。これは、ApoE3 と ApoE4 の違いはドメイン相互作用だけでは説明できないことを示している。また、ABCA1 の阻害剤グリブライド処理で ApoE による HDL 新生は著しく減少した（1 年目）。更に、ABCA1 の RNAi によってノックダウンさせると、ApoE による HDL 産生が低下することを明らかにした。この結果から、ApoE の HDL

新生は ABCA1 に依存することが分かった。また神経細胞におけるコレステロールの意義に関する研究では、海馬と大脳皮質神経細胞ではコレステロール濃度が異なること、コレステロール増減による神経突起伸長への影響も異なることを明らかにした。これは、コレステロール代謝変動の影響は、脳の部位・神経の種類別に議論する必要があることを示している（2 年目）。3 年目の研究では、ApoE3 二量体による HDL 産生作用は ApoE3 単体や ApoE4（単体で存在）と比較して有意に強いことを明らかにした。この結果から ApoE3 と ApoE4 の HDL 産生能における違いは、ドメイン相互作用と二量体形成の 2 つのメカニズムによって生じることが分かった。また、ホモシステイン処理した ApoE3 の HDL 産生は、処理しない ApoE3 に比し有意に減少すること、しかし ApoE4 の作用には影響しないこと、ホモシステインは濃度依存的に ApoE3 の二量体化を阻害することを明らかにした。これらの事実は、アルツハイマー病の 2 つの異なる危険因子が、ApoE4 は二量体を形成できないことで、ホモシステインは ApoE3 による二量体形成を阻害することで、HDL の産生作用が弱まること（同じカスケード）を介して疾患発症を高めている可能性を示している。

赤津：1. 発現遺伝子・蛋白解析；

a) 遺伝子多型解析は ApoE genotyping をルーチンに行い、他施設との共同研究で脂質代謝関連因子の多型解析も進めた。ApoE に関しては従来の報告どおり、AD では type 4 がリスクであるほか、アミロイドアンギオパチー、レビー小体病においてもリスクである点が明らかとなった。

b) 海外との共同研究で ABCA2 多型と AD の関連性が明らかとなった。

c) 髄液、血清サンプルでの脂質解析では HPLC 法を用いて HDL、LDL 分画での分析が終了し解析中である。

d) 大脳皮質、脈絡叢を用いてプロテオーム解析脳実質でのプロテオーム解析において AD, DLB での解析を共同研究で行い増加および減少スポットを検出し同定中である。脈絡叢解析においては AD 特異的に異常発現している因子を見出し、一部同定が終了した。

リン酸化酵素発現解析はカナダのベンチャー企業と網羅的リン酸化酵素 array を展開しており AD 脳における発現解析は終了したが、その病態に対する意義に関しては検討中である。

e) TAFI の正常人での解析を行い報告した。

f) ACE に関してはヒト脳組織での遺伝子・蛋白レベルでの AD 症例での発現低下を認め主任研究者共に報告した。また血液中の活性測定も終了し解析中である。

藤野：マウス脳 mRNA を鋳型として RT-PCR 法によりマウス CYP46A1・cDNA を増幅し、更に C 末に Myc-tag を挿入した。シーケンスにより配列を確認後、培養細胞用発現ベクターに組み込み、COS 細胞に導入した所、野生型と同レベルの CYP46A1 活性を確認した。この cDNA を NSE プロモーター下流に連結したトランスジェニック (Tg) マウス用のミニジーンを構築した。Tg 用ミニジーンを C57BL/6J・マウス受精卵の前核にマイクロインジェクションすることで Tg マウスを作製した。PCR によるスクリーニングの結果、最終的にゲノム中にミニジーンが挿入された 26 個体の Tg マウスを得た。これらの Tg マウス脳から調製した抽出液を用いて、抗 myc-tag 抗体を用いたイムノブロットにより、CYP46A1・myc タンパク質の発現を解析した。26 系統の Tg マウスの内、5 系統で mCYP46A1・myc の発現が認められた。この 5 系統の内、比較的発現が高い 4-1 系統及び 2-3 系統の組織特異性を解析したところ、CYP46A1・myc は脳以外にも肺や心臓で脳と同程度の発現が認められた。また、9-6 系統は繁殖が著しく悪く、系統を維持することが出来なかった。さらに、約 3 ヶ月齢及び 6 ヶ月齢の Tg マウス血清及び脳組織中のコレステロール含量を測定したが、同腹野生型との間に有意な差は見いだせなかった。また、各マウス脳のパラフィン包埋切片を作製し、組織染色及び免疫組織染

色により解析を行ったが、いずれのマウスでも異常は観察されなかった。24-水酸化コレステロールの 7 位を水酸化する CYP39A1 及び CYP7B1・cDNA を単離し、アデノウィルスベクターに組み込んだ。CHO 細胞に感染させ、25-水酸化コレステロールを基質として活性を測定したところ、非常に高い発現が観察された。しかし、CYP46A1 を CYP39A1 又は CYP7B1 を同時に CHO 細胞に発現させたが、7、24-水酸化コレステロール生成の増加は観察されなかった。

ヒト・ApoE2, E3 又は E4 の cDNA を組み込んだアデノウィルスを用いることにより、グリオーマ細胞系において ApoE を大量発現した。複数の分子種として得られた ApoE が糖鎖修飾の違いによるものであることを明らかにする目的で、様々な糖鎖切断酵素を作用させた。ノイラミニダーゼ処理によって、ApoE が単一バンドとして観察された。この糖鎖が ApoE のどの部位に結合しているのかを解析するために、ApoE の様々な部位をエピトープとするモノクローナル抗体によるイムノプロテイングを行った。C 末端付近をエピトープとする 9H7 で他の抗体とは異なる反応性が認められ、ノイラミニダーゼ及び O-グリカナーゼ処理によって、その反応性は減弱した。また、シアリダーゼ処理により、ピーナッツレグチン (PNA) に対する反応性の上昇が観察され、これは O-グリカナーゼ処理によって減弱した。この結果は、アポ E のシアル酸修飾部位は C 末端付近の Ser/Thr 残基に付加したムチン型糖鎖に結合していることが示唆された。これらの結果に基づいて、PCR-based 突然変異導入により C 末端に存在する 4 箇所の Ser/Thr 残基を Ala に置換した。アポ E・Ser 296 Ala では全ての分子種がシアル酸結合型の分子量へシフトし、一方、ApoE・Ser/Thr 289/290 Ala/Ala ではシアリダーゼ処理したアポ E と同一分子量にシフトした。また、アポ E・Ser 263 Ala では野生型と同様であった。これらの結果は、アポ E に見られる主要なシアル酸修飾は Ser 290 に付加するムチン型糖鎖への結合であることが示唆された。また、部位特異的ノイラミニダーゼとレグチンプロットを併用した解析から、その糖鎖構造は NeuAca2→3Galβ1→3GalNAca1→Ser/Thr、Galβ1→3 (NeuAca2→6) GalNAca1→Ser/Thr の混在であることが予測された。アポ E のシア

ル酸修飾の意義を解析する目的で、シアル酸修飾アポ E 及び未修飾アポ E の DMPC リポソームに対する結合能を解析した。さらに、リポタンパク受容体 (LDL 受容体、VLDL 受容体、ApoER2 受容体) を発現させた CHO 細胞を用いて標識 β -VLDL の取り込みのシアル酸修飾アポ E・DMPC リポソーム複合体による競合阻害活性から、リポタンパク受容体に対する親和性を解析した。しかし、いずれもシアル酸修飾を受けていないアポ E との間に違いは見いだせなかった。

D : 考察

道川:

(i) ApoE によるコレステロール搬出は N 末端断片のみでアイソフォーム依存的であること、(ii) その理由は ApoE3 N 末端断片が持つシステイン間による disulfide 結合による 2 量体形成 (分子間相互作用) にあること、(iii) C 末端断片はそれ自体ではコレステロール搬出能が弱い、N 末端断片の作用を相加的に修飾すること、(iv) しかし ApoE4 では、ドメイン相互作用のため C 末端断片が相加的に働かないこと (分子内相互作用) を明らかにした (論文投稿中)。ApoE アイソフォーム特異的 HDL 産生機構のほぼ全容が明らかになった。今後の予定: この研究の延長として HDL 療法として、下記 (3) のアプローチを考えている。しかし、ApoE4 の構造を変える方法として、FRET-ApoE などを作成してドメイン相互作用を消失させる薬剤の探索は可能である。

(i) 高ホモシステイン血症では、ApoE3 の HDL 産生作用を阻害するために、動脈硬化・脳梗塞の危険因子となっている可能性がある。(ii) 一方、脳内ホモシステインは ApoE3 の HDL 産生作用を阻害し ApoE4 と同レベルまで機能低下させてしまうため、アルツハイマー病の危険因子となっている可能性がある。(iii) ApoE3 型の人で高ホモシステイン血症の場合は、積極的にホモシステインを下げる治療を行うべきである (テーラーメイド医療)。今後の予定: ApoE3, ApoE4 ノックインマウス x APP Tg マウスと

の交配マウスに、葉酸欠乏、ビタミン B12 欠乏食で高ホモシステイン血症にさせ、A β 沈着への影響を検証する。

赤津: 脂質代謝が AD 発症に関与している可能性がある知見をヒトサンプルで集積している。また A β 分解代謝機構でも NEP 以外の酵素の役割が明らかとなった。藤野: C 末に Myc-tag を挿入したマウス CYP46A1・cDNA を発現ベクターに組み込み、COS 細胞にて CYP46A1 活性を確認したが、その活性は非常に低いものであった。一方、組換えアデノウィルスを用いて CHO 細胞に発現させた場合、COS 細胞と比較して高い活性が得られた。脳神経系で高発現する Tg マウスを作製するために、NSE プロモーター下流に CYP46A1・myc cDNA を組み込んだ。最終的にゲノム中にインテグレーションされた 26 系統の Tg マウスを得たが、5 系統のみが脳において mCYP46A1・myc を発現していた。しかし、この発現はそれほど高いものではなく、しかも NSE プロモーターを用いたにもかかわらず、2-3 系統では脳以外の組織でもその発現が認められた。また、一部の系統では繁殖が著しく悪く、系統を維持することが出来なかった。すでに CYP46A1・myc cDNA 組換えアデノウィルスの作製において、CYP46A1 の発現が細胞にとって強い毒性を持つことが示唆されていた。また、Tg マウス血清及び脳組織中のコレステロール含量や組織染色及び免疫組織染色による解析で、同腹野生型マウスとの間で違いが見られなかった結果と一致する。通常、24-水酸化コレステロールはヒト及びマウス血中ではほとんど検出されない。24-水酸化コレステロールは更に水溶性の高い 7、24-水酸化コレステロールへと素早く変換され、肝臓において胆汁酸へと代謝されるためである。一方、CYP7B1 欠損患者では血清中の 24-水酸化コレステロールと共に 25-及び 27-水酸化コレステロール値が高くなることが示されている。そこで、24-水酸化コレステロ

ールの7位を水酸化し、7、24-水酸化コレステロールを生成する CYP7B1 及び CYP39A1 が、CYP46A1 活性に及ぼす影響を観察するために、これらの cDNA を組み込んだアデノウィルスベクターを構築し、CHO 細胞に感染させた。25-水酸化コレステロールを基質として活性を測定したところ、非常に高い発現が観察された。しかし、CYP46A1 を CYP39A1 又は CYP7B1 を同時に CHO 細胞に発現させたが、7、24-水酸化コレステロール生成の増加は観察されなかった。これらの結果は、脳神経系から余剰なコレステロールの排出においては CYP46A1 による 24-水酸化コレステロールの生成段階が律速になっていることを示唆した。

アデノウィルスによって発現した ApoE は脳脊髄液中のものと同様にシアル酸による修飾を受け、複数の分子種として分泌されることが明らかとなった。この ApoE はノイラミニダーゼ処理によって単一バンドとして観察されることから、複数の分子種として検出される ApoE はシアル酸修飾の違いであることが明らかとなった。このアポ E に見られる主要なシアル酸修飾は C 末端の Ser 290 に付加するムチン型糖鎖への結合であることが示唆された。また本研究により、マクロファージから分泌されるアポ E もグリア細胞と同様にシアル酸による修飾を受けることが明らかとなった。これらの結果は、体循環におけるリポタンパク代謝に重要な肝臓由来のアポ E と肝臓以外で発現するアポ E では糖鎖修飾が異なることを示している。この修飾の違いは機能の違いに因るものであることが考えられたため、シアル酸修飾アポ E の DMPC リポソームに対する結合能及びリポタンパク受容体に対する親和性を解析したが、シアル酸修飾を受けていないアポ E との間に違いは見いだせなかった。マクロファージから分泌されるアポ E は肝臓から分泌されるアポ E とは異なり動脈硬化形成を増悪させることが報告されている。また、マクロファージ由来のアポ E は肝臓にほとんど取り込まれない又は取り込まれるがそのままの形で再放出されることが示唆されている。今回の結果を考え合わせると、今後、細胞に取り込まれたアポ E の安定性とリサイクリングを

解析する必要がある。また、アポ E は ABC トランスポーターなどと協調して細胞からのコレステロール引き抜きにも機能しており、シアル酸修飾が与えるコレステロール搬出能への影響も検討する必要がある。

E: 結論

道川：1) ApoE4 はアルツハイマー病の危険因子であるが、ApoE3 と ApoE4 の HDL 新生におけるアイソフォームの違いは、アミノ酸 1 残基の違いに起因する 3 次構造の違い、ならびに二量体形成の有無が原因である。2) ApoE による HDL 新生は、細胞膜 ABCA1 を介する現象である。3) もう一つの危険因子であるホモシステインは ApoE3 の二量体化を阻害し、その結果 HDL 産生作用を ApoE4 レベルまで低下させることで疾患発症を早めてしまう可能性がある。5) これらの結果から、ApoE4 の機能を補うためには、ApoE の発現増強あるいは、ABCA1 の発現増強が標的となる HDL 療法開発に着手した。6) また高ホモシステイン血症の患者では、ApoE3 型の場合は速やかに治療を受けるべきである。

赤津：現在進行中のプロジェクトをさらに推し進め、脳組織、脈絡叢、髄液、血液での脂質代謝関連因子・A β 分解代謝関連因子の検索を行い、その機構解明を行い AD 発症因子の解明、診断・治療法に一石を投じることができはる。

藤野：C 末に Myc-tag を挿入したマウス CYP46A1 の活性の有無を解析し、野生型と同等の活性を有することを確認した。さらに、CYP46A1・組換えアデノウィルスを作製し、高効率で発現可能であることを確認した。CYP46A1・myc を脳神経系で発現する Tg マウスを作製した。最終的に 5 系統の Tg マウスのみが脳において mCYP46A1・myc を発現していた。比較的 CYP46A1 の発現が高い 2 系統において、約 3 ヶ月齢及び 6 ヶ月齢の Tg マウス血清及び脳組織中のコレステロール含量を測定したが、同腹野生型との間に有意な差は見いだせ

なかった。また、組織染色及び免疫組織染色により解析を行ったが、いずれのマウスでも異常は観察されなかった。24-水酸化コレステロールの7位を水酸化する CYP39A1 及び CYP7B1・cDNA を CHO 細胞に導入し、25-水酸化コレステロールを基質として活性を測定した。いずれの酵素も、その発現量の増加に伴って酵素活性の増加も観察された。一方、CYP46A1 と共に CYP39A1 又は CYP7B1 を同時に CHO 細胞に発現させた所、24-水酸化コレステロールから 7、24-水酸化コレステロール生成の増加は観察されたものの、コレステロールから 7、24-水酸化コレステロール生成の増加には繋がらなかった。

脳神経系で発現するアポ E は高度にシアル酸修飾を受け、ヘテロな分子種として存在していることを *in vitro* 及び *in vivo* で確認した。この糖鎖修飾はイムノプロット及び点突然変異体の解析からアミノ酸 289/290/296 の Thr/Ser に付加していることが明らかとなった。また、リポソームに対する結合能及びリポタンパク受容体に対する親和性を解析したが、いずれもシアル酸修飾を受けていないアポ E との間に違いは認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M.

Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin $\beta 1$.

Biochemistry, in press.

Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, Gong JS, Yu W, Yamamoto T, Kosaka K, Yanagisawa K, Michikawa M.

Angiotensin-converting enzyme converts amyloid β -protein 1-42 ($A\beta(1-42)$) to $A\beta(1-40)$, and its inhibition enhances brain $A\beta$ deposition.

J Neurosci. 27(32):8628-8635, 2007.

Gong JS, Morita SY, Kobayashi M, Handa T, Fujita SC, Yanagisawa K, Michikawa M.

Novel action of apolipoprotein E (ApoE): ApoE isoform specifically inhibits lipid-particle-mediated cholesterol release from neurons.

Mol Neurodegener. 2:9, 2007.

Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K.

A ganglioside-induced toxic soluble $A\beta$ assembly. Its enhanced formation from $A\beta$ bearing the Arctic mutation.

J Biol Chem. 282(4):2646-2655, 2007.

Michikawa M.

Role of cholesterol in amyloid cascade: cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation and mitochondrial function.

Acta Neurol Scand Suppl. 185:21-26, 2006

Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K

A ganglioside-induced toxic soluble $A\beta$ assembly.

J Biol Chem, in press.

Wollmer MA, Kapaki E, Hersberger M, Muntwyler J, Brunner F, Tsolaki M, Akatsu H, Kosaka K, Michikawa M, Molyva D, Paraskevas GP, Lutjohann D, von Eckardstein A, Hock C, Nitsh RM, and Papassotiropoulos A.

Ethnicity-dependent genetic association of ABCA2 with sporadic Alzheimer's disease.

- Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 141(5):534-536, 2006.
- Byun K, Kim J, Cho S-Y, Hutchinson B, Yang S-R, Kang K-S, Cho M, Hwang K, Michikawa M, Jeon Y-W, Paik Y-K, and Lee B. Alteration of the glutamate and GABA transporters in the hippocampus of the Niemann-Pick disease, type C mouse using proteomic analysis. *Proteomics*, 6(4):1230-1236, 2006.
- Yang SR, Kim SJ, Byun KH, Hutchinson B, Lee HH, Michikawa M, Lee YS, and Kang KS. NPC1 gene deficiency leads to lack of neural stem cell self-renewal and abnormal differentiation through activation of p38 MAP kinase signaling. *Stem Cells*, 24(2):292-298, 2006.
- Ko M, Zou K, Minagawa H, Yu W, Gong JS, Yanagisawa K, and Michikawa M. Cholesterol-mediated neurite outgrowth is differently regulated between cortical and hippocampal neurons. *J. Biol. Chem.*, in press.
- Yu W, Ko M, Yanagisawa K, and Michikawa M. Neurodegeneration in heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse: Implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy. *J. Biol. Chem.*, 280: 27296-27302, 2005.
- Yu W, Gong J-S, Ko M, Garver W. S., Yanagisawa K, and Michikawa M. Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick Type C1 mouse brain affects mitochondria function. *J. Biol. Chem.*, 280(12): 11731-11739, 2005.
- Yu W, Zou K, Gong JS, Ko M, Yanagisawa K, and Michikawa M. Oligomerization of amyloid β -protein occurs during the isolation of lipid rafts. *J. Neurosci. Res.*, 80: 114-119, 2005.
- Kim MJ, Kim J, Michikawa M, Cha CI, Lee B. Substance P immunoreactive cell reductions in cerebral cortex of Niemann-Pick disease type C mouse. *Brain Res.*, 1043(1-2): 218-224, 2005.
- Kanie, J., Akatsu, H. & Suzuki, Y. [A case of misinsertion of the PEG tube into the abdominal cavity recovered on a referral to the outpatient by using simple endoscopy techniques]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 42, 698-701 (2005).
- Okamura, N. et al. Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25, 10857-62 (2005).
- Satoh, K. et al. Lib, transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes, promotes glial migration through extracellular matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 335, 631-6 (2005).
- Taguchi, K. et al. Identification of hippocampus-related candidate genes for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57, 585-8 (2005).

- Togo, T. et al. Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 13, 1083-91 (2005).
- Yamamoto, R. et al. Non-uniformity in the regional pattern of Lewy pathology in brains of dementia with Lewy bodies. *Neuropathology* 25, 188-94 (2005).
- Zhong, W. et al. Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase is a novel risk gene for Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 238, 53-7 (2005).
- Akatsu, H. et al. Variations in the BDNF gene in autopsy-confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22, 216-22 (2006).
- Fujishiro, H. et al. Depletion of cholinergic neurons in the nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 111, 109-14 (2006).
- Heese, K. & Akatsu, H. Alzheimer's disease--an interactive perspective. *Curr Alzheimer Res* 3, 109-21 (2006).
- Isojima, D. et al. Vascular complications in dementia with Lewy bodies: a postmortem study. *Neuropathology* 26, 293-7 (2006).
- Kimura, R. et al. Albumin gene encoding free fatty acid and beta-amyloid transporter is genetically associated with Alzheimer disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 60 Suppl 1, S34-9 (2006).
- Satoh K, et al . A novel membrane protein, encoded by the gene covering KIAA0233, is transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes. *Brain Res.* 1108, 19-27 (2006)
- Mitsuda, N. et al. A novel alternative splice variant of nicastrin and its implication in Alzheimer disease. *Life Sci* 78, 2444-8 (2006).
- Waragai, M. et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 345, 967-72 (2006).
- Wollmer, M.A. et al. Ethnicity-dependent genetic association of ABCA2 with sporadic Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141, 534-6 (2006).
- Yokota, T. et al. Brain site-specific gene expression analysis in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Invest* 36, 820-30 (2006).
- Akatsu, H. et al. Plasma levels of unactivated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) are down-regulated in young adult women: analysis of a normal Japanese population. *Microbiol Immunol* 51, 507-17 (2007).
- Kanai, Y., Akatsu, H., Iizuka, H. & Morimoto, C. Could serum antibody to poly(ADP-ribose) and/or histone H1 be marker for senile dementia of Alzheimer type? *Ann N Y Acad Sci* 1109, 338-44 (2007).
- Kimura, R. et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region,

bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 16, 15-23 (2007).

Makino, S. et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* 80, 393-406 (2007).

Nakai, M. et al. Expression of alpha-synuclein, a presynaptic protein implicated in Parkinson's disease, in erythropoietic lineage. *Biochem Biophys Res Commun* 358, 104-110 (2007).

Waragai, M. et al. Plasma levels of DJ-1 as a possible marker for progression of sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 425, 18-22 (2007).

Wei, J. et al. Enhanced lysosomal pathology caused by beta-synuclein mutants linked to dementia with Lewy bodies. *J Biol Chem* 282, 28904-14 (2007).

Zou, K. et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (A β (1-42)) to A β (1-40), and its inhibition enhances brain A β deposition. *J Neurosci* 27, 8628-35 (2007).

Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada T, Arai H, Kudo Y and Yanai K.

Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer's disease

Geriatrics & Gerontology International. 27, 393-400 (2007)

Iwasaki T., Takahashi S., Takahashi M., Zenimaru Y., Kujiraoka T., Ishihara M., Nagano M., Suzuki J., Miyamori I., Naiki H., Sakai J., Fujino T., Norman E. Miller N. E., Yamamoto T. T. and Hattori H.. Deficiency of the very low-density lipoprotein (vldl) receptors in streptozotocin-induced diabetic rats: insulin-dependency of the vldl receptor. *Endocrinology* 146, 3286-3294, 2005

(和文)

赤津裕康、松本光弘、宮本圭子、山本淑子、芦田欣也、高見正雄、小橋修

胃瘦患者への短期間のたんぱく質強化による栄養介入効果とインフルエンザワクチン抗体価に及ぼす影響

栄養評価と治療 Vol24, No.3, p91(307)-98(314)

学会発表

1) 赤津裕康、磯島大輔、桑野良三、山本孝之、小阪憲司

脳水腫と脳梗塞を併発し非特異的老人斑を伴ったアルツハイマー病の1例

第46回日本神経病理学会総会学術研究会 2005.5.12-14

2) 都甲崇、勝瀬大海、塩崎一昌、井関栄三、秋山治彦、土谷邦秋、磯島大輔、赤津裕康、鈴木京子、de Silva Rohan、Lees Andrew、小阪憲司、平安良男

4-repeat tauopathiesにおけるpretanglesの検討

第46回日本神経病理学会総会学術研究会 2005.5.12-14

3) 藤城弘樹、梅垣宏行、赤津裕康、磯島大輔、井口昭久、小阪憲司

レビー小体型痴呆における中隔核の免疫組織学的検討

第46回日本神経病理学会総会学術研究会 2005.5.12-14

- 4) 堀本佳彦、松本光弘、赤津裕康、小阪憲司、山本孝之、小島章弘、吉田眞理、橋詰良夫
Machado-Joseph 病における MRI 所見と病理所見の対比
第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会 2005.5.12-14
- 5) 赤津裕康、岡田秀親、山本孝之、橋本歩美、岡崎三代、小山典久、横山信治
ゲルろ過 HPLC 法による亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 患者の脳室液蛋白室およびリポ蛋白解析
第 9 回日本神経ウイルス研究会 2005.6.9-11
- 6) 赤津裕康、道川誠、山田達夫、岡田秀親、山本孝之、伊藤仁一、横山信二
アルツハイマー病を中心とした髄液中コレステロールの解析
第 24 回日本痴呆学会、2005.9.30-10.1
- 7) 赤津裕康、堀本佳彦、中畑英樹、佐藤知雄、小橋修、岡田秀親、山本孝之、小阪憲司、橋詰良夫
特異な臨床徴候を呈した長期画像フォローを所得た進行性核上性麻痺の1剖検例
第33回臨床神経病理懇話会 2005.11.26-27
- 8) 梅津正博、石井俊、水上勝義、片桐拓也、内田和彦、朝田隆、小阪憲司、赤津裕康
アルツハイマー病患者における脈絡叢のプロテオーム解析
第28回日本分子生物学会年会 2005.12.7-10
- 9) 石井俊、片桐拓也、水上勝義、赤津裕康、小阪憲司、朝田隆、内田和彦
アルツハイマー病、レビー小体型痴呆症および統合失調症患者剖検脳を用いたプロテオーム比較解析
第28回日本分子生物学会年会 2005.12.7-10
- 10) 工藤幸司、古本祥三、岡村信行、丸山将浩、田代学、舟木善仁、石川洋介、加藤元久、赤津裕康、山本孝之、成田勉、古川勝敏、岩田錬、伊藤正敏、谷内一彦、荒井哲行
アルツハイマー病の早期診断のため PET プローブの開発
東北大学先進医工学研究機構第 2 回公開シンポジウム(2006.1.24)
- 11) 赤津裕康、松本光弘、宮本圭子、山本淑子、芦田欣也、高見正雄、小橋修
胃瘻造設患者へのタンパク質補給食品 (メイプロテイン) の栄養介入による栄養改善効果
第 21 回日本静脈経腸栄養学会(2006.1.27)
- 12) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之
アミロイド β 蛋白の画像化によるアルツハイマー病の早期診断
痴呆を語る会(2006.2.18)
- 13) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之
PET による β アミロイドイメージングの可能性
第 35 回日本神経放射線学会(2006.2.23)
- 14) 赤津裕康、宮本圭子、谷水清美、山本淑子、小橋修、山本孝之
栄養療法にて肝性脳症をコントロールし得た末期肝癌例
第 6 回愛知 NST 研究会(2006.2.25)
- 15) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之
 β アミロイドイメージング
AD 研究会画像診断サブコミティ (2006.2.4)
- 16) 澤田徹、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦、赤津裕康、山本孝之
アミロイドイメージング用 PET プローブの開発とその臨床応用
第 79 回日本薬理学会年会(2006.3.10)
- 17) 山縣英久、鐘望涛、田口敬子、名倉潤、川尻真和、秦龍二、赤津裕康、紙野晃人、武田雅俊、三木哲郎
519 候補遺伝子アプローチによるアルツハイマー病関連遺伝子の探索
日本内科学会総会(2006.4.14-16)

- 18) 山縣英久、鐘望涛、田口敬子、赤津裕康、紙野晃人、川尻真和、武田雅俊、三木哲郎
PE-305 リンパ球特異的蛋白チロシンキナーゼはアルツハイマー病の新規リスク遺伝子である
日本神経学会(2006.5.11-13)
- 19) 三木哲郎、山縣英久、満田憲昭、鐘望涛、青木守、赤津裕康、紙野晃人、武田雅俊、小原克彦、小阪憲司
PE-306 ニカストリン遺伝子スプライス変異と確実例アルツハイマー病の関連
日本神経学会(2006.5.11-13)
- 20) 赤津裕康、水上勝義、石井俊、山本孝之、小阪憲司、片桐拓也、内田和彦、朝田隆
アルツハイマー病患者における脈絡叢のプロテオーム解析
日本精神神経学会(2006.5.11-13)
- 21) 赤津裕康、三室マヤ、中澤秀嘉、松川則之、山本孝之、堀映、吉田眞理、小阪憲司、橋詰良夫
Amyloid angiopathy を伴った Orthochromatic(sudanophilic) leukodystrophy の一例
第 47 回日本神経病理学会(2006.5.24-26)
- 22) Hiroyasu Akatsu, Hidehisa Yamagata, Jun Kawamata, Kouzin Kamino, Masatoshi Takeda, Takayuki Yamamoto, Tetsuro Miki, Ikuo, Shun Shimohama, Kenji Kosaka
Variations in the Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF) Gene in autopsy-confirmed Alzheimer's disease(AD) or Dementia with Lewy bodies(DLB) in Japan
第一回国際ブレインバンク会議(2006.6.13-15)
- 23) Kazuki Satoh, Mitsumi Hata, Seiji Takahara, Tomoko Shimizu, Hidetoshi Tsuzaki, Hiroshi Yokota, Hiroyasu Akatsu, Takayuki Yamamoto, Kenji Kosaka and Tatsuo Yamada
Novel genes transcriptionally induced in senile-plaque associated astrocytes
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議/第 79 回日本生化学会大会、第 29 回日本分子生物学会年会および第 59 回日本細胞生物学会大会との共同開催(2006.6.18-23)
- 24) Hiroyasu Akatsu, Masahiro Umezumi, Takashi Ishii, Hideyuki Suzuki, Takayuki Yamamoto, Takuya Katagiri, Katsuyosi Mizukami, Takashi Asada, Kenji Kosaka, Kazuhiro Uchida
Proteome analysis of choroid plexus in Alzheimer's disease
第 20 回国際生化学・分子生物学会議/第 11 回アジア・オセアニア生化学者・分子生物学者連合会議/第 79 回日本生化学会大会、第 29 回日本分子生物学会年会および第 59 回日本細胞生物学会大会との共同開催(2006.6.18-23)
- 25) Saori Hata, Yoichi Araki, Hiroyasu Akatsu, Katsuya Urakami, Masaki Nishimura, Tadashi Nakaya, Toshiharu Suzuki
 β -Alca, metabolic products of Alcadein, as a novel diagnostic marker in CSF of Alzheimer's disease
国際アルツハイマー学会(2006.7.15-20)
- 26) Hiroyasu Akatsu, Masahiro Umezumi, Takashi Ishii, Hideyuki Suzuki, Takuya Katagiri, Katsuyosi Mizukami, Takashi Asada, Kenji Kosaka, Kazuhiro Uchida
Choroid plexus proteome analysis in Alzheimer disease
ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)
- 27) Ikuo Tooyama, Tomoko Kato, Yoshihiro Konishi, Shun Shimohama, Teruyuki Tsuji, Hiroyasu Akatsu
The interaction of α 1-chimaerin protein with β -amyloid in culture cells
ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)
- 28) Nobuyuki Okamura, Yukitsuka Kudo, Shozo Furumoto, Katsutoshi Furukawa,

Manabu Tashiro, Motohisa Kato, Hiroyasu Akatsu, Tohru Sawada, Kazuhiko Yanai, Hiroyuki Arai

In vivo imaging of amyloid plaques in the brain: [11C]BF-227 PET study.

ICGP 6th Annual Meeting(2006.10.3-6)

29) Kazuki Satoh, Mitsumi Hata, Seiji Takahara, Tomoko Shimizu, Hidetoshi Tsuzaki, Hiroshi Yokota, Hiroyasu Akatsu, Takayuki Yamamoto, Kenji Kosaka and Tatsuo Yamada

Novel genes transcriptionally induced in senile-plaque associated astrocytes

第36回米国ニューロサイエンス(2006.10.14-18)

30) 赤津裕康, 三室マヤ, 谷由章, 山本孝之, 堀映, 橋詰良夫

パーキンソニズムと認知症状を伴った1剖検例
第34回臨床神経病理懇話会(2006.11.18-19)

31) 中井雅晶, 藁谷正明, 藤田雅代, 魏建設, 洲鎌秀永, 赤津裕康, 丸山千秋, 岡戸晴生, 橋本款

赤芽球および赤血球における α -シヌクレインの発現

第143回日本獣医学会学術集会(2007.4.3-5)

32) 赤津裕康, 小川倫弘, 水上勝義, 石井俊, 鈴木秀昭, 片桐拓也, 山本孝之, 小阪憲司, 内田和彦, 朝田隆

アルツハイマー病患者における脈絡叢のプロテオーム解析

第3回日本臨床プロテオーム研究会(2007.4.28)

33) 赤津裕康, 山縣英久, 和氣現人, 渡部一郎, 木村尚人, 鎌田一億, 宮崎龍彦, 田邊敬貴, 三木哲郎, 山本孝之, 堀映, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫

プレセニリン1遺伝子変異(G266S)を同定した家族性アルツハイマー病の初剖検例

第48回日本神経病理学会総会学術研究会(2007.5.30-6.1)

34) 赤津裕康, 小川倫弘, 水上勝義, 石井俊, 鈴木秀昭, 片桐拓也, 山本孝之, 小阪憲司, 内

田和彦, 朝田隆

アルツハイマー病患者における脈絡叢のプロテオーム解析

日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO)第5回大会(2007.7.30-31)

35) 赤津裕康, 山本孝之, 岡崎三代道川誠, 伊藤仁一, 横山信治

ゲルろ過HPLC法によるアルツハイマー病患者髄液を中心とした蛋白質およびリポ蛋白質解析
第50回日本神経化学会: Neuro2007(2007.9.10-12)

36) Hiroyasu Akatsu, Takeshi Kanetsaka, Yoshiyuki Tani, Tokiko Ogawa, Hiroshi Kiyama, Ryuji Hata, Masayuki Sakanaka, Takayuki Yamamoto, Akira Hori

Tissue analysis of growth hormone (GH) and α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) in pituitaries of Alzheimer's patients (AD)

第26回日本認知症学会: IPA 2007 Osaka Silver Congress(2007.10.17-18)

37) 赤津裕康, 石黒雅江, 小川倫弘, 兼坂岳 岡田則子, 山本孝之, 岡田秀親

トロンビン活性化線溶阻止因子(TAFI)の正常者血漿中濃度解析

第30回日本血栓止血学会(2007.11.15-17) 38) 赤津裕康, 松本光弘, 越智基, 谷由章, Ying Liu, 吉田眞理, 空野謙次, 山本孝之, 堀映, 橋詰良夫

認知症を示した成人型Intranuclear inclusion body diseaseの一剖検例

第35回臨床神経病理懇話会(2007.11.17-18)

39) 堀映, 赤津裕康, 谷由章, 橋詰良雄
一側眼球摘出後の同側外側膝状体におけるtransneuronal変性

第35回臨床神経病理懇話会(2007.11.17-18)

藤野貴広

糖及び脂質代謝におけるLDL受容体類似タンパク質5(LRP5)の機能

第37回日本動脈硬化学会総会シンポジウム

2005年7月15日、東京

藤野貴広

脳におけるアポEの糖鎖修飾とその機能

日本農芸化学会 2006年度大会

2006年3月26日、京都

王衆、松田正司、劉明哲、田中ゆき、藤野貴広
中枢神経系に於けるリポタンパク受容体の機能
解析

第62回 日本解剖学会 中国・四国支部学術集
会

2007年10月27-28日、倉敷

Takahiro Fujino, Mingzhe Liu, Zhong Wang,
Yuki Tanaka

Molecular Characterization of Xenobiotics
Acyl-CoA Synthetases

International symposium on biological
responses to chemical pollutants

グローバルCOE国際シンポジウム

2008年3月6-7日、松山

藤野貴広、西村豊樹、劉明哲、王衆、田中ゆき、
能勢真人

Fraser 症候群様表現型を示す新規変異マウスの
解析

日本農芸化学会 2008年度大会

2008年3月27-29日、名古屋

王衆、松田正司、劉明哲、田中ゆき、藤野貴広
中枢神経系に於けるリポタンパク受容体の機能
解析

第113回 日本解剖学会総会

2007年10月27-28日、大分県由布市

知的所有権の取得状況

1. 特許取得

発明の名称「アポトーシスに陥る傾向を判定す
る方法及びその利用」

共同発明者 「三浦 裕、川口誠、赤津裕康、
小阪憲司、西野仁雄」

出願番号「特願 2005-60654」

出願日 平成17年4月4日

発明の名称 「神経細胞障害を検出するための新
しい指標 esRAGE」

共同発明者 山本博教授・渡辺琢夫助教授・山本
靖彦助手(金大)・米倉秀人教授(金沢医科大)・常
山幸一助教授(富山大学)・川口誠医師(新潟労災
病院)・赤津裕康医師(福祉村病院 長寿医学研究
所)・三浦裕助教授(名古屋市立大学)

発明番号 2006-0004(金大整理番号)

2. 実用新案登録

なし。

受賞

なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M	Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin $\beta 1$.	<i>Biochemistry</i>	印刷中	印刷中	2008
Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, Gong JS, Yu W, Yamamoto T, Kosaka K, Yanagisawa K, Michikawa M.	Angiotensin-converting enzyme converts amyloid β -protein1-42 ($A\beta(1-42)$) to $A\beta(1-40)$, and its inhibition enhances brain $A\beta$ deposition.	<i>J Neurosci</i>	27(32)	8628-8635	2007
Gong JS, Morita SY, Kobayashi M, Handa T, Fujita SC, Yanagisawa K, Michikawa M.	Novel action of apolipoprotein E (ApoE): ApoE isoform specifically inhibits lipid-particle-mediated cholesterol release from neurons.	<i>Mol Neurodegeneration</i>	2:9	1-9	2007
Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K.	A ganglioside-induced toxic soluble $A\beta$ assembly. Its enhanced formation from $A\beta$ bearing the Arctic mutation.	<i>J Biol Chem.</i>	282(4)	2646-2655	2007
Araki W., Takahashi-Sasaki N., Chui DH., Saito S., Takeda K., Shirotani K., Takahashi K., Murayama KS., Kametani F., Shiraishi H., Komano H., Tabira T.	A family of membrane proteins associated with presenilin expression and γ -secretase function.	<i>FASEB J</i>	印刷中	印刷中	2007

Kamei, H., Saito, T., Ozawa, M., Fujita, Y., Asada, A., Bibb, J.A., Saido, T.C., Sorimachi, H., Hisanaga, S.I.	Suppression of calpain-dependent cleavage of the Cdk5 activator p35 to p25 by site-specific phosphorylation.	<i>J Biol Chem</i>	282	1687-1694	2007
道川 誠 柳澤勝彦	コレステロールと Alzheimer 病	医学のあゆみ	220 巻 5 号	439-444	2007
道川 誠	Alzheimer 病と脂 質.	Clinical Neuro- science	25 巻 2 号	162-164	2007
道川 誠	アルツハイマー病とア ポリポ蛋白質 E	実験医学(増 刊)	25 巻 13 号	46-52	2007
道川 誠	コレステロールとアルツ ハイマー病 Cholesterol paradox を紐解くー考察	ファルマシア	9 巻	876-880	2007
道川 誠	Alzheimer 病研究の進 歩と治療戦略	医学のあゆみ	222 巻	333-339	2007
Michikawa M	Acta Neurol Scand Suppl 185:21-26 Role of cholesterol in amyloid cascade: cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation and mitochondrial function.	<i>Acta Neurol Scand Suppl</i>	185	21-26	2006
Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K	A ganglioside-induced toxic soluble A β assembly.	<i>J Biol Chem</i>	印刷中	印刷中	2006
Wollmer MA, Kapaki E, Hersberger M, Michikawa M (12人中6番目)	Ethnicity-dependent genetic association of ABCA2 with sporadic Alzheimer's disease.	<i>Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet</i>	141	534-536	2006
Yang SR, Kim SJ, Byun KH, Hutchinson B, Lee HH,	NPC1 gene deficiency leads to lack of neural stem cell self-renewal and abnormal	<i>Stem Cells,</i>	24(2):	292-298	2006