

Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.

**J Neurosci Res**, in press.

Zou K, Maeda T, Michikawa M, Komano H.

New amyloid plaques or a game of hide-and- seek ?

**Int J Biol Sci**, 4:200-201, 2008.

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** 47(11): 3370-3378, 2008.

Zou K and Michikawa M

Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation?

**Rev Neurosci**, 19: 203-212, 2008.

道川 誠

アルツハイマー病とスタチン

**BioClinica** 23 巻: 52-57, 2008 年

道川 誠、柳澤勝彦

アルツハイマー病—病態・治療と脂質

—

**BioClinica** 23 巻: 33-29, 2008 年

道川 誠

Alzheimer 病研究の進歩と治療戦略

別冊・医学のあゆみ「老化と疾患」—  
病態の理解と診断・治療の進歩

pp39-46, 2008 年

道川 誠

アポリポ蛋白 E

**日本臨床** 66 巻増刊号 1:156-1162, 2008  
年

道川 誠

コレステロール代謝とアルツハイマ  
ー病

**臨床検査** 52 巻 3 号:325-329, 2008

道川 誠

アルツハイマー病とスタチン

**BioClinica** 23 巻: 52-57, 2008 年

道川 誠、柳澤勝彦

アルツハイマー病—病態・治療と脂質

—

**BioClinica** 23 巻: 33-29, 2008 年

道川 誠

アポリポ蛋白 E はアミロイド蛋白  $\beta$   
の分解を促進させる

**Cognition and Dementia** 7 巻(4 号):  
58-59, 2008

2. 学会発表

道川 誠

アルツハイマー病の制圧を目指して

—その臨床から予防・治療法開発の最前線まで

名市大薬友会 特別講演

2008年4月19日、名古屋市立大学薬学部水野会館

Michikawa M.

Cholesterol Metabolism in the Central Nervous System and Alzheimer's Disease.

Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Sciences (The 4th US-Japan Joint Conference)

名古屋市立大学水野ホール、2008年2月23日、名古屋

アルツハイマー病研究の最前線と未来

財)中部科学技術センター主催「プロジェクト形成研究会E—アルツハイマー病の血液診断法の開発」第5回研究会

名古屋、平成20年1月24日、

道川 誠

アルツハイマー病の病態生理と治療戦略

名古屋市立大学大学院薬学研究科講義

2008年6月25日、名古屋市立大学薬学部

Minagawa H, Gong J-S, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M

Inhibitory effect of homocysteine on

ApoE3-mediated cholesterol efflux from cultured astrocytes.

第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山

道川 誠

脂質代謝と神経変性疾患—その現状と未来への展望

育成セミナー講義 第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山

Minagawa H, Gong J-S, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M

ホモシステインはApoE3によるHDL産生を阻害する

第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

赤津裕康、小川倫弘、兼坂岳志、山本孝之、道川 誠

アルツハイマー病患者での血中A $\beta$ とアンジオテンシン変換酵素活性相関解析

第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

Zou Kun, 細野 崇、中村俊行、白石博久、前田智司、駒野宏人、道川 誠

Presenilin regulates the maturation of membrane proteins in opposite directions.

第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

道川 誠

A $\beta$ 代謝における脂質の意義

—Cholesterol paradox を紐解く—考  
察 第 27 回日本認知症学会、ワーク  
ショップ II、2008 年 10 月 11 日、前橋

源川博久、道川 誠

遺伝子多型で判断できるアルツハイ  
マー病になりやすい人、なりにくい人  
ゲノム広場 2008 in 名古屋（主催：文  
部科学省科学研究費 特定領域ゲノ  
ム4領域）名古屋大学豊田講堂、2008  
年 10 月 24-25 日、名古屋

道川 誠

アルツハイマー病の分子メカニズム  
と治療戦略 11 月 19 日、神経内科認  
知症研究会、名古屋

道川 誠

脳内コレステロール代謝調節による  
アルツハイマー病の予防・治療法（H  
DL療法）開発 11 月 28 日、代謝異  
常治療研究会、大阪

道川 誠

脳の老化とアルツハイマー病  
2008 年 12 月 5 日、名古屋市立大学オ  
ープンカレッジ、名古屋

道川 誠

アルツハイマー病って何？  
—その予防と治療法開発の最前線—  
あいち健康長寿産業クラスター形成  
事業 国立長寿医療センター県民講  
座、2008 年 12 月 2 日、東浦町

H.知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 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

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・  
神経代謝機構研究グループ グループディレクター

### 研究要旨

アルツハイマー病のモデル動物としてアミロイド前駆体タンパク (APP) を過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスが用いられている。この APP-Tg マウスは全長型のアミロイドβペプチド (Aβ1-40/42) を蓄積する。一方、アルツハイマー病患者の脳で多量に蓄積される Aβは、N 末端が2残基欠落し3位のグルタミン酸がピログルタミン酸 (pE) に変化した Aβ3(pE)-42 である。ヒト脳に蓄積する Aβと APP-Tg に蓄積する Aβの一次構造が異なることの意義は不明であるが、APP-Tg にアルツハイマー病の主要病理 (神経原線維変化と神経変性) が再現されない原因である可能性が高い。実際、Aβ3(pE)-42 は Aβ1-42 と比較して100倍以上重合性が高いことが示されている。ヒト脳では加齢に伴う Aβ分解酵素ネプリライシン (NEP) の発現・活性の低下が Aβ蓄積の原因の一つと考えられる。そこで、NEP をノックアウトした NEP-KO マウスを APP-Tg と交配し、NEP が Aβ3(pE)-42 形成に関与するか否かについて検討した。その結果、APP-Tg と比較して、APP-Tg X NEP-KO では Aβ3(pE)-42 の蓄積が顕著に増加した。また、グルタミン酸を環化してピルグルタミン酸を形成する酵素グルタミルサイクラーゼの発現量がダブル Tg マウスで増加していた。以上のことから、NEP は Aβの定常量だけでなく、Aβ3(pE)-42 生成にも関与することが明らかになった。

**A. 研究目的:** アルツハイマー病患者の 解析した。

脳に大量に蓄積する Aβ3(pE)-42 の生成  
機構が不明である。APP-Tg マウスにお  
いて、Aβ3(pE)-42 の生成と蓄積に Aβ  
分解酵素 NEP がどのように関与するか  
について明らかにすることを目的とし  
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  
の精神に則って行き苦痛の防止にも留  
意した。

**B. 研究方法**

APP-Tg マウスと NEP-KO マウスを交  
配し、神経病理学的・生化学的表現型を

**C. 研究結果と D. 考察**

APP-Tg と比較して、APP-Tg X NEP-KO

では A $\beta$ 3(pE)-42 の蓄積が顕著に増加した。これは、質量分析でも確認した。また、グルタミン酸を環化してピルグルタミン酸を形成するグルタミルサイクラーゼの発現量がダブル Tg マウスで増加していた。以上のことから、NEP は A $\beta$  の定常量だけではなく、A $\beta$ 3(pE)-42 生成にも関与することが明らかになった。

## E. 結論

加齢に伴う脳内 NEP 活性の低下は、病原性の高い A $\beta$ 3(pE)-42 の蓄積の原因となることが示された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Suzuki, T., Miyamoto, H., Nakahari, T., Inoue, I., Suemoto, T., Jiang, B., Hirota, Y., Itohara, S., Saido, T.C., Tsumoto, T., Sawamoto, K., Hensh, T.K., Delgado-Escueta, A.V., Yamakawa, K. (2009) Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increase seizure susceptibility. *Hum. Mol. Genet.*, in press

Nakazawa, T., Shimura, M., Mourin, R., Kondo, M., Yokokura, S., Saido, T.C., Nishida, L., Endo, S. (2009) Calpain-mediated degradation of G-substrate plays a critical role in retinal excitotoxicity for amacrine cells,

*J. Neurosci. Res.*, in press

Nakajima, R., Takao, K., Huang, S.-M., Takano, J., Iwata, N., Miyakawa, T., Saido, T.C. (2008). Comprehensive behavioral phenotyping of calpastatin-knockout mice. *Mol. Brain*, 1(7), 1-15.

Cynis, H., Scheel, E., Saido, T.C., Schilling, S., Demuth, H.U. (2008). Amyloidogenic processing of amyloid precursor protein: evidence of a pivotal role of glutaminy cyclase in generation of pyroglutamate-modified amyloid- $\beta$ . *Biochemistry*, 47, 7405-7413.

Wang, J., Ohno-Matsui, K., Yoshida, T., Kojima, A., Shimada, N., Nakahama, K., Safranov, O., Iwata, N., Saido, T.C., Mochizuki, M. & Morita, I. (2008). Altered function of factor I caused by amyloid  $\beta$ . Implication for pathogenesis of age-related macular degeneration from drusen. *J. Immunol.*, 181, 712-720.

Vetrivel, K.S., Zhang, X., Meckler, X., Cheng, H., Lee, S., Gong, P., Lopes, K.O., Chen, Y., Iwata, N., Yin, K.-J., Lee, J.-M., Parent, A.T., Saido, T.C., Li, Y.-M., Sisodia, S.S. & Thinakaran, G. (2008). Evidence that CD147 modulation of A $\beta$  levels is mediated by extracellular degradation of secreted A $\beta$ . *J. Biol. Chem.*, 283, 19489-19498.

## 2. 学会発表

### 西道 隆臣

千葉大学 MCS21 「タンパク質代謝異常とアルツハイマー病」.千葉. 2008年7月15日.

Iwata, N., Tsubuki, S., Higuchi, M., Saido, T.C.

Pathological significance of  $A\beta_{N3pE}$  accumulation in Alzheimer's disease.

Neuroscience 2008(第31回日本神経科学学会大会), Tokyo, 2008, 7

Suemoto, T., Saito, T., Takano, J., Matsuba, Y., Mihira, N., Nishimura, M., Iwata, N., Saido, T.C.

Accelerated  $A\beta$  plaque formation by low level expression of presenilin-1 with R278I mutation in knock-in mouse.

Neuroscience 2008(第31回日本神経科学学会大会), Tokyo, 2008, 7

Nishida, Y., Ito, S., Iwata, N., Uchihara, T., Jishage, K., Ohtsuki, S., Saido, T.C., Terasaki, T., Mizusawa, H., Yokota, T.,

Oxidative stress increase  $A\beta$  accumulation by decreasing its efflux in a mouse model of Alzheimer's disease.

Neuroscience 2008(第31回日本神経科学学会大会), Tokyo, 2008, 7

### Saido, T.C.

Mechanistic involvement of calpain

-calpastatin system in Alzheimer pathology. ICAD2008/ International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, USA, 2008, 7.

Iwata, N., Tsubuki, S., Higuchi, M., Watanabe, K., Staufenbiel, M., Mann DMA, Saido, T.C.

Accumulation  $A\beta$  starting with proglutamate at position 3 in the brain and its impact on amyloid pathology of Alzheimer's disease. ICAD2008/ International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, USA, 2008, 7.

Saito, T., Iwata, N., Takano, J., Suemoto, T., Saido, T.C.

The 2<sup>nd</sup> generation mouse model for Alzheimer's disease. ICAD2008/ International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, USA, 2008, 7.

Suemoto, T., Saito, T., Takano, J., Matsuba, Y., Mihira, N., Nishimura, M., Iwata, N., Saido, T.C.

Accelerated  $A\beta$  plaque formation by low level expression of presenilin-1 with R278I mutation in knock-in mouse. ICAD2008/ International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, USA, 2008, 7.

Asai, M., Iwata, N., Saido, T.C., Maruyama, K.

Cathepsin B inhibitor CA-074Me cause the alteration of APP catabolism independently of secretase activities. 11<sup>th</sup> International Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Portoro, Slovenia, 2008, 8-9.

Saido, T.C.

Regulation of A $\beta$  amyloidosis, tau phosphorylation, microgliosis and somatodendritic dystrophy by calpain-calpastatin system. The 15<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, 2008, 12.

Asai, M, Iwata, N., Saido, T.C., Maruyama, K.

Cathepsin B inhibitor CA-074Me cause the alteration of APP catabolism independently of secretase activities. The 15<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, 2008, 12.

立田 由里子、北爪 しのぶ、丸山 敬、西道 隆臣、谷口 直之。

血管内皮細胞由来のAPPに存在するユニークな糖鎖解析。

BMB 2008(第 31 回日本分子生物学会年会/第 81 回日本生化学会大会合同大会), Kobe, 2008, 12

Sasai, K., Tabu, K., Saito, T., Matsuba, Y., Saido, T.C., Tanaka, S.

GLI1 but not FOXM1 induces oncogenic transformation of immortalized astrocytes.

BMB 2008(第 31 回日本分子生物学会年会/第 81 回日本生化学会大会合同大会), Kobe, 2008, 12

浅井 将、柳下 聡介、岩田 修永、西道 隆臣、石浦 章一、丸山 敬  
カテプシンB阻害剤CA-074Me処理によるアミロイド前駆体蛋白質の代謝機構の変化。

BMB 2008(第 31 回日本分子生物学会年会/第 81 回日本生化学会大会合同大会), Kobe, 2008, 12

Saido, T.C.

Metabolism of amyloid- $\beta$  peptide and Alzheimer's disease.

ISNM 2009 & Asian Core Symposium, Okazaki, 2009, 2

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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

分担研究者：松原悦朗 弘前大学大学院医学研究科・

脳神経内科学講座准教授

### 研究要旨

A $\beta$ 重合体はアルツハイマー病の発症病態の分子基盤であるが、その神経変性誘導機序は不明である。本年度の研究から、A $\beta$ 重合体の作用部位は後シナプスで、その特異的な受容体もしくはA $\beta$ 重合体自身がカルシウムチャンネルを形成し、神経変性を惹起している可能性を明らかとした。この可能性を *in vivo* で検証するための新規 A $\beta$ 重合体も再度取得に成功し、来年度以降の準備を完了することができた。

A. 研究目的：本研究では、A $\beta$ 重合体の

神経変性制御機構メカニズム解明を

目指す。本年度は、具体的に以下の2点に

ついて解明を進めた。1) 予防的治療効果

を発揮した A $\beta$ 重合体の効果発現機序を

モデル動物脳と神経変性をきたすモデル

動物脳から取得した培養神経細胞で

検討した。2) 当初使用予定であったモノ

クローナル抗体産生ハイブリドーマから、

原因不明ながら抗体産生が認められ

ぬ自体となり、新規 A $\beta$ 重合体抗体を作

製した。

### B. 研究方法

1) A $\beta$ 重合体抗体予防治療マウス脳を免疫

組織科学的に検証し、交代作用発現機

序を検討した。また、神経変性をきたす

アルツハイマー病モデルマウス(3X-Tg)

の初代培養神経細胞で、A $\beta$ 重合体の毒

性発現機序・抗体での中和効果発現機

序を解析した。

2) 予防治療効果を発現した抗体取得方

法に準じて、新規 A $\beta$ 重合体抗体を作製

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. 研究結果と D. 考察

①抗体投与動物脳では後シナプスの指

標であるドレブリンの有意な保存効果

が蛋白解析で明らかとなり、抗体の作用

発揮部位は後シナプスのスパインであ

る可能性が考えられた。また

p75NTR-Sortilin 受容体発現が抗体非投

与群で有意に増加していることから A $\beta$

重合体の受容体である可能性も考えら

れた。また抗体投与群脳では神経細胞内

カルシウムシグナル系の活性化の抑制

を認めた。3X-Tg では wild-type の初代

培養神経細胞に比し、A $\beta$ 重合体投与で

細胞内カルシウム流入量が増加し細胞



死が誘導されること、既存のカルシウムブロッカーではカルシウム流入抑制・細胞死抑制がかからぬが抗体ではその抑制がかかり、A $\beta$ 重合体が既存のカルシウムチャンネルとは異なる新規のカルシウムチャンネルを形成し、その毒性を発揮している可能性が示唆された。

②A $\beta$ 単量体を認識せず、重合体に特異的な抗体クローンの取得に成功した。

## E. 結論

- 1) A $\beta$ 重合体の神経変性誘導には複数の作用機序の存在が推測された。
- 2) in vivo での神経変性制御を可能とする A $\beta$ 重合体に特異的な抗体クローンの取得に成功した。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M. Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology. **Brain Res.** 2009 Jan 23;1250:232-41.

Wati H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Kasai A, Hirasawa T, Kubota T,

Harigaya Y, Shoji M, Maeda S. Transthyretin accelerates vascular Abeta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. **Brain Pathol.** 2009 Jan;19(1):48-57.

### 2. 学会発表

松原悦朗, 瓦林毅, 東海林幹夫. アルツハイマー病の超早期バイオマーカー開発. 第49回日本神経学会総会. パシフィコ横浜. 2008年5月17日

松原悦朗. アルツハイマー病の画期的創薬. アルツハイマー病におけるA $\beta$ オリゴマー特異的受動免疫療法. 日本薬学会第128会: 2008年3月28日: 横浜

松原悦朗. アルツハイマー病治療の進歩. 2008老年医学サマーセミナー. 軽井沢プリンスホテル. 2008, 7月31日

松原悦朗. 神経毒性A $\beta$ オリゴマーはアルツハイマー病発症の分子基盤である. 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究「病態脳」5領域夏のワークショップ, 札幌. 2008, 8月9日

松原悦朗. A $\beta$ 蓄積とアルツハイマー病. アミロイド夏のワークショップ, 金沢, 2008, 8月21日

ポジウム I, 前橋. 2008, 10 月 10

松原悦朗. A $\beta$ ワクチン療法  
overview と複合作用機序支持派  
からみた A $\beta$ ワクチン療法の展  
望: 第 27 回日本認知症学会 シン

日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

### 研究要旨

$\beta$  および  $\gamma$  セクレターゼは、脳における  $A\beta$  産生を担う酵素であり、その活性の特異的制御は AD の根本治療法となることが期待されている。申請者は本研究においてこれらセクレターゼ活性阻害による副作用のない治療法開発を目指し研究を遂行した。 $\gamma$  セクレターゼについては、特許情報およびオリジナル低分子化合物ライブラリーより Notch シグナル遮断による副作用を回避する可能性を持つ複数の  $\gamma$  セクレターゼモジュレーターの開発に成功し、これら化合物の構造活性相関を解析した。また一部の化合物についてはトランスジェニック動物投与実験を開始した。一方両セクレターゼが膜結合型プロテアーゼであることに注目してその酵素活性と膜脂質との関連を解明し、「脂質環境の変化によるセクレターゼ活性制御」という新たなコンセプトに基づいた創薬標的候補分子群を同定と活性制御法の開発を行った。特に本年度の研究結果として、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) の合成酵素である Sphingosine kinase (Sphk) 阻害剤が神経細胞特異的に  $A\beta$  産生を特異的に抑制することを明らかにし、その作用点の検証と分子機構に基づく Sphk 阻害剤の開発を目指して研究を遂行した。

- A. 研究目的：**本研究では、セクレターゼ活性阻害による脳内  $A\beta$  量の制御により、副作用のないアルツハイマー病の予防・治療法の確立を目指す。本年度は、具体的に以下の 2 点について解明を進めた。1)  $\gamma$  セクレターゼモジュレーターの同定と構造活性相関解析、2) S1P による  $\beta$  セクレターゼ活性の制御機構解明
- アッセイ系を用いて検討した。
- 2) S1P 代謝経路に関わる遺伝子群の過剰発現およびノックダウンが  $\beta$  セクレターゼ活性に与える影響について培養神経細胞を用いて検討すると同時に、*in vitro* アッセイ系を用いて Sphk 阻害剤の作用点を検証した。

### （倫理面への配慮）

- B. 研究方法**
- 1) 特許情報を元に作出された各種化合物や有機化学研究者らによって作出されたオリジナルライブラリーに含まれる化合物の  $\gamma$  セクレターゼ活性制御効果について、培養細胞および *in vitro* ア
- 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. 研究結果と D. 考察

①Notch 切断を保ちながら A $\beta$ 42 産生のみ、若しくは A $\beta$ 40/42 産生を低下させる各種  $\gamma$  セクレターゼモジュレーターを同定し、その構造活性相関からカルボン酸がモジュレーター能に重要であることを見出した。

②各種 S1P 産生・分解酵素の RNAi を行い、Sphk ではなく、最終産物である S1P そのものが  $\beta$  セクレターゼ活性のモジュレーターとして機能していることを見出した。この効果は神経細胞系に特異的であった。

③Sphk 阻害剤である SKI II がリコンビナント BACE を用いた in vitro アッセイでは  $\beta$  セクレターゼ切断を阻害しなかった。しかし SKI II 処理をした培養細胞では BACE 蛋白の量に変化がないにもかかわらず、その膜画分中の BACE 活性が低下していることが明らかとなり、BACE の TMD から細胞質内領域で S1P となんらかの直接的な機能的相互作用があることが示唆された。

### E. 結論

- 1) A $\beta$ 42 産生を低下させる GSM はカルボン酸を介してその薬効を発揮している。
- 2) S1P は神経細胞において直接的に BACE と機能的に相互作用し、その活性を制御している。
- 3) 以上の結果から、Notch シグナルを保持したままの A $\beta$  産生低下を行うことが可能であること、さらに神経細胞特異的な脂質環境を利用したセクレターゼ活性制御システムの理解により、

副作用の軽減された治療薬開発が見込めることを提案する。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kumano K, Masuda S, Sata M, Saito T, Lee SY, Yanagimoto-Sakata M, Tomita T, Iwatsubo T, Natsugari H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S: Both Notch1 and Notch2 contribute to the regulation of melanocyte stem cells. *Pigment Cell Research* 21:70-78, 2008
- 2) Sato C, Takagi S, Tomita T\*, Iwatsubo T: The C-terminal PAL motif and transmembrane domain 9 of Presenilin 1 are involved in the formation of the catalytic pore of the  $\gamma$ -secretase. *J Neurosci* 28:6264-6271, 2008
- 3) Cheung KH, Shineman D, Müller M, Cárdenas C, Mei L, Yang J, Tomita T, Iwatsubo T, Lee VM, Foscett JK: Mechanism of Ca<sup>2+</sup> disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP(3) receptor channel gating. *Neuron* 58:871-883, 2008
- 4) Laras Y, Pietrancosta N, Tomita T, Iwatsubo T, Kraus JL: Synthesis and

- biological activity of N-substituted spiro[benzoxazepine-piperidine] A $\beta$ -peptide production inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 23:996-1001, 2008
- 5) Tomita T: Peptides inhibiting specific cleaving activities of presenilins. *Expert Opin Pat* 18:1097-1100, 2008
  - 6) Cheng H, Vetrivel KS, Drisdell RC, Meckler X, Gong P, Leem JY, Li T, Carter M, Chen Y, Nguyen P, Iwatsubo T, Tomita T, Wong PC, Green WN, Kounnas MZ, Thinakaran G.: S-palmitoylation of  $\gamma$ -secretase subunits nicastrin and APH-1. *J Biol Chem* 284:1373-1384, 2009
2. 学会発表  
<海外>
- 1) Watanabe N, Tomita T, Iwatsubo T: The functional roles of transmembrane domains of presenilin 1 in the formation of active  $\gamma$ -secretase complex. International Conference on Alzheimer's disease 2008. July 2008, Chicago
  - 2) Sugimoto Y, Fuwa H, Yokoshima S, Fukuyama T, Sasaki M, Tomita T, Iwatsubo T: Chemical biological analysis of  $\gamma$ -secretase using arylsulfonamide-type inhibitors. International Conference on Alzheimer's disease 2008. July 2008, Chicago
  - 3) Takasugi N, Suzuki K, Isshiki H, Tomita T, Iwatsubo T: Neuron-specific regulation of  $\gamma$ -secretase activity by sphingosine kinase. International Conference on Alzheimer's disease 2008. July 2008, Chicago
  - 4) Takagi S, Sato C, Tomita T, Iwatsubo T: Transmembrane domain 1 of presenilin 1 contributes to the formation of the catalytic pore of  $\gamma$ -secretase. International Conference on Alzheimer's disease 2008. July 2008, Chicago
  - 5) Tomita T, Sato C, Takagi S, Iwatsubo T: C-terminal PAL motif of Presenilin 1 comprises the subsite of  $\gamma$ -secretase within the catalytic pore. International Conference on Alzheimer's disease 2008. July 2008, Chicago
  - 6) Hayashi Y, Tomita T, Kopan R, Iwatsubo T: Notch ligands expressed in nonneuronal cells increase synaptic vesicle proteins in glutamatergic neurons. Society for Neuroscience 38<sup>th</sup> Annual

Meeting, November 2008,  
Washington DC

- 7) Tomita T, Sato C, Takagi S, Iwatsubo R: Both the N- and C-terminal fragments of Presenilin 1 participate in the formation of the catalytic pore in  $\gamma$ -secretase. Society for Neuroscience 38<sup>th</sup> Annual Meeting, November 2008, Washington DC
- 8) Isshiki H, Takasugi N, Suzuki K, Tomita T, Iwatsubo T: Identification and analysis of a substrate-specific genetic modulator for  $\gamma$ -secretase activity. Society for Neuroscience 38<sup>th</sup> Annual Meeting, November 2008, Washington DC

<国内>

- 1) 富田泰輔: アルツハイマー病治療を目指した  $\gamma$ -セクレターゼの構造活性相関の理解 2008年5月16日 第49回日本神経学会総会 横浜
- 2) 富田泰輔: 膜蛋白の膜蛋白による膜蛋白のための膜内配列切断 2008年6月 第60回日本細胞生物学会 横浜
- 3) Tomita T, Sato C, Takagi S, Iwatsubo T: The structure and function relationships of  $\gamma$ -secretase analyzed by SCAM. 2008年7月

第31回日本神経科学大会 横浜

- 4) Hayashi Y, Tomita T, Kopan R, Iwatsubo T: The role of Notch signaling in synaptogenesis. 2008年7月 第31回日本神経科学大会 横浜
- 5) 富田泰輔: アルツハイマー病治療を目指した  $\gamma$ -セクレターゼ活性制御法の開発 2008年8月23日 病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会 (CPIPT) 大阪
- 6) 富田泰輔: 膜内でタンパクがどのように加水分解されるのか: 膜内配列切断プロテアーゼの構造 2008年9月13日 第51回日本神経化学学会大会
- 7) 富田泰輔:  $\gamma$ -セクレターゼモジュレーターによる  $A\beta$  産生制御機構 2008年10月11日 第27回日本認知症学会 前橋

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

### III. 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

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	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
道川 誠	Alzheimer 病研究の進歩と治療戦略	岩坪 威	別冊・医学のあゆみ「老化と疾患」—病態の理解と診断・治療の進歩	医歯薬出版	東京	2008年	pp39-46,

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, and Michikawa M.	Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture.	<i>J Neurosci Res,</i>	印刷中		2008
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>	47(11)	3370-3378	2008
Zou K, Maeda T, Michikawa M, Komano H.	New amyloid plaques or a game of hide-and-seek ?	<i>Int J Biol Sci,</i>	4	200-201	2008
Zou K Michikawa M	Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation?	<i>Rev Neurosci,</i>	19	203-212	2008
道川 誠	アルツハイマー病とスタチン	<i>BioClinica</i>	23 巻	52-57	2008
道川 誠, 柳澤勝彦	アルツハイマー病—病態・治療と脂質—	<i>BioClinica</i>	23 巻	33-29	2008



道川 誠	アポリポ蛋白 E	日本臨床	66 巻増刊号 1	156-1162	2008
道川 誠	コレステロール代謝とアルツハイマー病	臨床検査	52 巻 3 号	325-329	2008
道川 誠	アポリポ蛋白 E はアミロイド蛋白 $\beta$ の分解を促進させる	<i>Cognition and Dementia</i>	7 巻(4 号)	58-59	2008
道川 誠	高脂血症とアルツハイマー病	循環器科	64 巻、第 6 号	540-546	2008
Suzuki, T. et al.	Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increase seizure susceptibility	<i>Hum. Mol. Genet.</i>	印刷中	印刷中	2009
Nakazawa, T., Shimura, M., Mourin, R., Kondo, M., Yokokura, S., Saïdo, T.C., Nishida, L., Endo, S.	Calpain-mediated degradation of G-substrate plays a critical role in retinal excitotoxicity for amacrine cells	<i>J. Neurosci. Res.</i>	印刷中	印刷中	2009
Nakajima, R., Takao, K., Huang, S.-M., Takano, J., Iwata, N., Miyakawa, T., Saïdo, T.C.	Comprehensive behavioral phenotyping of calpastatin-knockout mice.	<i>Mol. Brain</i>	1(7)	1-15	2008
Cynis, H., Scheel, E., Saïdo, T.C., Schilling, S., Demuth, H.U.	Amyloidogenic processing of amyloid precursor protein: evidence of a pivotal role of glutamyl cyclase in generation of pyroglutamate-modified amyloid- $\beta$ .	<i>Biochemistry</i>	47	7405-7413	2008
Wang, J., Ohno-Matsui, K., Yoshida, T., Kojima, A., Shimada, N., Nakahama, K., Safranova, O., Iwata, N., Saïdo, T.C., Mochizuki, M. & Morita, I.	Altered function of factor I caused by amyloid $\beta$ : Implication for pathogenesis of age-related macular degeneration from drusen.	<i>J. Immunol.</i>	181	712-720	2008
Vetrivel, K.S. et al.	Evidence that CD147 modulation of A $\beta$ levels is mediated by extracellular degradation of secreted A $\beta$ .	<i>J Biol Chem.</i>	283	2646-2655	2008
西道隆臣	アルツハイマー病の分子病理学	生体の科学	59	470-261	2008

西道隆臣	アミロイドβペプチド代謝異常とアルツハイマー病	BIO Clinica	23	703-706	2008
齊藤貴志・岩田修永・津吹聡・西道隆臣	アミロイドβ分解を標的とするアルツハイマー病の予防・治療戦略	実験医学	26(1)	2566-2571	2008
Tomita T, Iwatsubo T	The role of Presenilins in Alzheimer's disease.	<i>Targeted Proteins database</i>		in press	2009
Tomita T	Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease treatment.	<i>Expert Rev Neurotherapeutics</i>		in press	2009
Cheng H, Vetrivel KS, Drisdell RC, Meckler X, Gong P, Leem JY, Li T, Carter M, Chen Y, Nguyen P, Iwatsubo T, Tomita T, Wong PC, Green WN, Kounnas MZ, Thinakaran G	S-palmitoylation of $\gamma$ -secretase subunits nicastrin and APH-1.	<i>J Biol Chem</i>	284(3)	1373-1384	2009
Tomita T	Peptides inhibiting specific cleaving activities of presenilins.	<i>Expert Opin Therap Pat</i>	18(9)	1097-1100	2008
Laras Y, Pietrancosta N, Tomita T, Iwatsubo T, Kraus JL	Synthesis and biological activity of N-substituted spiro[benzoxazepine-piperidine] A $\beta$ -peptide production inhibitors.	<i>J Enzyme Inhib Med Chem</i>	23(6)	996-1001	2008
Cheung KH, Shineman D, Müller M, Cárdenas C, Mei L, Yang J, Tomita T, Iwatsubo T, Lee VM, Foskett JK	Mechanism of Ca <sup>2+</sup> disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP(3) receptor channel gating.	<i>Neuron</i>	58(6)	871-883	2008
Sato C, Takagi S, Tomita T, Iwatsubo T	The C-terminal PAL motif and transmembrane domain 9 of Presenilin 1 are involved in the formation of the catalytic pore of the $\gamma$ -secretase.	<i>J Neurosci</i>	28(24)	6264-6271	2008

Kumano K, Masuda S, Sata M, Saito T, Lee SY, Yanagimoto-Sak ata M, Tomita T, Iwatsubo T, Natsugari H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S	Both Notch1 and Notch2 contribute to the regulation of melanocyte stem cells	<i>Pigment Research Cel</i>	21(1)	70-78	2008
Tomita T	At the Frontline of Alzheimer's disease treatment: $\gamma$ -secretase inhibitor/modulator mechanism.	<i>Naunyn-Schmi edeberg Arch Pharmacol</i>	377(4-6)	295-300	2008
富田泰輔	アルツハイマー病治療 薬創出に向けた $\gamma$ セク レターゼの構造解析と 機能制御	蛋白質核酸酵素		印刷中	2009
富田泰輔	第24回 Wako ワークシ ョップ見聞録	和光純薬時報	77	13-15	2009
富田泰輔	セクレターゼによる APP プロセシング	臨床検査	52(3)	321-324	2008
富田泰輔	治療薬開発の現状<今 日のアルツハイマー病 一王手のかかった根治 薬>	カレントテラピ ー	26(4)	336-340	2008
富田泰輔	アルツハイマー病のア ミロイド説	細胞	40(5)	187-190	2008
富田泰輔	$\gamma$ セクレターゼ：膜内 タンパク質分解と治療	実験医学	26(16)	2554-2559	2008
富田泰輔	アルツハイマー病治療 薬研究の最前線	日本薬学会薬学 研究ビジョン部 会ニュース	13	8-13	2008
富田泰輔	アルツハイマー病治療 を目指した $\gamma$ -セクレ ターゼの構造活性相関 の理解	臨床神経学	48(11)	907-909	2008
富田泰輔	アルツハイマー病	モダンフィジシ ヤン	28(12)	1725-1730	2008
富田泰輔、佐藤主 税、岩坪威	$\gamma$ セクレターゼの活性 制御によるアルツハイ マー病治療戦略	実験医学	26(2)	328-333	2008
富田泰輔	$\gamma$ セクレターゼの分子 生物学と酵素学的性質	日本臨牀	66	56-60	2008

Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M.	Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology.	<i>Brain Res</i>	1250	232-241	2009
Wati H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Kasai A, Hirasawa T, Kubota T, Harigaya Y, Shoji M, Maeda S.	Transthyretin accelerates vascular Abeta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease.	<i>Brain Pathol</i>	19(1)	48-57	2009
松原悦朗, 柳澤勝彦.	アルツハイマー病	Clinical Neuroscience,	26	866-868	2008