

201026015B

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

アルツハイマー病の根本的治療薬開発に関する研究

平成 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 道川 誠

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

アルツハイマー病の根本的治療薬開発に関する研究

平成 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 道川 誠

平成 23 (2011) 年 3 月

目次

I.	総合研究報告	
	アルツハイマー病の根本的治療薬開発に関する研究	1
	道川 誠	
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	26

1. 総合研究報告書

アルツハイマー病の根本的治療薬開発に 関する研究

道川 誠

厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)

(総合)研究報告書

アルツハイマー病の根本的治療薬開発に関する研究

研究代表者 道川 誠

(独立行政法人 国立長寿医療研究センター アルツハイマー病研究部長)

研究要旨: 道川: (1) 脳内に存在するリポ蛋白は ApoE によって産生される HDL であり、その供給がシナプス可塑性維持や神経修復に重要な役割を果たし、lipidated ApoE(HDL-ApoE)は A β 分解・除去に関与する。脳内 HDL 産生を増強する化合物スクリーニングで3種の化合物を同定した。(2)アルツハイマー病 (AD) 予防法の開発: 膜構成脂質の1つである必須多価脂肪酸の経口摂取が与える脳内 APP 代謝への影響を検討し、アラキドン酸含有食餌の経口摂取によって、マウスモデルにおける脳内 A β 沈着の減少と認知障害発症が予防された(前臨床試験終了)。脂肪酸摂取によって脳内膜脂質組成の変化が起き、その結果 A β 産生が低下して脳内 A β 沈着が抑制されると考えられた。(3)新規 A β 結合蛋白質としてリポ蛋白質リパーゼを同定した。この酵素は、A β と結合し、その取り込みを促進させることで、脳内 A β の除去・分解に貢献していると考えられ、創薬の新たな標的になりうると考えられた。本研究に関連して特許出願1件を行った。(4) ApoE による HDL 産生には ApoE3>ApoE4 の違いがあることを明らかにしたが、ApoE-HDL が、血液脳関門(BBB)形成に重要な役割を果たすこと、その作用に ApoE アイソフォーム依存性があることを見出した。松原: 重合体 A β を特異的に認識する抗体を作成し、その抗体を AD モデルマウスに早期に投与して、脳内 A β 沈着ならびに認知機能障害予防効果を検討し、発症後に投与して治療効果を評価した。その結果、A β 重合体は神経細胞変性を惹起し、記憶障害の分子基盤であること、さらにこの A β 重合体を標的とした免疫療法によって脳内移行抗体が選択的にかつ効率よく神経細胞を標的とし、A β 重合体の細胞内取り込みとその結果生じる細胞内蓄積を予防し、神経変性や記憶障害の発症予防・治療改善効果を発揮しうると明らかにした。西道: A β 分解酵素であるネプリライシン (NEP) とカルパインについて検討した。(1)APP-Tg マウスと NEP-KO マウスを交配したところ、AD 脳に大量に蓄積する A β 分子種 A β 3(pE)-40/42 の沈着が増加した。A β 3(pE)-40/42 は、分解耐性が強く、神経毒性も高い。(2)NEP 活性を制御する因子としてソマトスタチンを同定し、受容体のサブタイプの同定およびアゴニストの検索を行った。(3)また、カルパインが A β 病理・タウリン酸化・神経炎症・神経変性を増悪化することを見いだした。カルパイン特異的阻害剤が予防薬・治療薬となる可能性がある。(4)次世代型のマウスモデル作製: APP を過剰発現せずに A β 42 を過剰産生するスウェーデン変異とパイロイター変異のノックインマウスを作製した。A β 42/A β 40 の比は100倍程度上昇する。富田: β および γ セクレターゼは、脳における A β 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。(1)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、「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 AD 創薬標的候補分子群の同定と活性制御法の開発を行った。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 γ セクレターゼモジュレーター同定に成功した。(2)一方、神経細胞内の脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) が β セクレターゼである BACE1 活性と関連していることを見出し、A β 線維によりその産生酵素 SphK 活性が亢進すること、AD 患者脳でも Sphk2 活性が上昇していることを見出した。(3)さらにそのメカニズムとして、BACE1 の膜貫通領域に S1P が直接相互作用することを明らかにした。SphK 阻害剤投与により AD モデルマウスにおいて脳内 A β 量を低下させることに成功し、S1P 経路が新たな AD 創薬標的機構であることを明らかにした。

研究分担者 松原悦朗(弘前大学医学部神経内科・臨床教授)、西道隆臣(理化学研究所脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー)、富田泰輔(東京大学大学院薬学系研究科・准教授)

A. 研究目的: 超高齢社会に突入した我が国では、高齢で発症率が増加する代表的な認知症疾患であるアルツハイマー病の予防・治療法開発が急務となっている。本研究は、アルツハイマー病発症機構を説明する仮説である「アミロイドカスケード」における複数の標的を攻略することで、真に有効なアルツハイマー病の予防・治療薬を開発することを目的とする。複数の標的とは、(1) A β 産生機構の解明と産生調節薬の開発、(2) A β 分解促進薬の開発、(3) A β 除去を目的とする A β 抗体療法の開発、(4) A β 分解・除去とコレステロール代謝恒常性維持を目的とした HDL 療法の開発である。

●道川) (1) HDL の産生増加を促進する薬剤探索を通じた治療薬開発、(2) 脂肪酸の経口摂取による A β 沈着、認知機能障害予防の検討を通じた予防法確立、(3) 慢性脳虚血が及ぼす脳内 A β 分解・除去機構に関する研究、(4) 新たに発見した A β 結合蛋白の機能解析 (A β 分解除去機能) を行い、治療標的として確立すること。

●松原) A β 重合体の神経変性制御機構メカニズム解明を目指すとともに、老人斑と神経原線維変化の2大病理変化を再現するアルツハイマー病モデルマウス(3X-Tg AD)に A β 重合体特異的抗体を静脈投与し、神経原線維変化形成の有無と記憶障害改善効果を検証する。

●西道) アルツハイマー病の発症機構におけるカルパイン-カルパスタチン系の役割を、特にネプリライシン系との関連や A β 病理、タウリン酸化や神経細胞体・樹状突起変性との関連で明らかにすることを目的とした。

●富田) セクレターゼ活性阻害による脳内 A β 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3点について解明を進めた。1) γ 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 β セクレターゼ活性の制御機構解明。

B. 研究方法

●道川) ApoE-HDL 量の増加薬を、HDL 産生の鍵分子 ABCA1 プロモーター活性を指標にしたアッセイ系を用いて探索した。脂肪酸の効果解析では、脂肪酸組成を変えた餌を APP-tg マウスに長期投与し、A β 産生・沈着への効果を生化学的、病理学的に解析した。A β 代謝(分解)に対する ACE 機能解析を進めるとともに、慢性脳虚血が脳内 A β 分解系 (ApoE、ACE 発現) に与える影響を解析した。

●松原) 25 ヶ月齢アルツハイマー病モデルマウス(3X-Tg AD) に 0.4mg/Kg/週の A β 重合体特異的抗体(6H4)もしくは IgG を5週間静脈投与し、神経変性(タウオパチー)予防効果判定を新奇物体認識試験と病理解析にて行った。病理解析には共焦点レーザー顕微鏡を用いた。

●西道) 初代神経培養においてソマトスタチンがネプリライシン活性を上昇させることがわかっていたので、ソマトスタチン受容体サブタイプを培養細胞に発現させ、ソマトスタチンのネプリライシン活性に対する作用を検討した。さらに、ソマトスタチン受容体タイプ4ノックアウトマウスを用いてネプリライシンの発現量を定量した。ネプリライシンについては、細胞質ドメインに5カ所のリン酸化サイトがあるので、リン酸化特異的抗体を作製して、リン酸化・脱リン酸化の影響を検討した。

●富田) 1) 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 γ 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* アッセイ系を用いて検討した。2) Sphk 阻害剤のモデル動物への投与実験を行った。また Sphk 活性測定系を樹立し、各種サンプルでの Sphk

活性変化を検出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、それぞれ各分担研究者の所属する施設の倫理委員会の承認を受けて行った。動物実験については、国際医科学評議会 (CIOMS) によって策定された「医学生物学領域の動物実験に関する国際原則」などの動物福祉の基本原則と、わが国における「動物の愛護及び管理に関する法律」、「厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知における基本指針」、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」、「動物の処分方法に関する指針」等の遵守、また遺伝子組換え実験においては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」、ヒト由来試料を用いる実験においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などの法令等を遵守して研究を行った。ヒトサンプルの取り扱いならびに解析を含む研究では、生命倫理委員会で審査承認を得るとともに、インフォームドコンセントを徹底し個人情報の保護、サンプルの匿名化を行い守秘義務を履行して行った。

C. 結果と D. 考察

●道川：1) ABCA1 のプロモーター活性を指標としたスクリーニング系を立ち上げ、10,000 種類の化合物ライブラリーならびに 118 種の天然化合物を用いてスクリーニングした。一次、二次スクリーニングによって ABCA1 蛋白発現を増加させたものを 3 種類を同定した。今後、これらの候補化合物の構造機能解析を行い、リード化合物を決定する。またモデル動物への投与によるアルツハイマー病病理への作用や認知機能障害の改善効果を検証し、臨床試験へ向けたデータの集積を行う。2) アラキドン酸含有食餌の経口摂取によって、マウスモデルの脳内 A β 沈着減少と認知障害発症予防が認められた (前臨床試験終了)。その分子機構として、脂肪酸摂取によって脳内

膜脂質組成の変化が起き、その結果 A β 産生が低下して脳内 A β 沈着が抑制されると考えられた。今後は、臨床応用に向け、長期縦断疫研究との共同研究を行い、ヒトにおける認知症予防効果を検証する。3) また加齢に伴って脳の慢性虚血が出現すると考えられるが、本研究班員との共同研究によって、慢性脳虚血がマウス脳における ACE 発現量を低下させることを明らかにした。ACE は A β 分解作用を持つことから、慢性脳虚血は A β 分解能が低下することによって AD 発症の危険因子となっていることが示唆された。4) 脳内脂質代謝に焦点を当てた研究から、新規 A β 結合分子 (リーパーゼ) を発見した。この酵素は A β と結合し、その取り込みを促進させることで、脳内 A β の除去・分解に貢献していると考えられた。AD 治療薬開発のために、この酵素の発現・活性上昇薬の探索を開始した。本研究に関連して特許出願 1 件を行った。

●松原：前臨床試験における A β 重合体抗体作用発現機序解析：1) 抗体投与動物脳ではスパイン構成蛋白ドレブリンと PSD-95 が有意な保存されていた。これより抗体の作用発現 (記憶障害発症予防) 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。2) p75NTR-Sortilin 受容体発現が抗体投与群で有意に低下した。siRNA 法でノックダウンすると A β 重合体の神経毒性が抑制されることから、p75NTR-Sortilin 受容体が A β 重合体の受容体である可能性が考えられた。前臨床試験：1) 新奇物体認識試験 (26 ヶ月齢) では、抗体投与群は対照群に比して記憶をよく把持した。この結果は A β 重合体特異的抗体をアルツハイマー病患者治療に使用する整合性が実証されたと考えられる。2) 病理解析 (26 ヶ月齢) では、抗体投与群は対照群に比して、脳内移行した抗体が神経細胞を選択的に標的とし、A β 重合体細胞内蓄積を予防した。A β 重合体特異的抗体で A β 重合体を特異的に制御すると、tangle 形成が抑制された。静脈投与された A β 重合体特異的抗体は細胞膜上であるこ

とから、これらの結果は、細胞外 A β 重合体が細胞内へと蓄積し、神経原線維変化形成を誘導する神経変性発症メカニズムが示唆された。

●西道：1) ソマトスタチン受容体を介して、ソマトスタチン刺激に反応したネプリライシン活性上昇が見られた。これは、海馬や大脳皮質に選択的に存在するタイプ4受容体においても見られた。2) ネプリライシンの細胞質におけるリン酸化反応の少なくとも一部は MAP キナーゼ (MAPK) によってなされ、これはネプリライシンの活性を低下させた。3) さらに、フォスファターゼ阻害剤を用いた検討により、PP1A が脱リン酸化に関与しネプリライシン活性を制御することが明らかになった。MAPK は神経成長因子によって活性化されるが、実際に BDNF・NGF・NT3・NT4 はネプリライシンのリン酸化を昂進し、活性を抑制した。ソマトスタチンとネプリライシンのリン酸化の関係は現時点では明確ではないが、ソマトスタチンのネプリライシンに対する作用が MAPK によって制御される可能性が高い。

●富田：1) Notch 切断を保ちながら A β 42 産生のみ、若しくは A β 40/42 産生を低下させる各種 γ 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) 脳内移行性を考慮し、脂質をリガンドとする核内受容体や GPCR に注目しフォーカストライブラリーを用いて検討した。その結果 Notch 切断を保ちながら A β 40/42 産生を低下させる 各種 γ セクレターゼモジュレーターを同定した。代表的な化合物についてはマウス大脳への打ち込み実験により A β 量が低下することを見出した。3) RNAi スクリーニングにより、スフィンゴ脂質であるセラミド代謝経路に関わる遺伝子が A β 40/42 産生を変化させることを見出し、セラミド代謝産物が内因性 γ セクレターゼモジュレーターとして機能している可能性を明らかにした。4) 各種低

分子化合物を用いた解析や、S1P 代謝経路に関わる産生・分解酵素の RNAi により、膜面分中のスフィンゴ脂質である S1P 量に応じて、BACE 活性が変動すること、さらに BACE と S1P の直接的なかつ特異的な相互作用があることを示し、S1P が神経細胞における内因性 BACE 活性制御脂質であることを示した。5) S1P 産生酵素 SphK の阻害剤 SKI II を当研究室において樹立された AD モデルマウス A7 に対して準慢性経口投与し、脳内 A β 量の有意な減少を確認し、脳における S1P 代謝経路の制御が新規 AD 治療薬となる可能性を明らかにした。6) 合成 A β を凝集させたアミロイド線維を初代培養神経細胞に投与したところ、Sphk 活性の上昇が観察された。また孤発性 AD 脳において、SphK 活性が有意に上昇していることを見出した。すなわち、アミロイドによる神経細胞ストレスが Sphk 活性上昇を惹起し、さらなる A β 産生上昇を導く Vicious Cycle の存在を明らかにした。

E. 結論

●道川 (1) HDL 産生を増加させる候補化合物を最終的に3種類にまで絞って同定した。(2) アラキドン酸を豊富に含む食事やサプリメント補給によって AD 病理発現、認知障害の発症を予防できる可能性がある(前臨床試験終了)。(3) 慢性脳虚血は ACE 発現低下を招き、その結果 AD 発症を促進している可能性がある。(4) 新規 A β 分解・除去酵素を発見し、AD 治療法と薬剤開発への応用で特許出願した。全体的にみて、ほぼ予想通り研究計画を達成した。

●松原 (1) A β 重合体の神経変性機序として、細胞内 A β 重合体蓄積が神経原線維変化形成を誘導する可能性が示唆された。(2) in vivo で A β 重合体を選択的に抗体療法で低下させると神経変性予防と記憶障害改善効果が得られることが明らかとなった。

●西道) ソマトスタチン受容体タイプ4の活性化がネプリライシン活性上昇を引き起こすことから、この受容体を特異的に活性化

する低分子アゴニストをスクリーニングすることの意義が明らかになった。また、MAPKによるリン酸化がネプリライシン活性を抑制することから、MAPK阻害剤はネプリライシン賦活化に用いることができると期待される。

●富田) 本研究により、神経細胞特異的な膜脂質環境を利用したセクレターゼ活性制御システムを利用し、Notch シグナルを保持したままの A β 産生低下を行うことが可能であり、副作用の軽減された治療薬開発が見込めることが示された。今後は γ セクレターゼ活性に影響を与える膜脂質環境の詳細について検討をすすめる他、長期に渡る脳特異的 S1P 代謝経路の制御による AD 治療の可能性について検証を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, and Michikawa M. Lipoprotein lipase is a novel A β -binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of A β in astrocytes. *J. Biol. Chem.*, 286: 6393-6401, 2011.

Akatsu H, Ogawa N, Kanesaka T, Hori A, Yamamoto T, Matsukawa N, Michikawa M. Higher activity of peripheral blood angiotensin-converting enzyme is associated with later-onset of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 300: 67-73, 2011.

Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung C-G, Komano H, and Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs

apolipoprotein E3 function. *J. Biol. Chem.*, 285:38382-38388, 2010.

Jung C-G, Horike H, Cha B-Y, Uhm K-O, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Iida K, Woo J-T, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor β . *Biol. Pharm. Bull.*, 33:1105-1111, 2010.

Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, and Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells *Mol. Neurodegener.*, 4: 35, 2009.

Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, Doi M, Michikawa M, Takeuchi H, and Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 175: 2121-2132, 2009.

Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Yagishita N, Yamamoto Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, and Komano H. An E3 ubiquitin ligase, Synoviolin is involved in the degradation of immature Nicastrin, and regulates the production of amyloid b-protein. *FEBS J.*, 276: 5832-5840, 2009.

Zou K, Maeda T, Oba R, Komano H, and Michikawa M. A β 42-to-A β 40- and angiotensin-converting activities in different domain of angiotensin-converting enzyme *J. Biol. Chem.*, 284:31914-31920, 2009.

Tesseur I, Brecht W, Corn J, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M, Weisgraber K, Huang Y, and Wyss-Coray T.

Bioactive TGF- β can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3.

J. Neurochem., 110(4): 1254-1262, 2009

Minagawa H, 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.

J. Neurosci. Res., 87: 2498-2508, 2009.

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

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

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

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 β 1.

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

Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E: Extracellular and intraneuronal HMW-A β Os represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. **Mol Neurodegener** (in press)

Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E:

Dissociation of β -amyloid from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates β -amyloid-42 assembly. **J Neurosci Res** (in press).

Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Kurata T, Murakami T, Abe K, Yamada K, Wakabayashi K, Sasaki A, Westaway D, Hyslop PS, Matsubara E, Shoji M: Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy. **J Neurosci Res**. 89:576-584, 2011

Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Watanabe M, Takamura A, Yamamoto-Watanabe Y, Kurata T, Abe K, Ikeda M, Westaway D, Murakami T, St.George-Hyslop P, Matsubara E, Shoji M: A β amyloid accelerates phosphorylation of tau and NFT formation in APP and tau double transgenic mice model. **J Neurosci Res**. 88(16):3547-54, 2010.

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 α -synuclein A30P+A53T transgenic mice with α -synuclein pathology. **Brain Res**. 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 A β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. **Brain Pathol**. 19: 48-57, 2009.

Xu W, Kawarabayashi T, Matsubara E, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Kuwano R, Abe K, Shoji M:

- Plasma antibodies to A β 40 and A β 42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls. **Brain Res.** 1219: 169-178, 2008.
- Sasaki A, Kawarabayashi T, Murakami T, Matsubara E, Ikeda M, Hagiwara H, Westaway D, S. George-Hyslop P, Shoji M, Nakazato Y: Microglial activation in brain lesions with tau deposits: comparison of human tauopathies and tau transgenic mice TgTau^{P301L}. **Brain Res.** 1214: 159-168, 2008.
- 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 glutamyl cyclase in generation of pyroglutamate-modified amyloid- β . **Biochemistry**, 47, 7405-7413.
- Wang, J., Ohno-Matsui, K., Yoshida, T., Kojima, A., Shimada, N., Nakahama, K., Safranova, O., Iwata, N., Saido, T.C., Mochizuki, M. & Morita, I. (2008). Altered function of factor I caused by amyloid β 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 β levels is mediated by extracellular degradation of secreted A β . **J. Biol. Chem.**, 283, 19489-19498.
- 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.**, 18, 1099-1109.
- 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.**, 87, 1412-1423.
- Choi, Y.S., Lee, B., Cho, H.Y., Reyes, I.B., Pu, X.A., Saido, T.C., Hoyt, K.R., Obrietan, K. (2009). CREB is a key regulator of striatal vulnerability in chemical and genetic models of Huntington's disease. **Neurobiol. Dis.**, 36, 259-268.
- Nishida, Y, Ito, S., Ohtsuki, S., Yamamoto, N., Takahashi, T., Iwata, N., Jishage, K.I., Yamada, H., Sasaguri, H., Yokota, S., Piao, W., Tomimitsu, H., Saido, T.C., Yanagisawa, K., Terasaki, T., Mizusawa, H., Yokota, T. (2009). Depletion of vitamin E increases A β accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease. **J. Biol. Chem.**, 284, 33400-33408.
- Fujiwara, H., Tabuchi, M., Yamaguchi, T., Iwasaki, K., Furukawa, K., Sekiguchi, K., Ikarashi, Y., Kudo, Y., Higuchi, M., Saido, T.C., Maeda, S., Takashima, A., Hara, M., Yaegashi, N., Kase, Y., Arai, H. (2009). A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid β -proteins in vitro

and in vivo. *J. Neurochem.*, 109, 1648-1657.

Adachi, A., Kano, F., Saido, T.C., Murata, M. (2009) Visual screening and analysis for kinase-regulated membrane trafficking pathways that are involved in extensive β -amyloid secretion. *Genes Cells*, 14, 355-369.

Nilsson, P., Iwata, N., Muramatsu, S., Tjernberg, L.O., Winblad, B. & Saido, T.C. (2010). Gene therapy in Alzheimer's disease -Potential for disease modification. *J. Cell. Mol. Med.* 14, 714-757.

Kitazume, S., Tachida, Y., Kato, M., Yamaguchi, Y., Honda, T., Hashimoto, Y., Wada, Y., Saito, T., Iwata, N., Saido, T., Taniguchi, N. (2010). Brain endothelial cells produce amyloid β from amyloid precursor protein 770 and preferentially secrete the O-glycosylated form. *J. Biol. Chem.*, 285, 40097-40103

Zhang, G., Thomas, A.L., Marshall, A.L., Kernan, K.A., Su, Y., Zheng, Y., Takano, J., Saido, T.C., Eddy, A.A. (2011) Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 1$ promotes calpain-1 activation and macrophage inflammation in hypercholesterolemic nephropathy. *Lab. Invest.*, 91, 106-123

Attems, J., Yamaguchi, H., Saido T.C., Thal, D.R. (2010). Capillary CAA and perivascular A β -deposition: two distinct features of Alzheimer's disease pathology. *J. Neurol. Sci.* 299, 155-162.

Asai, M., Iwata, N., Tomita, T., Iwatsubo, T., Ishiura, S., Saido, T.C., Maruyama, K. (2010). Efficient four-drug cocktail therapy targeting amyloid- β peptide for Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 88: 3588-3597, 2010.

Thal, D.R., Papassotiropoulos, A., Saido

T.C., Griffin, W.S., Mrak, R.E., Kölsch, H., Tredici, K.D., Attems, J., Ghebremedhin, E. (2010). Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE epsilon4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 120, 169-183.

Tomita T, Wong PC: Selectivity to APP cleavage provides hope against Alzheimer's. *Alzheimer's Research & Therapy* in press

Asai M, Iwata N, Tomita T, Iwatsubo T, Ishiura S, Saido TC, Maruyama K: Efficient four-drug cocktail therapy targeting amyloid- β peptide for Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 88:3588-3597, 2010

Takagi S, Tominaga A, Tomita T*, Iwatsubo T: Participation of transmembrane domain 1 of presenilin 1 in the catalytic pore structure of the γ -secretase. *J Neurosci* 30:15943-15050, 2010

Fukumoto H, Takahashi H, Tarui N, Matsui J, Tomita T, Hirode M, Sagayama M, Maeda R, Kawamoto M, Hirai K, Terauchi J, Sakura Y, Kakihana M, Kato K, Iwatsubo T, Miyamoto M: A noncompetitive BACE1 inhibitor TAK-070 ameliorates A β pathology and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 30:11157-11166, 2010

Kurosumi M, Nishio Y, Osawa S, Kobayashi H, Iwatsubo T, Tomita T*, Miyachi H: Novel Notch-sparing γ -secretase inhibitors derived from a peroxisome proliferator-activated receptor agonist library. *Bioorg Med Chem Lett* 20:5282-5285, 2010

Watanabe N, Takagi S, Tominaga A, Tomita T*, Iwatsubo T: Functional analysis of the transmembrane domains of presenilin 1:

PARTICIPATION OF TRANSMEMBRANE DOMAINS 2 AND 6 IN THE FORMATION OF INITIAL SUBSTRATE-BINDING SITE OF γ -SECRETASE.

J Biol Chem 285:19738-19746, 2010

2. 学会発表
<海外>

Hayashi Y, Tomita T, Kopan R, Iwatsubo T: Notch ligands expressed in nonneuronal cells increase synaptic vesicle proteins in glutamatergic neurons. Keystone Symposium "Synapses: Formation, Function and Misfunction (Z3)". April 12, 2010 Salt Lake City, Utah

Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Koyama R, Matsuki N, Tomita T, Iwatsubo T: Proteolytic processing of neuroligin 1. Keystone Symposium "Synapses: Formation, Function and Misfunction (Z3)". April 13, 2010 Salt Lake City, Utah

Tomita T: Molecular mechanism of action of γ -secretase inhibitors and modulators. July 12, 2010, AAICAD2010, Honolulu, Hawaii, USA

Takeo K, Watanabe N, Tomita T, Iwatsubo T: Contribution of γ -secretase cofactors to the formation of catalytic pore of presenilin 1. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting. November 13-17, 2010, San Diego

Ohki Y, Yokoshima S, Higo T, Shimada N, Osawa S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: γ -secretase modulator GSM-1 directly target to N-terminal fragment of Presenilin 1. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting. November 13-17, 2010, San Diego

Tomita T, Ohki Y, Yokoshima S, Higo T, Shimada N, Osawa S, Fukuyama T, Iwatsubo T: Structure and function

relationship analysis of γ -secretase modulator GSM-1. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting. November 13-17, 2010, San Diego

Tomita T: Alzheimer Drug Mechanisms. November 18, 2010, 2010 FIP Pharmaceutical Science World Congress (PSWC)/AAPS, New Orleans, Louisiana, USA, USA

Morohashi Y, Hayashi I, Takatori S, Osawa S, Kodama T, Hamakubo T, Tomita T, Iwatsubo T: Neutralization of γ -secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. The 10th International Congress on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. March 9-13, 2011, Barcelona, Spain

Ohki Y, Yokoshima S, Higo T, Shimada N, Osawa S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: Presenilin 1 is a molecular target of phenylpiperidine-type γ -secretase modulators. The 10th International Congress on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. March 9-13, 2011, Barcelona, Spain

Tomita T, Ohki Y, Yokoshima S, Higo T, Shimada N, Osawa S, Fukuyama T, Iwatsubo: γ -Secretase modulator GSM-1 directly targets the N-terminal fragment of presenilin 1. The 10th International Congress on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. March 9-13, 2011, Barcelona, Spain

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 β 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 2nd 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 β 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. 11th International Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Portoro, Slovenia, 2008, 8-9.

Saido, T.C.

Regulation of pyroglutamy amyloid beta peptide formation by neprilysin. ICAD2009/International Conference on Alzheimer's Disease, Vienna, Austria, 2009, 7.

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

The biological effects of R278I-Presenilin-1 familial mutation on gamma-secretase

activity and amyloid pathology. ICAD2009/International Conference on Alzheimer's Disease, Vienna, Austria, 2009, 7.

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

Reduced neprilysin activity is associated with increased formation of pyroglutamylated amyloid-beta peptides through upregulation of aminopeptidases and glutaminyl cyclase in the brain. ICAD2009/International Conference on Alzheimer's Disease, Vienna, Austria, 2009, 7.

Saido, T.C. Proteolysis in Alzheimer Disease: Metabolism of amyloid beta peptide and involvement of the calpain-calpastatin system. Gottingen University Lab Seminar, Gottingen, Germany, 2009, 11.

Saido, T.C. N-terminal structure of amyloid β peptide, A β ₄₂, determines its metabolic fate in brain. PSP2010, Halle(Saale), Germany, 2010, 5.

Iwata, N., Higuchi, M., Tsubuki, S., Staufenbiel, M., Saido, T.C. Reactive astrogliosis enhances proGlu-A β formation via up-regulation of glutaminyl cyclase, and reduced neprilysin activity exacerbates this process. ICAD2010, Honolulu, USA, 2010, 7.

Saito, T., Suemoto, T., Mihira, N., Matsuba, Y., Takano, J., Nisson, P., Nishimura, M., Iwata, N., Saido, T.C. A β ₄₃ is potentially amyloidogenic in vivo. ICAD2010, Honolulu, USA, 2010, 7.

Takano, J., Saido, T.C. Triple knockout mice deficient in calpain 1, calpain 2 and calpastatin: vital role of the calpain-calpastatin system for life. 2010 FASEB Summer Research Conferences :

The Biology of Calpains in Health and Disease. Arizona, USA, 2010, 7.

Saido, T.C. Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in pathogenesis of Alzheimer's disease. AD Workshop for Alzheimer's Disease and Other Related Disorders. Hangzhou, China, 2010, 10.

Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M, Jung CG ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid β -protein production.

The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea.

Michikawa M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease

Hallym University, The 12th Hsong International Symposium, Hallym-Nagoya Academic Joint Meeting

June 24, 2010. Anyang, Gyeonggi-do, Korea

Kazuchika N, Hosono T, Nakamura T, and Michikawa M. Effect of apolipoprotein E isoform on formation and maintenance of blood-brain-barrier function.

June 7, 2010. Washington University, St. Louis, USA

Zou K, Liu S, Liu J, Tanabe C, Maeda T, Michikawa M, Komano H.

Potent inhibition of ACE leads to Alzheimer-like pathology in APP transgenic mouse brain.

International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu, Hawaii

Ayumi Takamura, Takeshi Kawarabayashi, Tomoko Matsubara, Mikio Shoji, Etsuro Matsubara: Alzheimer Neuronal Degeneration: Extracellular vs. Intracellular $A\beta$ oligomers. International Conference on Alzheimer's Disease - ICAD

2010. Honolulu, July 10-15

<国内>

道川 誠

アルツハイマー病

名古屋市立大学大学院医学研究科講義、2010年5月24日、名古屋

道川 誠

アルツハイマー病の臨床、分子病態と治療戦略 名古屋市立大学大学院薬学研究科講義、2010年5月27日、名古屋

道川 誠

アルツハイマー病とスタチン

脳を護るー認知症を防ぐー興和創薬・名古屋医師会共催シンポジウム

2010年6月17日、名古屋

西辻和親、細野 崇、中村俊行、道川 誠

血液脳関門機能に対するアポリポタンパク質Eアイソフォームの影響

Neuro2010, 2010年9月4日、神戸

鄭 且均、巖 景玉、三浦 裕、赤津裕康、

道川 誠

APP代謝及びAb産生機構におけるホメオティック因子ATBF1の機能解析

Neuro2010, 2010年9月3日、神戸

ゾウケン、劉 俊俊、劉 しゅ余、田邊千晶、前田智司、道川 誠、駒野宏人

ACE阻害によるアルツハイマー病モデルマウス脳内変化の解析

Neuro2010, 2010年9月2日、神戸

道川 誠

炎症とアルツハイマー病

日本歯周病学会シンポジウム、2010年9月19日、高松

道川 誠

Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease 招待講演(客員教授授与講演)、中国瀋陽医学院・何氏視覚科学学院、2010年9月27日、瀋陽

道川 誠

アポリポ蛋白 E とアルツハイマー病
教育講演：第 18 回中部老年期認知症研究会
平成 22 年 10 月 30 日、名古屋

巖 景玉、赤津裕康、三浦 裕、道川 誠、鄭 且均
APP 代謝及び Ab 産生における ATBF1 の機能解析
日本認知症学会、平成 22 年 11 月 5 日、名古屋

西辻和親、細野 崇、内村健治、道川 誠
リポ蛋白質リパーゼは初代培養アストロサイトによるアミロイド b の取り込みを促進する
日本認知症学会、平成 22 年 11 月 5 日、名古屋

細野 崇、山内玲奈、紺谷昌仙、西辻和親、鄭 且均、河島 洋、木曾良信、道川 誠
多価不飽和脂肪酸餌は LPS で誘導される脳内炎症を抑制する
日本認知症学会、平成 22 年 11 月 5 日、名古屋

ゾウクン、劉俊俊、劉しゅ余、田邊千晶、前田智司、道川 誠、駒野宏人
Enhanced Alzheimer's-like pathology by ACE inhibition in APP transgenic mouse brain
日本認知症学会、平成 22 年 11 月 5 日、名古屋

道川 誠 (アルツハイマー病研究部)
脳内脂質代謝は、アルツハイマー病発症に関わりうるか
第 8 回アルツハイマー病の早期診断・治療・予防法の開発研究会、2011 年 2 月 18 日、名古屋

道川 誠 (アルツハイマー病研究部)
脳内脂質代謝変動とアルツハイマー病分子病態
第 5 回関西・中部認知症学会、2011 年 2 月

19 日、ウインクあいち、名古屋

松原悦朗. 日本内科学会東北地方会第 57 回生涯教育講演会 認知症治療の最前線
仙台国際センター、2010、2 月 19 日

松原悦朗、高村歩美、若佐谷保仁、渡辺有希子、中畑直子、渡辺光法、瓦林毅、東海林幹夫、A β オリゴマー特異的受動免疫予防法の開発. 第 51 回日本神経学会総会 (2010 年 5 月 20-22 日、東京)

Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Seino Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E, Shoj M: Accumulation of protein in lipid rafts in mouse models of neurodegenerative diseases. Neuroscience 2009, the Society for Neuroscience, 39th Annual Meeting, Chicago, Oct 17-21, 2009.

松原悦朗. アルツハイマー病の予防・治療最前線. Brain Science Conference. 2009 年 10 月 10 日 京都

松原悦朗. アルツハイマー病の発症病態解明に向けて. 特別講演会. 北海道大学. 2009 年 11 月 2 日 札幌

松原悦朗. アルツハイマー病の分子メカニズムと治療戦略. 第 18 回東北老年期認知症研究会 2009 年 11 月 14 日：仙台

松原悦朗. アルツハイマー病 病態解明の現状 第 16 回東北脳循環カンファレンス 2009 年 11 月 28 日 仙台

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 β 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 β 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 β 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

松原悦朗. A β ワクチン療法 overview と複合作用機序支持派からみた A β ワクチン療法の展望: 第 27 回日本認知症学会 シンポジウム I, 前橋. 2008, 10月10日

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

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

Pathological significance of A β _{N3pE} accumulation in Alzheimer's disease.

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

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

Accelerated A β 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), 東京, 2008年7月

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 β 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), 東京, 2008年7月

Saido, T.C.

Regulation of A β amyloidosis, tau phosphorylation, microgliosis and somatodendritic dystrophy by calpain-calpastatin system. The 15th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, 東京, 2008年12月

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 15th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, 東京, 2008年12月

岩本 成人、 齊藤 貴志、河野 俊之、西道 隆臣、 寺沢 宏明

「アミロイドベータペプチド (A β) の蓄積機構に関する構造生物学的研究」. 第 9 回日本蛋白質科学学会年会, 熊本, 2009年5月

Saido, T.C.

Regulation of Alzheimer pathology by the calpain-calpastatin system. 第 32 回日本神経科学学会, 名古屋, 2009年9月

Saido, T.C.

Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in Alzheimer pathology.

第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 2009年10月

齊藤 貴志、末元 隆寛、高野 二郎、三平 尚美、松葉 由紀夫、岩田 修永、西村 正樹、西道 隆臣.

プレセニリン 1 変異が持つユニークな機能

～胎生致死と A β 43 産生に伴うアミロイド病理の促進～

第 82 回日本生化学学会大会, 神戸, 2009 年 10 月

岩田 修永、津吹 聡、Matthias Staufenberg, 樋口 真人、西道 隆臣.

ピログルタミル型 A β 産生・蓄積のメカニズム,

第 28 回日本認知症学会学術集会, 仙台, 2009 年 11 月

斉藤 貴志、末元 隆寛、高野 二郎、三平 尚美、松葉 由紀夫、岩田 修永、西村 正樹、西道 隆臣.

R278I-プレセニリン 1 家族性変異による新知見～胎生致死と A β 43 産生に伴うアミロイド病理の促進～.

第 28 回日本認知症学会学術集会, 仙台, 2009 年 11 月

西道 隆臣.

組織普遍型カルパイン-カルパスタチン系の逆遺伝学. 臨床研セミナー 鈴木絃一先生メモリアルシンポジウム～カルパイン研究の今昔～. 東京, 日本, 2010.7.

斉藤 貴志、末元 隆寛、三平 尚美、松葉 由紀夫、Per Nilsson、高野 二郎、西村 正樹、岩田 修永、西道 隆臣.

アルツハイマー病病態形成における A β 43 の役割. 第 29 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2010 年 11 月

岩田 修永、津吹 聡、Matthias Staufenberg, 樋口 真人、西道 隆臣.

ネプリライシン活性低下によるアミロイド病理形成メカニズム: 炎症反応と ApoE 産生の増強およびピログルタミル型 A β 産生・蓄積との関連性.

第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会合同大会, 神戸, 2010 年 12 月

垣矢 直雅、斉藤 貴志、津吹 聡、西道 隆臣.

A β 分解酵素ネプリライシンの活性制御メカニズムの解析

第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会合同大会, 神戸, 2010 年 12 月

富田泰輔: 化合物を基点としたケミカルバイオロジーによるアルツハイマー病治療薬開発 2010 年 7 月 30 日 平成 22 年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ 札幌

富田泰輔: セクレターゼ阻害薬 スタディグループ「次世代の対認知症戦略-診断から予防まで-」 2010 年 9 月 18 日 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会 仙台

豊川圭祐、渡邊直登、大沢智子、富田泰輔、岩坪威: Presenilin 単独での γ セクレターゼ活性の再構成の試み 2010 年 11 月 5-7 日 第 29 回日本認知症学会 名古屋

富永綾、高木穂香、富田泰輔、岩坪威: γ -secretase 活性中心サブユニット Presenilin1 の第 4 膜貫通領域の構造解析 2010 年 11 月 5-7 日 第 29 回日本認知症学会 名古屋

佐々木朝輝、高杉展正、大沢智子、富田泰輔、岩坪威: APP 分子内に存在する新規 γ -secretase 活性制御領域の同定と解析 2010 年 11 月 5-7 日 第 29 回日本認知症学会 名古屋

福田磨育子、高鳥翔、林幾雄、大沢智子、諸橋雄一、富田泰輔、岩坪威: 抗ニカストリン一本鎖抗体の性状解析 2010 年 11 月 5-7 日 第 29 回日本認知症学会 名古屋

富田泰輔、大木優、横島聡、肥後拓也、島田尚明、大沢智子、福山透、岩坪威: γ セクレターゼモジュレーター GSM-1 はプレセニリン N 末端断片を標的とする 2010 年 11 月 5-7 日 第 29 回日本認知症学会 名古屋

Ohki Y, Yokoshima S, Higo T, Shimada N, Koizumi H, Osawa S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: γ -Secretase modulator directly targets N-terminal fragment of presenilin-1. 2010年11月27-28日 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム."基礎研究と応用研究の融合による医療薬学研究的の推進に向けて" 東京

Takeo K, Watanabe N, Tomita T, Iwatsubo T: Contribution of γ -secretase cofactors to the formation of the catalytic pore of presenilin 1. 2010年11月27-28日 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム."基礎研究と応用研究の融合による医療薬学研究的の推進に向けて" 東京

Sasaki T, Takasugi N, Osawa S, Tomita T, Iwatsubo T: Identification and analysis of a novel domain modulating γ -secretase-mediated cleavage within amyloid precursor protein. 2010年11月27-28日 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム."基礎研究と応用研究の融合による医療薬学研究的の推進に向けて" 東京

Takagi S, Tominaga A, Tomita T, Iwatsubo T: Participation of transmembrane domain 1 of presenilin 1 in the catalytic pore structure of the γ -secretase. 2010年12月7-10日 BMB2010 神戸

Tomita T: Structure and function relationships of γ -secretase complex. 2010年12月9日 BMB2010 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: 西道隆臣: US Patent: US 7,745,688 B2, Model Mouse of Alzheimer's Disease Expressing FAD APP716 and Use of Thereof.

2. 特許出願

発明の名称: アルツハイマー病の予防及び治療薬並びにアルツハイマー病の予防及び治療薬のスクリーニング方法

発明者: 道川 誠、西辻和親

出願者: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

出願日: 平成21年12月21日

出願番号: 特願2009-289487

II.研究成果の刊行に関する一覧表