

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

アルツハイマー病に関与する血清ペプチドの探索

研究分担者 黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学 疾患プロテオーム・分子病態治療学
研究協力者 加藤 智啓 聖マリアンナ医科大学 疾患プロテオーム・分子病態治療学
宇田川 至 聖マリアンナ医科大学 神経精神科
山口 登 聖マリアンナ医科大学 神経精神科

研究要旨

アルツハイマー病の診断や病状評価は、記憶・認知機能等の臨床的評価項目や画像診断を中心に行われているが、より簡便・確実なマーカーの設定が求められている。我々はアルツハイマー病の血清ペプチドを網羅的に解析して診断・病状評価に寄与するペプチドを検出することを目的に、測定系の設立を試みた。ペプチドミクスは主に 10kD 以下の蛋白質について網羅的に解析する実験法であり、MS/MS 法によりペプチドのアミノ酸配列を解析する為には、検体中に含まれるペプチドの種類が限定される必要がある。MS/MS 法の前段階として 2次元高速液体クロマトグラフィーを施行し、磁気ビーズで抽出した血清ペプチド溶液を約 600 画分に分離したところ、標的血清ペプチドのアミノ酸配列が同定され、由来する親蛋白質も同定できた。この改変ペプチドミクス法により、アルツハイマー病の簡便な診断マーカーとなる、または病因に関与する血清ペプチドを、網羅的に検出できる可能性が示された。

A. 研究目的

認知症患者は、現在65歳以上の人口の10%を占めるとも言われ、高齢者の健康な生活を脅かしている。そのおよそ2/3を占めるアルツハイマー病は、記憶障害を中心に、種々の認知機能が進行性に冒される神経変性疾患である。現在アルツハイマー病の診断や病状の評価は、記憶・認知機能等の臨床的評価項目や画像診断を中心に行われているが、前者は被験者の状態等の諸要因によりばらつきを生じやすく定量化が難しい、後者は毎回の診察で簡便に施行することが難しい、等の問題点がある。診断や病状評価を正確に行うため、より簡便・確実なマーカーの設定が求められている。

我々はアルツハイマー病の血清ペプチドを網羅的に解析することにより、診断・病状評価に寄与する、または病因に関与するペプチドを検出することを目的に、今年度はまず測定系の設立を試みた。

B. 研究方法

ペプチドミクスは、検体中の主に 10kD 以下の蛋白質について網羅的に解析する実験法である。一般的なプロテオミクスの手法に比較し、2次元電気泳動を行わないため、より簡便に施行でき、将来的な臨床応用もしやすいという利点がある。

具体的な方法は、1. 患者血清より、疎水性担体である磁気ビーズを用い、質量 10kD 以下のペプチドを抽出する、2. 質量分析器にて個々のペプチドの量をイオン強度として測定する、3. 患者と対照疾患患者、健康人のグループ間で個々のペプチドの量を比較し、患者で特異的に増加または減少しているペプチドを検出する、4. MS/MS 法により検出したペプチドのアミノ酸配列を解析する、5. 蛋白質データベースよりそれらのペプチドが由来する親蛋白質を同定する、といった 1~5 の一連の過程となる。

なおこの研究は、臨床試験として聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

本年度は、測定系の立ち上げを行った。特に、MS/MS法によりペプチドのアミノ酸配列を決定するには、検体中に含まれるペプチドの種類が限定されなければならない。(MS/MS法とは、ペプチドに照射するレーザーの強度を変化させ、ペプチドのN末端またはC末端からアミノ酸が1つ、2つ…とはずれた各ペプチド断片を作成し、その質量の差を質量分析器で測定することにより、N末端またはC末端からのアミノ酸配列を決定する方法である。)解析検体中に多種類のペプチドが含まれると、断片の由来するペプチドの同定が困難になるためである。

そこで我々は、陽イオン交換と逆相クロマトグラフィーを組み合わせた2次元高速液体クロマトグラフィー(2D-HPLC)を、MS/MS法の前段階として施行し、磁気ビーズで抽出した血清ペプチド溶液を約600のペプチド画分に分画した後に、MS/MS法を行った。標的とした血清ペプチドは、2D-HPLCを行わずにMS/MS法施行した場合はアミノ酸配列が同定できなかったが、2D-HPLC後MS/MS法を施行したところN末端およびC末端からのアミノ酸配列が同定され、由来する親蛋白質も同定することができた。

D. 考察

2D-HPLCをMS/MS法の前段階として施行することにより、標的血清ペプチドのアミノ酸配列を同定することができた。今後多数の検体を処理するため、より簡便化してカラムサイズの大きい逆相クロマトグラフィーのみで分画する方法も検討していく予定である。

E. 結論

2D-HPLCをMS/MS法の前段階として組み入れた改変ペプチドミクス法により、アルツハイマー病の簡便な診断マーカー、または病因に関与する血清ペプチドを網羅的に検出できる可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nihioaka K, Yudoh K, Kato T. : Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis Res & Ther*, in press.

2. Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, Yoshikawa H, Tsukikawa S, Matsuda T, Suzuki N. Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 152 : 245-251, 2008.

3. Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Chiba S, Takada E, Ueno S, Tadokoro M and Suzuki N. Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cell, in vitro. *Ophthalm Res*, in press.

4. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Curr Res Immunol*, in press.

2. 学会発表

1. 飯塚進子、広畑俊成*、岡本一起、増子佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子*、加藤智啓：プロテオミクスを用いた、ループス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出。日本プロテオーム機構第6回大会、2008。*北里大学医学部大学院医療系研究科膠原病感染内科学
2. 金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓。IgA 腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索。日本プロテオーム機構第6回大会、2008。
3. 片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓。関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析。日本プロテオーム機構第6回大会、2008。
4. 飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼子、加藤智啓。ループス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析。第6回北里疾患プロテオーム研究会、2008。
5. 金城永幸、岡本一起、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓。IgA 腎症の血清と特異的に反応する扁桃タンパク質の網羅的解析 — 病因抗原のプロテオーム探索 — 第6回北里疾患プロテオーム研究会、2008。
6. Kurokawa MS, Matsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T. Arthritis-Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation in Rheumatoid Arthritis. HUPO 2008 7th World Congress, 2008.
7. Kurokawa MS, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease. MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World, 2008.
8. 岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、遊道和雄、加藤智啓。細胞内導入配列を付加した核内受容体コアクティベーター(MTI-II)の細胞内への取り込みと転写促進活性。第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合同大会、2008。
9. 有戸光美、松尾光祐、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、岡本一起、加藤智啓：関節リウマチ関連分子アネキシン VII の機能解析。第31回日本分子生物学会・第81回日本生化学会大会合同大会、2008。
10. 深澤雅彦、岡本一起、中村学、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚泉、加藤智啓：片側内耳破壊後の前庭代償におけるラット小脳片葉タンパク質のプロテオーム解析。第31回日本分子生物学会・第81回日本生化学会大会合同大会、2008。
11. Nara K, Kurokawa MS, Matsuda T, Suzuki N. Microphages may be responsible for the development of neuro-Bechet's disease. 第52回日本リウマチ学会総会・第17回国際リウマチシンポジウム、2008。
12. Ueno H, Kurokawa MS, Kumagai Y, Kayama M, Homma R, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Development of corneal epithelial cells sheets derived from mouse embryonic stem (ES) cells transfected with pax6. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, 2008.

13. Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Tago R, Ueno S, Suzuki N. Subretinal transplantation of embryonic stem cell derived neuroretinal cells to mice with optic nerve injury. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, 2008.
14. Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N. Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Non Human Primate Embryonic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, 2008.
15. 奈良和彦、黒川真奈絵、松田隆秀、鈴木登. 神経ベーチェット病における病変部 TNF α 産生細胞の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
16. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植治療. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
17. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来網膜前駆細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
18. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル ES 細胞を用いた角膜上皮様細胞の分化誘導及び角膜移植への応用. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
19. Suzuki N, Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, Matsuda T, Yoshikawa H, Shimizu J. Innate immunity and Th1 cell responses in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World, 2008.
- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

タウオパチーに起因する認知症に随伴するパーキンソニズムに関する研究

研究分担者 千葉 俊明 聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学教室

研究要旨

タウ蛋白異常症（タウオパチー）に起因する認知症では症状として性格変化とパーキンソニズムを高頻度に伴う。また、他のパーキンソニズムとは異なる L-dopa 抵抗性を示すことが特徴である。同じ原因による、他の疾患と異なる特徴的な病態を詳細に解析することは、認知症を示すタウオパチーの病態を側面からアプローチする上で非常に有用であることが予想される。本年度の結果から線条体におけるドーパミン受容体細胞にヒトタウ異常蛋白の蓄積と Caspase-3 を介したアポトーシスによる細胞死がみられ、細胞数の減少が 6 ヶ月齢からみられた。これらの結果は皮質、海馬などでも同様であったため、ヒトタウ異常蛋白の蓄積が脳内のさまざまな場所において病的な細胞死をきたし、その場所における機能異常をきたすことがわかった。

A. 研究目的

タウオパチーによる認知症に随伴する L-dopa 抵抗性パーキンソニズムの機序解明のため、ヒト異常（N279K）タウ遺伝子改変マウスを用いて行動学的、組織学的評価および、ドーパミンシステム（線条体・中脳黒質）における特徴的な蛋白の定量などを行った。

B. 研究方法

1. ヒト異常（N279K）タウ遺伝子改変マウスである S/JLB マウス、非遺伝子改変マウス（nonTG）を用いてパーキンソニズムにおける行動学的評価を Footprint テストおよび Pole テストにて 3, 5, 9 および 12 ヶ月齢において解析、比較した。

2. 6 および 12 ヶ月齢 S/JLB マウスのドーパミンシステム（線条体・中脳黒質）を中心にタウ異常蛋白の蓄積をヒトタウ特異的抗体を用いて組織学的に解析した。同時にドーパミン産生細胞およびドーパミン受容体細胞を同定するために、Tyrosine Hydroxylase (TH)、Dopamine and c-AMP related phosphorylate

protein (DARPP)-32 抗体をそれぞれに用いて 2 重蛍光染色を行った。Luxsol first blue-bodian 染色にて神経線維変性を評価した。

3. タウ異常蛋白が Caspase-3 を介したアポトーシスをきたし、細胞死および機能異常をきたす報告があるため、12 ヶ月齢 S/JLB マウスのドーパミンシステムにおいても同様であるか組織学的に解析した。アポトーシスは TUNEL 法にて、Caspase-3 には活動型 Caspase-3 のみを認識する抗体と、それぞれを同定する抗体による 2 重蛍光染色による組織染色を施行した。

4. 12 ヶ月齢 S/JLB マウス、nonTG マウスおよびヒトタウ遺伝子改変マウス UBJAP（変異なし）の脳を用いて Western blots 法による TH, DARPP-32 の定量を行った。

5. 6 および 12 ヶ月齢 S/JLB マウスのドーパミンシステムにおける TH, DARPP-32 陽性細胞数を組織染色後に計測した。

6. 6 ヶ月齢 S/JLB マウスにおける、残存するドーパミン産生細胞の機能評価のため、TH および Dopamine transporter (DAT) 抗体による染色を行い、ドーパミン代謝に異常がないか評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては当大学実験動物取り扱い規約に則り、また苦痛軽減措置も適切に行った。

C. 研究結果

1. 行動学的評価において 5 ヶ月齢以降の SJLB は優位にパーキンソニズムを示すことがわかった。

2. ドーパミン受容体細胞において異常蛋白の蓄積が顕著であり、反対にドーパミン産生細胞では軽微であった。また、線条体では神経突起の変性がみられた。

3. 2.の結果と同様にドーパミン受容体細胞では Caspase-3 を介したアポトーシスが顕著であり、ドーパミン産生細胞ではほとんどみられなかった。

4. 12 ヶ月齢の TH および DARPP-32 の両方が SJLB において優位に減少していた。

5. SJLB マウスにおけるドーパミン受容体細胞およびドーパミン産生細胞数は 4.の結果と同様に 12 ヶ月齢では両方が約 40%減少していたが、6 ヶ月齢ではドーパミン受容体細胞のみが優位に減少していた。

6. 5.の細胞数に変化のなかったドーパミン産生細胞は TH 染色において強染色性を示したものの DAT 染色では差がみられず、6 ヶ月齢 SJLB マウスにおいて少なくともドーパミン代謝を行っていることが確認された。

D. 考察

以上の結果からヒト異常 (N279K) タウ蛋白による選択的なドーパミン受容体細胞障害がパーキンソニズムの主因であることが確認された。ドーパミン受容体細胞の障害による L-dopa 抵抗性は進行性核上性麻痺、および多系統萎縮症などでも報告されており、同様の

機序による L-dopa 抵抗性が強く示唆された。

E. 結論

線条体のみならず、皮質や海馬においても、ヒト異常 (N279K) タウ蛋白がもたらす Caspase-3 を介したアポトーシスおよび細胞数減少が顕著であるため、パーキンソニズムおよび認知症の治療・改善には異常タウ蛋白の抑制が必須であることが考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

S Chiba, E Takada, M Tadokoro, T Taniguchi, K Kadoyama, N Suzuki: Loss of Dopaminergic Targeting Cells Caused Parkinsonism in Tauopathy (submitted).

2. 学会発表

特記事項なし。

H. 知的財産権の出願、登録状況

特記事項なし。

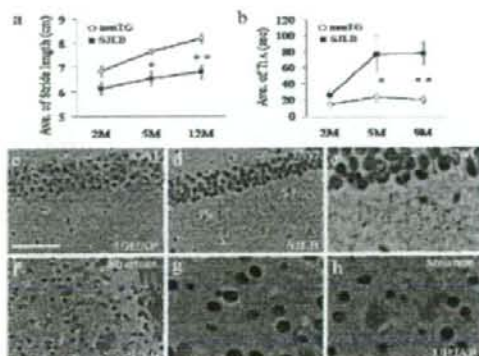


図1. 行動機能評価と神経線維変性

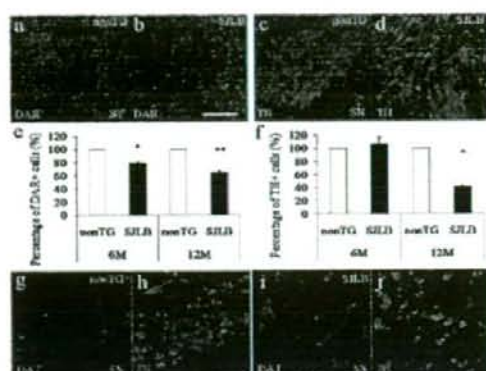


図2. SJLBマウスのドーパミンシステムにおけるそれぞれの細胞数の減少

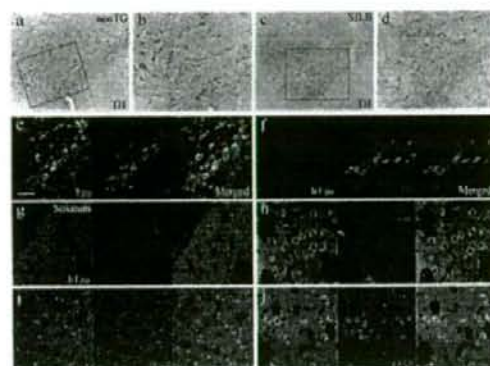


図3. ドーパミンシステムにおけるヒト変異型タウ蛋白の蓄積

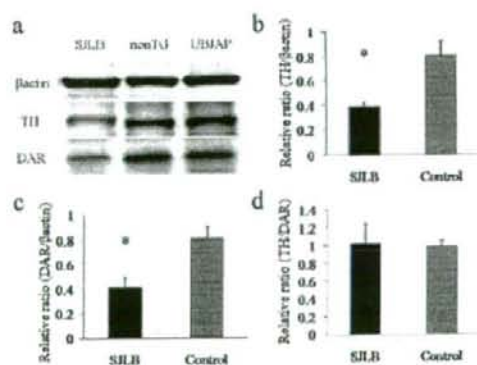


図4. ドーパミン受容体細胞および産生細胞の蛋白定量

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

1)書籍

著者名	書名	出版社	発行年	総ページ数
鈴木登	わかりやすい内科学 第3版 「免疫不全の分子機構」	文光堂	2008	370-373

2)雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
K. Nara, M.S. Kurokawa, S. Chiba, H. Yoshikawa, S. Tsukikawa, T. Matsuda, N. Suzuki	Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease	Clinical and Experimental Immunology	152	245-251	2008
J. Shimizu, A. Inatsu, S. Oshima, E. Shimizu, T. Kubota and N. Suzuki	A clinicopathologic evaluation of renal artery stenosis with abdominal aortic aneurysm	Inflammation and Regeneration	28(6)	543-547	2008
S. Chiba, Y. M. Lee, W. Zhiu, C. R. Freed	Noggin Enhances Dopamine Neuron Production from Human Embryonic Stem Cells and Improves Behavioral Outcome After Transplantation into Parkinsonian Rats	Stem Cells	26	2810-2820	2008
三宅誕実, 宮本聖也, 竹内愛, 山田聡子, 田所正典, 大迫直子, 塚原さち子, 穴井己理子, 遠藤多香子, 諸川由実代, 山口登	統合失調症患者の認知機能障害に対するblonanserinの効果:risperidoneとの無作為化二重盲検比較	臨床精神薬理	11	315-326	2008
長谷川浩, 中村悦子, 朝倉幹雄, 山口登	塩酸ドネペジル中断後に幻視体験が悪化したレビー小体型認知症の1例	精神医学	50		2008
中野三穂, 宮本聖也, 関野敬子, 三宅誕実, 富永桂一郎, 新妻聖子, 竹内愛, 加藤文太, 山田浩史, 平山俊和, 山口登	パーキンソニズムを呈する若年発症前頭側頭型認知症の1症例	精神科	13(3)	257-261	2008
渡部廣行, 山口登	【高齢者のめまい診断におけるpitfall】 高齢者の精神障害とめまい	ENTONI	87	130-135	2008
関野敬子, 山口登	高齢者認知症の薬物治療の効果	日本医事新報	4380	94-95	2008
長谷川浩, 中村悦子, 朝倉幹雄, 山口登	塩酸ドネペジル中断後に幻視体験が悪化したレビー小体型認知症の一例	精神医学	50	197-199	2008
M. Otomo, K. Takahashi, H. Miyoshi, K. Osada, H. Nakashima, and N. Yamaguchi	Some selective serotonin reuptake inhibitors inhibit dynamin I GTPase	Biol. Pharm Bull	88	1489-1495	2008

長田賢一、高橋清文、小川百合子、芳賀俊明、中野三穂、大友雅広、藤原圭亮、柳田拓洋、金井重人、田中大輔、貴家康男、長谷川浩、朝倉幹雄	向精神薬の脳内濃度の調節するP糖蛋白質について	精神科	12(5)	434-439	2008
A. Misonoo, <u>K. Osada</u> , M. Nakano	Chronic treatment with fluvoxime stimulates phosphorylation of Ser473 and Thr308 of AKT in the rat cerebral cortex	聖マリアンナ医科大学大学雑誌	36(3)	207-214	2008
長田賢一、中野三穂、大友雅広、高橋清文	P糖蛋白質-向精神薬の脳内濃度の調節について-	分子精神医学	8(4)	83-85	2008
M. Katano, K. Okamoto, M. Arito, y. Kawakami, <u>MS Kurokawa</u> , N. Suematsu, S. Shimada, H. Nakamura, Y. Xiang, K. Masuko, K. Nihioka, K. Yudoh, T. Kato	Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis in press.	Arthritis Res		in press	
M. Kayama, <u>MS Kurokawa</u> , Y. Ueda, H. Ueno, Y. Kumagai, <u>S. Chiba</u> , E. Takada, S. Ueno, M. Tadokoro and <u>N. Suzuki</u>	Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cell, in vitro.	Ophthal Res		in press	
<u>MS. Kurokawa</u> , <u>Suzuki N</u>	Behcet's Disease	Curr Res Immunol		in press	

3) 学会発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表学会名	発表年度
嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、上野聰樹、鈴木登	マウス胚性肝細胞由来神経細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植	第7回日本再生医療学会総会	2008
上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登	マウス胚性肝細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植と治療	第7回日本再生医療学会総会	2008
熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登	カニクイザル胚性幹細胞を用いた角膜上皮様細胞への分化誘導と角膜移植への対応	第7回日本再生医療学会総会	2008
藤井厚司、千葉俊明、黒川真奈絵、清水弘之、別府諸兄、鈴木登	マウスを用いた下肢切断・再接着モデルの検討	第7回日本再生医療学会総会	2008
K. Nara, M. Kurokawa, T. Matsuda, N. Suzuki	microphage may be responsible for the development of neuro-Bechet's disease	第52回日本リウマチ学会総会 第17回国際リウマチシンポジウム	2008
H. Ueno, M. S. Kurokawa, Y. Kumagai, M. Kayama, R. Homma, C. Masuda E. Takada, K. Tubota, S. Ueno, N. Suzuki	Development of Corneal Epithelial Cell Sheets Derived from Mouse Embryonic Stem (ES) Cells Transfected with PAX6 Gene	The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008.	2008
M. Kayama, M. S. Kurokawa, Y. Ueda, H. Ueno, Y. Kumagai, C. Masuda, E. Takada, R. Tago, S. Ueno, N. Suzuki	Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell Derived Neuroretinal Cells to Mice With Optic Nerve Injury	The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008.	2008
Y. Kumagai, M. S. Kurokawa, H. Ueno, M. Kayama, K. Tsubota, N. Nakatsuji, Y. Kondo, S. Ueno, N. Suzuki	Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Non Human Primate Embryonic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea.	The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008.	2008
奈良和彦、黒川真奈絵、松田隆秀、鈴木登	神経ベーチェット病における病変部 TNF α 産生細胞の検討	第29回日本炎症・再生医学会	2008
千葉俊明、加藤由理子、谷口泰造、鈴木登	N279K α 遺伝子を発見する認知症デルマウスSJLBの組織学的検討	第29回日本炎症・再生医学会	2008
上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登	マウス胚性幹細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植治療	第29回日本炎症・再生医学会	2008
嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、上野聰樹、鈴木登	マウス胚性幹細胞由来網膜前駆細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植の検討	第29回日本炎症・再生医学会	2008
熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登	カニクイザルES細胞を用いた角膜上皮様細胞の分化誘導及び角膜移植への応用	第29回日本炎症・再生医学会	2008

N. Suzuki, K Nara, M.S. Kurokawa, S. Chiba, T Matsuda, H. Yoshikawa, J. Shimizu	Innate immunity and Th1 cell responses in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease	MEDICAL -EXPO 2008 in APLAR's World	2008
嘉山真紀、千葉俊明、上野宏樹、熊谷悠太、高田えりか、加藤由理子、田所衛、上野聡樹、鈴木登	pax6遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の網膜神経前駆細胞への分化誘導	第8回日本再生医療学会総会	2009
鈴木登	ベーチェット病におけるTh17細胞関連カイトサインの検討	平成20年度第1回研究班会議	2008
鈴木登、清水潤	ベーチェット病におけるIL-23およびSMAD2の発現上昇	平成20年度第2回研究班会議	2008
M. Okazaki, I. Utagawa, C. Hshimoto, A. Tanaka, E. Nakamura, K. Sekino, K.Tominaga, M. Tadokoro, S. Tsukahara, N. Yamaguchi	Hypercholesterolemia in Alzheimer's disease reduces the effects of donepezil hydrochloride	Collegium international neuropsychopharmacologicum, Munich Germany	2008
田中絢子、岡崎味音、中村悦子、富永桂一朗、関野敬子、荻野あずみ、穴井理巳子、塚原さち子、田所典、山口登	認知機能と海馬体積及び大脳皮質下病変との関係	第23回老年精神医学会	2008
長田 賢一	抗うつ薬を含めた精神科薬物療法	第2回繊維筋痛症研究会	2008
K. Osada, M. Nakano, A. Misono, S. Kanai, D. Tanaka, M. Ootomo, Y. Sasuga, K. Takahashi, Y. Ogawa, T.Haga, M. Asakura	Antidepressants induces phosphorylation of Akt in PC12	Neuroscience 2008 meeting,	2008
Y.Ogawa, H.Matsui, K.Osada, T.Haga, M.Nakano, A.Misonoo, M.Ootomo, K.Takahashi, K.Fujiwara, T.Yanagida, S.Kanai, D.Tanaka, Y.Sasuga, M.Asakura	Fluorescence-based high-throughput method for milnacipran in vivo cells	Neuroscience 2008 meeting,	2008
T.Haga, K.Osada, Y.Ogawa, M.Nakano, A.Misonoo, M.Ootomo, K.Takahashi, K.Fujiwara, T.Yanagida, S.Kanai, D.Tanaka, Y.Sasuga, M.Asakura	Validation of a fluorescence-based high-throughput method for the cellular serotonin uptake activity	Neuroscience 2008 meeting	2008
飯塚進子、広畑俊成*、岡本一起、増子佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子*、加藤智啓	プロテオミクスを用いた、ルーブス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出	日本プロテオーム機構第6回大会	2008
金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓	IgA腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索	日本プロテオーム機構第6回大会	2008
黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓	関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析	日本プロテオーム機構第6回大会	2008

飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼子、加藤智啓	ループス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析	第6回北里疾患プロテオーム研究会	2008
金城永幸、岡本一起、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓	IgA腎症の血清と特異的に反応する扁桃タンパク質の網羅的解析 — 病因抗原のプロテオーム探索 —	金第6回北里疾患プロテオーム研究会	2008
Kurokawa MS, Matsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T	Arthritis- Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation in Rheumatoid Arthritis	HUPO 2008 7 th World Congress	2008
Kurokawa MS, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T	Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease.	MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World	2008
岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、遊道和雄、加藤智啓	細胞内導入配列を付加した核内受容体コアクティベーター(MTI-II)の細胞内への取り込みと転写促進活性	第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合同大会	2008
有戸光美、松尾光祐、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、岡本一起、加藤智啓	関節リウマチ関連分子アネキシンVIIの機能解析	第31回日本分子生物学会・ 第81回日本生化学会大会 合同大会	2008
深澤雅彦、岡本一起、中村学、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚泉、加藤智啓	片側内耳破壊後の前庭代償におけるラット小脳片葉タンパク質のプロテオーム解析	第31回日本分子生物学会・ 第81回日本生化学会大会 合同大会	2008

V. 平成 20 年度班員名簿

平成 20 年度 長寿科学総合研究事業

研究分野	ライフサイエンス		
研究課題名	霊長類胚性幹細胞をもちいた認知症、アルツハイマー病に対する新規治療法開発に関する研究		
課題番号	H19-長寿-一般-021		
区分	氏名	所属	職名
研究代表者	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学	教授
研究分担者	山口 登	聖マリアンナ医科大学 神経精神科学	教授
研究分担者	松井 宏晃	聖マリアンナ医科大学 大学院アイソトープ研究施設	教授
研究分担者	長田 賢一	聖マリアンナ医科大学 神経精神科学	講師
研究分担者	黒川真奈絵	聖マリアンナ医科大学 疾患プロテオーム・分子病態治療学	講師
研究分担者	千葉 俊明	聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学	講師