

201311015B

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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 道川 誠

平成 26 (2014) 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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 道川 誠

平成 26 (2014) 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 ----- 23

- III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 41

1. 総合研究報告書
(平成 23～25 年度)

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

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（公立大学法人 名古屋市立大学）

研究概要 本研究班は、アルツハイマー病（AD）の分子病態を引き起こし進行させる分子メカニズムである「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によって、真に有効な AD の治療法開発を目指した。標的を(1) A β 産生機構の解明と調節法の開発、(2) A β 分解調節法の開発、(3) A β 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、(4) タウ病変の伝播制御に定めた。その結果、脳内 ApoE-HDL レベルを上昇させる化合物を低分子化合物ライブラリーを使用してスクリーニングし、3つの seed 化合物を同定し、薬剤開発を目指して企業と共同研究を開始した。また、BBB 形成・機能調節に ApoE-HDL が深く関与することを明らかにし、新たな創薬標的が得られた。さらに、アンチセンス-microRNA-33 が脳内 ApoE-HDL を増加させることが明らかになり、治療薬になる可能性を示すことができた。また、脳内に存在するリポタンパクリパーゼ(LPL)は、新規 A β 結合分子であることを突き止めた。さらに、歯周病、歯牙欠損を AD モデルマウスで惹起させたところ、双方とも認知機能障害と AD 分子病態の増悪を引き起こすことが明らかになった。A β 産生経路における膜脂質環境の重要性を明らかにした。特に β セクレターゼについてはスフィンゴ脂質やセラミドが β セクレターゼの安定性や活性に大きな影響を与えること、また γ セクレターゼ活性制御については PI(4,5)P を始めとするフォスファチジルイノシトールが制御する細胞内小胞輸送経路が重要であることが明らかになった。今後これらの脂質の変化が孤発性 AD 脳で生じているか、また AD 発症リスクを診断するバイオマーカーとしての可能性について検証予定である。A β 分解酵素ネプリライシンの活性は、神経成長因子を起点とする MAPK 経路により抑制され、ソマトスタチンを起点とする PP1a を介した経路により増強されること、SSTR-1 および SSTR-4 を介してシグナル下流の PP1a の活性化に関与している事を明らかにした。ネプリライシンを基軸とした A β 分解促進のための新たな抗 AD 戦略へ発展することが期待される。AD 脳に蓄積する異常タウは、培養細胞に発現する正常タウを異常に変換し、その蓄積を引き起こすこと、このプリオン様性質は、熱やプロテアーゼに強い安定性を示すが、抗体を用いて免疫除去が可能であることが明らかになった。本細胞モデルは、タウを標的とする薬剤探索に有用であり、進行を抑える治療薬の開発への応用が期待される。

A. 研究目的＝高齢者数が激増している我が国では認知症患者数も増加の一途を辿っており、認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病(AD)の制圧は急務である。AD の分子病態を引き起こし進行させる分子メカニズムである「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によって、真に有効な AD の治療法開発を目指す。複数の標的とは、(1) A β

産生機構の解明と調節法の開発、(2) A β 分解調節法の開発、(3) A β 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、(4) タウ病変の伝播制御である。

道川) 本研究では、以下を目的とした研究を行った。(1)脳内 ApoE-HDL レベルを調節することで、ApoE-HDL に結合した A β 代謝（分解）を低濃度で制御する

化合物を探索すること、(2)脳内 A β は、ApoE-HDL に結合し、血液脳関門(BBB)を介して血液中に排出されることから、BBB 機能調節機構を解明すること、(3)microRNA-33 が、ABCA1 レベルを低下させ、脳内 HDL 産生を抑制することから、アンチセンス-microRNA-33 が治療薬になる可能性を示すこと、(4)脳内に存在するリポタンパクリパーゼ(LPL)が新規 A β 結合分子であることを突き止め、その発現調節により A β レベルを下げて治療効果を持つことを明らかにすること、(5)従来から歯周病、歯牙欠損と AD との関連が多く文献で指摘されている。歯科治療は比較的容易であり、これらの因果関係が明らかになれば、有効な予防法になる可能性があるため、本研究では動物モデルで因果関係を分子レベルで明らかにすること、を目的とした。

富田) 本研究においては、神経細胞膜脂質組成及び小胞輸送系に着目し A β 産生を選択的に阻害する創薬標的分子の同定と低分子化合物のスクリーニングを行った。特に、1) スフィンゴ脂質・セラミド代謝経路による A β 産生制御機構の分子機構解明と *in vivo* における治療効果の解析、2) GWAS より同定された孤発性 AD の遺伝学的危険因子の機能解明、の 2 点について解明を進めた

西道) 本研究では、アルツハイマー病 (AD) の発症に深く関与する A β の脳内における代謝を制御する神経ペプチド-受容体-シグナル伝達システムを同定し、その機構を明らかにし、これを治療標的として、アルツハイマー病の予防と治療に応用することを目的とした。

長谷川) タウの病変の分布、広がりやアルツハイマー病(AD)の病態、臨床症状の進行と密接な関係が示されているが、その蓄積機序は不明であるばかりか、試験管内で同じ病変を再現するモデルは構築できていない。申請者は、患者脳内に生じた異常タウがプリオン様の性質を獲得し、それが正常タウを異常に変換することでタウの蓄積がおこり、さらに細胞間

を広がることで脳内での病変が拡大するという仮説を提唱し、検証をおこなっている。患者脳に蓄積する異常タウのプリオン様伝播の可能性を探ると共に、培養細胞内でタウの病変を再現するモデルの構築を目的とした。

B. 研究方法=道川) ABCA1 の転写活性を指標に、低分子化合物のスクリーニングを行った。マウス脳から分離した血管内皮細胞、アストロサイト等を用いて、培養 BBB モデルを作成し、BBB 形成に影響する因子を解析した。microRNA33 のアンチセンス処理により、細胞から産生される ApoE-HDL レベルを解析した。歯周病あるいは抜歯を起こさせた AD モデルマウスを使用して、認知機能障害、脳内 AD 分子病態を解析した。

富田) 1) スフィンゴ脂質・セラミド代謝経路に関連する低分子化合物および RNAi スクリーニングを培養細胞、初代培養神経細胞を用いて実施し、A β 産生に与える影響を検討した。また利用可能な化合物については *in vivo* における治療効果を検討した。2) 孤発性 AD の遺伝学的危険因子の中でも、特に膜脂質系に関連する遺伝子 BIN1、PICALM について機能解明を行い、AD 発症経路への影響を検討した。

西道) A β 分解酵素ネプリライシン活性制御因子として、神経ペプチドの一つソマトスタチンや神経成長因子 (NGF, BDNF, NT-3, NT-4) の同定に至っている。これらによるネプリライシン活性制御機構の詳細を明らかにし、新たな創薬標的を提示する。

長谷川) 患者剖検脳から異常タウに富む不溶性画分を調製し、生理食塩水にけん濁後、ヒト 3 リピート(3R)タウ、4 リピート(4R)タウを発現する SH-SY5Y 細胞に遺伝子導入試薬と共に添加して細胞内に導入した。数日間培養した後、免疫組織染色、イムノブロットにてタウ蓄積の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験についてはそれぞれの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て行った。すべての遺伝子操作はそれぞれの施設の専門委員会に遺伝子組換え生物等の使用等に関わる申請を提出して承認をうけ、実験指針に従って行った。また、剖検脳からの試料調製については各施設の倫理委員会に申請を提出して承認をうけ、実験指針に従って行った。

C. 結果と D. 考察 = 道川)

(1) ApoE-HDL は脳内 A β と結合し、細胞内への取り込み、BBB を介する血中への排出、A β 分解酵素による分解などを促進させる。本研究によって、脳内 HDL を増加させる化合物のスクリーニングを行った結果、3つの化合物が低濃度で HDL 産生を増加させることを見出した。これらの候補化合物を seed にした薬剤開発を企業との共同研究で開始した。また、microRNA-33 は ABCA1 レベルを低下させ、脳内 HDL 産生を抑制する。本研究では、アンチセンス-microRNA-33 処理により培養アストロサイトで ApoE, HDL 産生を増加させることを確認した。化合物とは異なる創薬の可能性を見出した。(2) A β は分解以外に血液脳関門(BBB)を介して排出される。AD や ApoE 欠損マウスでは BBB 機能障害が知られるが、分子機構は不明である。本研究により内皮・周皮・アストロサイトから成る BBB 培養モデルを確立して解析した結果、ApoE4 型の BBB は、バリア形成が不良で BBB 透過性が脆弱であること、ApoE-HDL が BBB 形成・機能維持に重要なこと、ApoE3-HDL と ApoE4-HDL では、BBB 形成・機能維持に違いのあることを明らかにした。(3) 脳内に存在するリポタンパクリパーゼ (LPL) が、新規 A β 結合分子であり、A β の細胞内分解を促進することを発見し特許出願した。LPL の代謝調節は治療標的になると考え、LPL-Tg マウスと APP-Tg マウスの交配マウスを作成し、加齢・解

析中である。(4) 歯周病、歯牙欠損マウスでは認知障害の増悪と、A β 沈着の増加、海馬神経脱落が見られた。これらの口腔疾患の予防・治療が AD の予防・治療に応用できる可能性を示した。

富田) 1) スフィンゴ脂質経路に関連する低分子化合物として SKI II、ABC294640、THI を見出し、これらを用いて S1P が直接 β セクレターゼの膜貫通領域と結合することでアロステリックに切断活性を制御することを見出した。一方、S1P 受容体アンタゴニストである FTY720、KRP203 が γ セクレターゼの活性を抑制することを見出し、その標的候補分子として RNAi スクリーニングにより脂質結合型オーファン GPCR である EDG3 を同定した。また FTY720 の AD モデルマウスへの準慢性投与により、脳内 A β 量の低下が認められた。2) AD の遺伝学的危険因子である BIN1 はリサイクリングエンドソームにおいて脂質と結合し、 β セクレターゼのリソソームへの輸送を促進する A β 産生抑制因子であることを明らかにした。一方、PICALM は γ セクレターゼの細胞表面膜からの内在化速度を決定し、A β 42 産生活性を規定している分子であることが明らかとなった。特に AD 発症を低下させ、PICALM が結合する PI(4,5)P の結合部位におけるアミノ酸置換を惹起する Rare variant 変異や、PI(4,5)P 産生を抑制する化合物が A β 42 産生を低下させることを見出した。

西道) 神経成長因子 (NGF, BDNF, NT-3, NT-4) によるネプリライシンの活性制御機構の解析から、ネプリライシンの局在は、ネプリライシン細胞内領域 (N 末端から 6 残基目のセリン) のリン酸化/脱リン酸化により制御されている事が明らかとなった。特に、protein phosphatase 1a (PP1a) が、ネプリライシン活性の増強に関与している事が明らかとなった。これは、以前我々が報告した、ネプリライシン活性増強因子：ソマトスタチンの作用と共通の分子機構である可能性が示唆さ

れた。そこで、初代培養神経細胞へソマトスタチンを添加した結果、PP1aの発現が増強する事を明らかにした。また、PP1aは、DARPP32の作用により活性化している事も示唆された。次に、ネプリライシン活性に対するソマトスタチン受容体(SSTR)アゴニストのスクリーニングを行った結果、SSTR-1とSSTR-4特異的なアゴニストにより、ネプリライシン活性が増強する事を明らかにした(論文未発表)。現在、SSTRサブタイプノックアウトマウス(ダブルノックアウトマウスを含む)を用いた解析を行っている。A β 分解酵素ネプリライシンの活性は、その細胞内領域のリン酸化/脱リン酸化状態により規定されていることから、これら制御に関与する因子が新規創薬候補として挙げられる。特に、ネプリライシン活性の増強に関与するソマトスタチンは、その受容体SSTRがヘテロダイマーを形成することや、SSTR-4単独の欠損マウスの解析では、ネプリライシン活性の変化や脳内A β 量に変化が認められていないことから、SSTR-1とSSTR-4が協調的に作用している可能性が考えられる。細胞膜に局在する受容体は、創薬標的として好都合であり、今後の詳細な解析が待たれる。

長谷川) 培養細胞にタウを発現させただけでは、不溶化タウや細胞内凝集は観察されなかったが、患者脳由来の異常タウを導入すると、培養細胞内にリン酸化、ユビキチン化されたタウ陽性の凝集体が観察され、また不溶性画分にリン酸化タウの蓄積が検出された。タウを発現しない細胞に同様の処理をしても蓄積はおこらないこと、脳画分からタウを免疫除去すると蓄積が起らないことから、細胞内に発現したタウが患者脳タウを鋳型として構造変化をおこして蓄積したと考えられる。興味深いことに、この活性は熱、プロテアーゼに対して高い抵抗性を示すことが確認された。

E. 結論=道川)

(1)脳内 ApoE-HDL レベルを上昇させる化合物を低分子化合物ライブラリーを使用してスクリーニングし、3つの seed 化合物を同定した。現在、薬剤開発を目指して企業と共同研究を開始した。また、BBB 形成・機能調節には、ApoE-HDL が深く関与することを明らかにした。この分子機構解明により、新たな創薬標的が得られる。BBB へのアクセスは血液側からも可能であることから、治療薬開発に有利になる可能性がある。さらに、アンチセンス-microRNA-33 が脳内 ApoE-HDL を増加させることが明らかになり、治療薬になる可能性を示すことができた。(2)脳内に存在するリポタンパクリパーゼ(LPL)は、新規 A β 結合分子であることを突き止めた。その発現調節による A β レベルの低下について現在マウス脳で解析を継続中である。(3)歯周病、歯牙欠損を AD モデルマウスで惹起させたところ、双方とも認知機能障害と AD 分子病態の増悪を引き起こすことが明らかになった。

富田) A β 産生経路における膜脂質環境の重要性が明確となった。特に β セクレターゼについてはスフィンゴ脂質やセラミドが β セクレターゼの安定性や活性に大きな影響を与えること、また γ セクレターゼ活性制御については PI(4,5)P を始めとするフォスファチジルイノシトールが制御する細胞内小胞輸送経路が重要であることが明らかとなった。今後これらの脂質の変化が孤発性 AD 脳で生じているか、また AD 発症リスクを診断するバイオマーカーとしての可能性について検証する。そしてこれらの経路が創薬における介入点となりうるかについて、前臨床モデルを用いて検討する。

西道) A β 分解酵素ネプリライシンの活性は、神経成長因子を起点とする MAPK 経路により抑制され、ソマトスタチンを起点とする PP1a を介した経路によりネプリライシン活性が増強される。また、ソマトスタチンは、SSTR-1 および SSTR-4 を介してシグナル下流の PP1a の活性化

に關与している事も示唆された。このように、ネプリライシン活性の制御機構が明らかになったことで、ネプリライシン活性賦活化のための新規創薬標的を提示できた。ネプリライシンを基軸とした A β 分解促進のための新たな抗 AD 戦略へ発展することが期待される。

長谷川) AD 脳に蓄積する異常タウは、培養細胞に発現する正常タウを異常に変換し、その蓄積を引き起こした。このプリオン様性質は、熱やプロテアーゼに強い安定性を示すが、抗体を用いて免疫除去が可能であった。AD におけるタウ病変の広がりには異常タウのプリオン様性質によって起こる可能性が考えられる。本細胞モデルは、タウを標的とする薬剤探索に有用であり、進行を抑える治療薬の開発への応用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito J, Kheirollah A, Nagayasu Y, Ueda H, Yokoyama S, Michikawa M.

Involvement of cdc42/Rho kinase in apoA-I-mediated cholesterol efflux through interaction between cytosolic lipid-protein particles and microtubules in rat astrocytes. *J Neurosci Res*, in press.

Hoshino H, Foyez T, Ohtake-Niimi S, Takeda-Uchimura Y, Michikawa M. Kadomatsu K and Uchimura K. KSGal6ST is essential for the 6-sulfation of galactose within keratan sulfate in early postnatal brain

J Histochem Cytochem, in press

Oue H, Miyamoto Y, Okada S, Koretake K, Jung CG, Michikawa, M. Akagawa, Y. Tooth loss induces memory impairment and neuronal

cell loss in APP transgenic mice.

Behav Brain Res 252: 318-325, 2013

Zou K, Liu J, Watanabe A, Hiraga S, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Michikawa M. Komano H. A β 43 is the earliest depositing A β species in APP transgenic mouse brain and is converted to A β 41 by two active domains of ACE.

Am J Pathol, 182: 2322-2331, 2013

Ito J, Nagayasu Y, Hoshikawa M, Kato K.H., Miura Y, Asai K, Hayashi H, Yokoyama Y, Michikawa M. Enhancement of FGF-1 release along with cytosolic proteins from rat astrocytes by hydrogen peroxide. *Brain Res.*, 1552: 12-21, 2013

Abramowski, D., S. Rabe, A.R. Upadhaya, J. Reichwald, S. Danner, D. Staab, E. Capetillo-Zarate, H. Yamaguchi, T.C. Saido, K.H. Wiederhold, D.R. Thal, and M. Staufenbiel. 2012. Transgenic expression of intraneuronal Abeta42 but not Abeta40 leads to cellular Abeta lesions, degeneration, and functional impairment without typical Alzheimer's disease pathology. *J Neurosci*. 32:1273-1283.

Egawa, N., S. Kitaoka, K. Tsukita, M. Naitoh, K. Takahashi, T. Yamamoto, F. Adachi, T. Kondo, K. Okita, I. Asaka, T. Aoi, A. Watanabe, Y. Yamada, A. Morizane, J. Takahashi, T. Ayaki, H. Ito, K. Yoshikawa, S. Yamawaki, S. Suzuki, D. Watanabe, H. Hioki, T. Kaneko, K. Makioka, K. Okamoto, H. Takuma, A. Tamaoka, K. Hasegawa, T. Nonaka, M. Hasegawa, A. Kawata, M. Yoshida, T. Nakahata, R. Takahashi, M.C. Marchetto, F.H. Gage, S. Yamanaka, and H. Inoue. 2012. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci*

- Translational Med.** 4:145ra104.
- Frost, J.L., K.X. Le, H. Cynis, E. Ekpo, M. Kleinschmidt, R.M. Palmour, F.R. Ervin, S. Snigdha, C.W. Cotman, T.C. Saido, R.J. Vassar, P. St George-Hyslop, T. Ikezu, S. Schilling, H.U. Demuth, and C.A. Lemere. 2013. Pyroglutamate-3 amyloid-beta deposition in the brains of humans, non-human primates, canines, and Alzheimer disease-like transgenic mouse models. **Am J Pathol.** 183:369-381.
- Funamoto, S., T. Sasaki, S. Ishihara, M. Nobuhara, M. Nakano, M. Watanabe-Takahashi, T. Saito, N. Kakuda, T. Miyasaka, K. Nishikawa, T.C. Saido, and Y. Ihara. 2013. Substrate ectodomain is critical for substrate preference and inhibition of gamma-secretase. **Nature Comm.** 4:2529.
- Hayashi, I., S. Takatori, Y. Urano, Y. Miyake, J. Takagi, M. Sakata-Yanagimoto, H. Iwanari, S. Osawa, Y. Morohashi, T. Li, P.C. Wong, S. Chiba, T. Kodama, T. Hamakubo, T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2012. Neutralization of the gamma-secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. **Oncogene.** 31:787-798.
- Higuchi, M., N. Iwata, Y. Matsuba, J. Takano, T. Suemoto, J. Maeda, B. Ji, M. Ono, M. Staufenbiel, T. Suhara, and T.C. Saido. 2012. Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in Alzheimer neuropathology. **FASEB J.** 26:1204-1217.
- Hoshi, M., Y. Ohki, K. Ito, T. Tomita, T. Iwatsubo, Y. Ishimaru, K. Abe, and T. Asakura. 2013. Experimental detection of proteolytic activity in a signal peptide peptidase of *Arabidopsis thaliana*. **BMC Bioch.** 14:16.
- Hosokawa, M., T. Arai, M. Yamashita, H. Tsuji, T. Nonaka, M. Masuda-Suzukake, A. Tamaoka, M. Hasegawa, and H. Akiyama. 2013. Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barre syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid. **Int J Neurosci.**
- Huang, Z., A.H. Rose, F.W. Hoffmann, A.S. Hashimoto, P. Bertino, T. Denk, J. Takano, N. Iwata, T.C. Saido, and P.R. Hoffmann. 2013. Calpastatin prevents NF-kappaB-mediated hyperactivation of macrophages and attenuates colitis. **J Immunol.** 191:3778-3788.
- Hubener, J., J.J. Weber, C. Richter, L. Honold, A. Weiss, F. Murad, P. Breuer, U. Wullner, P. Bellstedt, F. Paquet-Durand, J. Takano, T.C. Saido, O. Riess, and H.P. Nguyen. 2013. Calpain-mediated ataxin-3 cleavage in the molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3). **Human Molecular Genetics.** 22:508-518.
- Iguchi, Y., M. Katsuno, S. Takagi, S. Ishigaki, J. Niwa, M. Hasegawa, F. Tanaka, and G. Sobue. 2012. Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies. **Neurobiol Dis.** 45:862-870.
- Imamura, Y., N. Umezawa, S. Osawa, N. Shimada, T. Higo, S. Yokoshima, T. Fukuyama, T. Iwatsubo, N. Kato, T.

- Tomita, and T. Higuchi. 2013. Effect of helical conformation and side chain structure on gamma-secretase inhibition by beta-peptide foldamers: insight into substrate recognition. *J Med Chem.* 56:1443-1454.
- Iwata, A., K. Nagata, H. Hatsuta, H. Takuma, M. Bundo, K. Iwamoto, A. Tamaoka, S. Murayama, T. Saido, and S. Tsuji. 2013. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Human Molecular Genetics.*
- Kakiya, N., T. Saito, P. Nilsson, Y. Matsuba, S. Tsubuki, N. Takei, H. Nawa, and T.C. Saido. 2012. Cell surface expression of the major amyloid-beta peptide enzyme, neprilysin, depends on phosphorylation by mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase (MEK) and dephosphorylation by protein phosphatase 1a. *J Biol Chem.* 287:29362-29372.
- Kitazume, S., A. Yoshihisa, T. Yamaki, M. Oikawa, Y. Tachida, K. Ogawa, R. Imamaki, Y. Hagiwara, N. Kinoshita, Y. Takeishi, K. Furukawa, N. Tomita, H. Arai, N. Iwata, T. Saido, N. Yamamoto, and N. Taniguchi. 2012. Soluble amyloid precursor protein 770 is released from inflamed endothelial cells and activated platelets: a novel biomarker for acute coronary syndrome. *J Biol Chem.* 287:40817-40825.
- Li, Y., S.H. Lu, C.J. Tsai, C. Bohm, S. Qamar, R.B. Dodd, W. Meadows, A. Jeon, A. McLeod, F. Chen, M. Arimon, O. Berezovska, B.T. Hyman, T. Tomita, T. Iwatsubo, C.M. Johnson, L.A. Farrer, G. Schmitt-Ulms, P.E. Fraser, and P.H. St George-Hyslop. 2013. Structural Interactions between Inhibitor and Substrate Docking Sites Give Insight into Mechanisms of Human PS1 Complexes. *Structure.*
- Mann, D.M., S. Rollinson, A. Robinson, J. Bennion Callister, J.C. Thompson, J.S. Snowden, T. Gendron, L. Petrucelli, M. Masuda-Suzukake, M. Hasegawa, Y. Davidson, and S. Pickering-Brown. 2013. Dipeptide repeat proteins are present in the p62 positive inclusions in patients with frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9ORF72. *Acta Neuropath Comm.* 1:68.
- Maruyama, M., H. Shimada, T. Suhara, H. Shinotoh, B. Ji, J. Maeda, M.R. Zhang, J.Q. Trojanowski, V.M. Lee, M. Ono, K. Masamoto, H. Takano, N. Sahara, N. Iwata, N. Okamura, S. Furumoto, Y. Kudo, Q. Chang, T.C. Saido, A. Takashima, J. Lewis, M.K. Jang, I. Aoki, H. Ito, and M. Higuchi. 2013. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron.* 79:1094-1108.
- Moujalled, D., J.L. James, S.J. Parker, G.E. Lidgerwood, C. Duncan, J. Meyerowitz, T. Nonaka, M. Hasegawa, K.M. Kanninen, A. Grubman, J.R. Liddell, P.J. Crouch, and A.R. White. 2013. Kinase Inhibitor Screening Identifies Cyclin-Dependent Kinases and Glycogen Synthase Kinase 3 as Potential Modulators of TDP-43

- Cytosolic Accumulation during Cell Stress. *PloS One*. 8:e67433.
- Nonaka, T., M. Masuda-Suzukake, T. Arai, Y. Hasegawa, H. Akatsu, T. Obi, M. Yoshida, S. Murayama, D.M. Mann, H. Akiyama, and M. Hasegawa. 2013. Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep*. 4:124-134.
- Parker, S.J., J. Meyerowitz, J.L. James, J.R. Liddell, T. Nonaka, M. Hasegawa, K.M. Kanninen, S. Lim, B.M. Paterson, P.S. Donnelly, P.J. Crouch, and A.R. White. 2012. Inhibition of TDP-43 accumulation by bis(thiosemicarbazonato)-copper complexes. *PloS One*. 7:e42277.
- Ryu, M., M. Yasuda, D. Shi, A.Y. Shanab, R. Watanabe, N. Himori, K. Omodaka, Y. Yokoyama, J. Takano, T. Saido, and T. Nakazawa. 2012. Critical role of calpain in axonal damage-induced retinal ganglion cell death. *J Neurosci Res*. 90:802-815.
- Shanab, A.Y., T. Nakazawa, M. Ryu, Y. Tanaka, N. Himori, K. Taguchi, M. Yasuda, R. Watanabe, J. Takano, T. Saido, N. Minegishi, T. Miyata, T. Abe, and M. Yamamoto. 2012. Metabolic stress response implicated in diabetic retinopathy: the role of calpain, and the therapeutic impact of calpain inhibitor. *Neurobiol Dis*. 48:556-567.
- Suzuki, K., Y. Hayashi, S. Nakahara, H. Kumazaki, J. Prox, K. Horiuchi, M. Zeng, S. Tanimura, Y. Nishiyama, S. Osawa, A. Sehara-Fujisawa, P. Saftig, S. Yokoshima, T. Fukuyama, N. Matsuki, R. Koyama, T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2012. Activity-dependent proteolytic cleavage of neuroligin-1. *Neuron*. 76:410-422.
- Takagi-Niidome, S., S. Osawa, T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2013. Inhibition of gamma-secretase activity by a monoclonal antibody against the extracellular hydrophilic loop of presenilin 1. *Biochemistry*. 52:61-69.
- Takasugi, N., T. Sasaki, I. Ebinuma, S. Osawa, H. Isshiki, K. Takeo, T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2013. FTY720/fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid-beta production in neurons. *PloS One*. 8:e64050.
- Takeo, K., N. Watanabe, T. Tomita, and T. Iwatsubo. 2012. Contribution of the gamma-secretase subunits to the formation of catalytic pore of presenilin 1 protein. *J Biol Chem*. 287:25834-25843.
- Tomita, T., and T. Iwatsubo. 2013. Structural biology of presenilins and signal peptide peptidases. *J Biol Chem*. 288:14673-14680.
- Tsuji, H., T. Arai, F. Kametani, T. Nonaka, M. Yamashita, M. Suzukake, M. Hosokawa, M. Yoshida, H. Hatsuta, M. Takao, Y. Saito, S. Murayama, H. Akiyama, M. Hasegawa, D.M. Mann, and A. Tamaoka. 2012a. Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain* 135:3380-3391.
- Tsuji, H., T. Nonaka, M. Yamashita, M. Masuda-Suzukake, F. Kametani, H. Akiyama, D.M. Mann, A. Tamaoka, and M. Hasegawa. 2012b. Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Biochem*

- Biophys Res Comm.** 417:116-121.
- Yamashita, T., T. Hideyama, K. Hachiga, S. Teramoto, J. Takano, N. Iwata, T.C. Saido, and S. Kwak. 2012. A role for calpain-dependent cleavage of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis pathology. **Nature Comm.** 3:1307.
- Zou K, Liu J, Watanabe A, Hiraga S, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Michikawa M, Komano H. A β 43 is the earliest depositing A β species in APP transgenic mouse brain and is converted to A β 41 by two active domains of ACE
Am J Pathol, in press.
- Hosono-Fukao T, Ohtake-Niimi S, Hoshino H, Akatsu H, Hossain M, Nishitsuji K, van Kuppevelt, Kimata K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Uchimura K. Heparan Sulfate Subdomains that are Degraded by Sulf Accumulate in Cerebral Amyloid β Plaques of Alzheimer's Disease : Evidence from Mouse Models and Patients.
Am J Pathol, 180(5): 2056-2067, 2012.
- Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype. **Am. J. Geriat. Psychiat.** 20(7): 574-583, 2012.
- Takeo K, Watanabe N, Tomita T*, Iwatsubo T: Contribution of γ -secretase cofactors to the formation of catalytic pore of presenilin 1. **J Biol Chem** 287(31):25834-25843, 2012
- Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Kumazaki H, Prox J, Horiuchi K, Zeng M, Tanimura S, Nishiyama Y, Osawa S, Sehara-Fujisawa A, Saftig P, Yokoshima S, Fukuyama T, Matsuki N, Koyama R, Tomita T*, Iwatsubo T: Activity-dependent Cleavage of Neuroligin 1. **Neuron** 76(2):410-422, 2012
- Takagi-Niidome S, Osawa S, Tomita T*, Iwatsubo T: Inhibition of γ -secretase activity by a monoclonal antibody against the extracellular hydrophilic loop of presenilin 1. **Biochemistry** 52(1):61-69, 2013.
- Imamura Y, Umezawa N, Osawa S, Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Iwatsubo T, Kato N, Tomita T*, Higuchi T: Effect of helical conformation and side-chain structure on γ -secretase inhibition by γ -peptide foldamers: Insight into substrate recognition. **J Med Chem** in press
- Kakiya, N., Saito, T., Nilsson, P., Matsuba, Y., Tsubuki, S., Takei, N., Nawa, H., Saido T.C. (2012) Cell-surface expression of the major A β degrading enzyme, neprilysin, depends on phosphorylation by MEK and dephosphorylation by protein phosphatase 1a. **J. Biol. Chem.**, 287, 29362-29372.
- Y Abramowski, D., Rabe, S., Upadhaya, A.R., Reichwald, J., Danner, S., Staab, D., Capetillo-Zarate, E., Yamaguchi, H., Saido, T.C., Wiederhold, K.H., Thal, D.R., Staufenbiel, M. (2012) Transgenic expression of intraneuronal A β 42 but not A β 40 leads to cellular A β lesions, degeneration, and functional impairment without typical Alzheimer's disease pathology. **J. Neurosci.**, 32, 1273-1283.
- Schlenzig, D., Rönicke, R., Cynis, H., Ludwig, H.H., Scheel, E., Reymann, K., Saido, T., Hause, G., Schilling, S.,

- Demuth, H.U. (2012) N-terminal Pyroglutamate (pGlu) formation of A β 38 and A β 40 Enforces Oligomer Formation and Potency to Disrupt Hippocampal LTP. *J. Neurochem.*, 121, 774-784.
- Iwata, N., Sekiguchi, M., Hattori, Y., Takahashi, A., Asai, M., Ji, B., Higuchi, M., Staufenbiel, M., Muramatsu, S., Saido T.C. (2013) Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci. Rep.*, in press.
- Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann D, Hasegawa M, Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* in press.
- Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa KI, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya, Y, Kokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. (2013). Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism & Related Disorders* 19:15-20.
- Hosokawa M, Arai T, Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Yamashita M, Akiyama H, Hasegawa M (2012) Methylene blue reduced abnormal tau accumulation in P301L tau transgenic mice. *PLoS One* 2012; 7(12): e52389
- Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama M, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A (2012). Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain* 135; 3380-3391.
- Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Takashi Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MCN, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. A (2012). Drug-Screening Platform for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Sci Transl Med* 4(145): 145ra104.
- Parker SJ, Meyerowitz J, James JL, Liddell JR, Nonaka T, Hasegawa M, Kanninen KM, Lim SC, Paterson BM, Donnelly PS, Crouch PJ, White AR. (2012). Inhibition of TDP-43 accumulation by bis(thiosemicarbazone)-copper complexes. *PLoS One* 7(8): e42277.
- Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S (2012). α -Synuclein Pathology in the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii

- Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol*. 71: 625-30.
- Wang Y, Shi M, Chung KA, Zabetian CP, Leverenz JB, Berg D, Srulijes K, Trojanowski JQ, Lee VMY, Siderowf AD, Hurtig H, Litvan I, Schiess MC, Peskind E, Masuda M, Hasegawa M, Lin X, Pan C, Galasko D, Goldstein DS, Jensen PH, Yang H, Cain KC, Zhang J (2012). Phosphorylated α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Sci Transl Med*. 4: 121ra20.
- Shahpasand K, Uemura I, Saito T, Asano T, Hata K, Shibata K, Toyoshima Y, Hasegawa M, and Hisanaga S (2012). Regulation of mitochondrial transport and inter-microtubule spacing by Tau phosphorylation at the sites hyperphosphorylated in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 32: 2430-2441.
- Takahashi M, China Y, Nonaka T, Hasegawa M, Watanabe N, Arai T, (2012). Prolonged nitric oxide treatment induces tau aggregation in SH-SY5Y cells, *Neurosci Lett* 510 : 48– 52.
- Iguchi Y, Katsuno M, Takagi S, Ishigaki S, Niwa JI, Hasegawa M, Tanaka F, Sobue G. (2012) Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies. *Neurobiol Dis*. 45: 188-195.
- Tsuji H, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Kametani F, Akiyama H, Mann DM, Tamaoka A and Hasegawa M (2012) Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 417: 116–121.
- Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, Michikawa M. Lipoprotein lipase is a novel $A\beta$ -binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of $A\beta$ in astrocytes. *J. Biol. Chem*. 286: 6393-6401, 2011.
- Nishitsuji K, Hosono T, Nakamura T, Bu G, Michikawa M. Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an in vitro blood-brain-barrier model. *J. Biol. Chem*. 286(20): 17536-17542, 2011.
- Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype. *Am. J. Geriat. Psychiat*. 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. The dissociation of $A\beta$ from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates $A\beta_{42}$ assembly. *J. Neurosci. Res*. 6: 815-821, 2011
- 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- $A\beta$ oligomers

- represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. **Mol. Neurodegener.** 2011; 6: 20.
- Akatsu H, Ogawa N, Kanosaka 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.** 2011; 300: 67-73.
- Marutani T, Maeda T, Tanabe C, Zou K, Araki W, Kokame K, Michikawa M, Komano H. ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. **Biochim. Biophys. Acta.** 1810: 790-8, 2011.
- Hosono-Fukao T, Ohtake-Niimi S, Nishitsuji K, Hossain M, van Kuppevelt TH, Michikawa M, Uchimura K. RB4CD12 epitope expression and heparan sulfate disaccharide composition in brain vasculature. **J. Neurosci. Res.**, 89: 1840-8, 2011.
- Jung C-G, Uhm K-O, Miura Y, Hosono T, Horike H, Khanna K K, Michikawa M. Beta-amyloid increases the expression level of ATBF1 responsible for death in cultured cortical neurons. **Mol Neurodegener.** 6: 47, 2011.
- Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VMY, Trojanowski JQ, Tomita T*, Iwatsubo T: BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate in neurons. **J Neurosci** 31:6850-6857, 2011
- Miyashita H, Maruyama Y, Isshiki H, Osawa S, Ogura T, Mio K, Sato C, Tomita T*, Iwatsubo T: Three dimensional structure of signal peptide peptidase. **J Biol Chem** 286:26188-26197, 2011
- Ohki Y, Higo T, Uemura K, Shimada N, Osawa S, Funamoto S, Ihara Y, Berezovska O, Yokoshima S, Fukuyama T, Tomita T*, Iwatsubo T: Phenylpiperidine-type γ -secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. **EMBO J** 30(23):4815-24, 2011
- Yonemura Y, Futai E, Yagishita S, Suo S, Tomita T, Iwatsubo T, Ishiura S: Comparison of presenilin 1 and presenilin 2 γ -secretase activities using a yeast reconstitution system. **J Biol Chem** 52:44569-44575
- Hayashi I, Takatori S, Urano Y, Miyake Y, Takagi J, Sakata-Yanagimoto M, Iwanari H, Osawa S, Morohashi Y, Li T, Wong PC, Chiba S, Kodama T, Hamakubo T, Tomita T*, Iwatsubo T: Neutralization of the γ -secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. **Oncogene** doi: 10.1038/onc.2011.265 in press.
- Saito, T., Suemoto, T., Brouwers, N., Slegers, K., Funamoto, S., Mihira, M., Matsuba, Y., Yamada, K., Nilsson, P., Takano, J., Nishimura, M., Iwata, N., Van Broeckhoven, C., Ihara, Y., Saido, T.C. (2011) Potent amyloidogenicity and pathogenicity of A β 43. **Nat. Neurosci.**, 14, 1023-1032.
- Takano, J., Mihira, N., Fujioka, R., Hosoki, E., Chishti, A.H., Saido, T.C. (2011) Vital role of the calpain-calpastatin system for placental integrity-dependent embryonic survival. **Mol. Cell Biol.** 31,

- 4097-4106.
- Asai, M., Yagishita, S., Iwata, N., Saido, T.C., Ishiura, S., Maruyama, K. (2011) An alternative metabolic pathway of amyloid precursor protein C-terminal fragments via cathepsin B in a human neuroglioma model. **FASEB J.**, 25, 3720-3730.
- Yahata, N., Asai, M., Kitaoka, S., Takahashi, K., Asaka, I., Hioki, H., Kaneko, T., Maruyama, K., Saido, T.C., Nakahata T, Asada T, Yamanaka S, Iwata N, Inoue H. (2011) Anti-A[®] drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. **PLoS One.**, 6, e25788.
- Ryu, M., Yasuda, M., Shi, D., Shanab, A.Y., Watanabe, R., Himori, N., Omodaka, K., Yokoyama, Y., Takano, J., Saido, T., Nakazawa T. (2011) Critical role of calpain in axonal damage-induced retinal ganglion cell death. **J. Neurosci. Res.**, in press.
- Higuchi, M., Iwata, N., Matsuba, Y., Takano, J., Suemoto, T., Maeda, J., Ji, B., Ono, M., Staufenbiel, M., Suhara, T., Saido, T.C. (2011) Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in Alzheimer neuropathology. **FASEB J.**, in press.
- Tsujii H, et al (2012) Epitope mapping of antibodies against TDP-43 and detection of protease-resistant fragments of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. **Biochem Biophys Res Commun** 417: 116–121.
- Foulds PG, et al (2011) Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. **FASEB J** 25: 4127-37.
- Foulds PG, et al (2012) Post mortem cerebrospinal fluid α -synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other α -synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. **Neurobiol Dis** 45:188-95.
- Hasegawa M, et al (2011) Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. **J Mol Neurosci** 45:480-485
- Nonaka T and *Hasegawa M (2011) In vitro recapitulation of aberrant protein inclusions in neurodegenerative diseases, New cellular models of neurodegenerative diseases. **Commun & Integ Biol** 4, 501-502.
- Meyerowitz J, et al (2011) C-Jun N-terminal kinase controls TDP-43 accumulation in stress granules induced by oxidative stress. **Mol Neurodegener** 6:57.
- Habuchi C, et al (2011) Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. **J Neurol Sci** 301, 77-85.

2. 学会発表

Makoto Michikawa

Effects of apoE on lipid transport in the brain and Alzheimer disease

ApoE, ApoE receptors and Neurodegeneration Symposium

June 4th-5th, 2012, Mayo Clinic Jacksonville, FL, USA

道川 誠

口腔疾患とアルツハイマー病
第 14 回抗加齢歯科医学研究会
2012 年 11 月 11 日、東京

道川 誠

アルツハイマー病の血管因子
第 31 回日本認知症学会 シンポジウム
「血管性認知症研究の最前線」
2012 年 10 月 26 日、つくば

Michikawa M.

Oral diseases as a risk for Alzheimer
disease
Nagoya City University and Hallym
University joint symposium.
2013,1.14, Hallym University, Korea

道川 誠

脳内脂質代謝変動とアルツハイマー病分
子病態
一Apolipoprotein E 依存的脂質輸送との
関連から一
北海道大学大学院薬学研究院
2012-7-2

Michikawa M. et al, Arachidonic acid
diet prevents memory impairment and
brain Abeta deposition in Tg2576 mice.
Symposium: PUFA and its derivatives-
Brain and neuroprotective agents for
senescence. ISN-ESN, Aug 30, 2011,
Athens, Greece.

道川 誠

口腔疾患とアルツハイマー病
日本抗加齢医学会総会 シンポジウム
2012 年 6 月 23 日 (土) 横浜

道川 誠

特別講演 1. Apolipoprotein E の脳内機
能とアルツハイマー病
第 9 回合同地方会
2012 年 2 月 9 日 (土)、岡山

ゾウケン、劉俊俊、渡邊淳、劉しゅ余、
田邊千晶、前田智司、寺山靖夫、高橋智、
道川誠、駒野宏人

Early deposition of Ab43 in APP
transgenic mouse brain

第 31 回日本認知症学会 2012 年 10 月 26
日、つくば

辻田麻紀・秋田展克・横山信治・野路久
仁子・道川 誠

高グルコースにより誘発される低 HDL
産生の分子制御機構の解明

High D-glucose reduced apoA-I and
HDL generation in liver cells

第 85 回日本生化学会、2012 年 12 月 15
日、福岡

伊藤仁一、星川真理子、長安祐子、道川
誠

アストロサイトによって放出される
FGF-2 の apoE/HDL 新生促進作用

第 85 回日本生化学会、2012 年 12 月 15
日、福岡

Maki Tsujita, Nobukatsu Akita, M Anwar
Hossain, Frank J Gonzalez, Shinji
Yokoyama and Makoto Michikawa
Stress-mediated acute corticosterone
production is depending on plasma HDL
level but not long-term stress response in
mice

チトクローム P450 発見 50 周年記念シン
ポジウム、2012 年 12 月 2 日、福岡

Taisuke Tomita*, Yuichi Morohashi,
Kunihiko Kanatsu, Takeshi Iwatasubo:
PICALM regulates A β 42 production by
modulation of β -secretase trafficking.
AAIC2012. July 16, 2012, Vancouver,
Canada

Taisuke Tomita*: Activity dependent
membrane protein processing and AD.

October 7, 2012, Workshop on Alzheimer's disease and related disorders. Taipei, Taiwan

Taisuke Tomita*, Shizuka Takagi-Niidome, Takeshi Iwatsubo: The α -helical structure of the hydrophilic loop1 of presenilin 1 contributes to the formation of the substrate binding site. Neuroscience 2012. October 15, 2012, New Orleans

Toji Miyagawa, Yuichi Morohashi, Shoji Tsuji, Taisuke Tomita*, Takeshi Iwatsubo: BIN1 negatively modulates A β production from cultured cells. Neuroscience 2012. October 15, 2012, New Orleans

Taisuke Tomita*, Shizuka Takagi-Niidome, Tomoki Sasaki, Takeshi Iwatsubo: Hydrophilic loop 1 and the C terminus of presenilin 1 are involved in the initial substrate binding of the α -secretase. March 6-10, 2013, AD/PD 2013, Florence, Italy

Koji Takeo, Shun Tanimura, Ivan Krasmirov Zahariev, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Taisuke Tomita*, Takeshi Iwatsubo: Molecular mechanism of phenylimidazole-type α -secretase modulators. March 6-10, 2013, AD/PD 2013, Florence, Italy

富田泰輔* : α -セクレターゼ活性制御機構の理解に基づいたアルツハイマー病治療薬開発 2012年5月22日 第53回日本神経学会学術集会 東京

富田泰輔* : 認知症への先制医療 : アミロイド蓄積をいつ、どのように防ぐか 2012年9月29日 第34回日本生物学的

精神医学会学術集会 神戸

富田泰輔* : α -セクレターゼの構造活性相関 2012年10月4日 第三回神経科学と構造生物学の融合研究会 大阪

富永綾、富田泰輔*、岩坪威 : α -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 2012年10月26日第31回日本認知症学会学術集会 つくば

金津邦彦、諸橋雄一、富田泰輔*、岩坪威 : PICALM がアルツハイマー病の病態形成に寄与する分子機構の解明 2012年10月26日第31回日本認知症学会学術集会 つくば

福島正哉、諸橋雄一、富田泰輔*、岩坪威 : 低分子量 G タンパク質 Rab2A、Rab30 による A β 産生・分泌調節機構の解析 2012年10月26日第31回日本認知症学会学術集会 つくば

富田泰輔* : γ セクレターゼ抑制薬 2012年10月28日 第31回日本認知症学会学術集会 つくば

富田泰輔* : アルツハイマー病の先制医療開発に向けた A β 代謝システムの理解 2012年11月27日 第30回神経治療学会総会 小倉

Taisuke Tomita*: Development of pre-emptive medicine for Alzheimer disease based on molecular basis of A α production. December 6, The 17th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience. Osaka, Japan

Yuichi Morohashi, Taisuke Tomita*, Kunihiro Kanastu, Takeshi Iwatsubo: PICALM regulates A α 42 production by modulation of α -secretase trafficking.

December 11, 2012, The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Fukuoka, Japan.

Taisuke Tomita*, Kunimichi Suzuki, Takeshi Iwatsubo: Activity-dependent proteolytic cleavage of Neuroligin 1.

December 13, 2012, The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Fukuoka, Japan.

富田泰輔*: セクレターゼ活性の制御によるアルツハイマー病治療薬開発 2013年3月1日 第29回高峰カンファレンス 東京

高杉展正、佐々木朝樹、富田泰輔*、岩坪威: スフィンゴ脂質類似化合物 FTY720 及び KRP203 によるアミロイドβ 産生制御機構の解析 2013年3月21日 第86回日本薬理学会年会 福岡

富田泰輔*: セクレターゼ活性の制御とシナプス機能の分子連関 2013年3月28日 日本薬学会 133 年会 横浜

Saido, T.C. A single locus knockin mouse model of AD. Neuroscience 2012, New Orleans, USA 2012, 10.

Saido, T.C. A single-locus knock-in mouse model of AD. Workshop on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Xinbei, Taiwan 2012, 10.

西道隆臣. アルツハイマー病の新しい遺伝子改変モデル. アルツハイマー病の最先端研究シンポジウム in 熊本, 熊本, 日本, 2012, 9.

西道隆臣. 新しいアルツハイマー病モデルマウス: Single locus knockin mice. 第45回広島神経医科学研究会, 広島, 日本, 2013, 1.

Hasegawa M: Prion-like Spreading of Pathological a-synuclein in Brain. The 17th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Osaka [2012. 12. 6]

長谷川成人: レビー小体と α シヌクレイン. 第6回 レビー小体型認知症研究会 (レビー小体発見100周年記念大会), 横浜 [2012.11.10]

長谷川成人: 非アルツハイマー型認知症研究の前線 第2回 都医学研シンポジウム 脳神経疾患の臨床・研究の拠点形成による医療イノベーション, 東京 [2012. 11. 28]

長谷川成人: TDP-43 と関連疾患. 第31回 日本認知症学会学術集会 教育講演2 「病因仮説再考」, 筑波 [2012. 10. 26]

長谷川成人: 蓄積タンパク質の解析から発症機構の解明、治療法の開発へ. 国立精神・神経医療研究センター病院 第7回精神医療セミナー, 東京 [2012.11.20]

鈴木雅美, 長谷川成人: 異常 α シヌクレインの脳内伝播. 第3回神経科学と構造生物学の融合研究会/大阪大学蛋白質研究所セミナー, 大阪 [2012. 10. 5]

長谷川成人ら: 難病 ALS や若年性認知症の TDP-43 の解析、病態を解明, 日経新聞朝刊, マイナビニュースなど [2012. 9. 12]

長谷川成人: 神経変性疾患の分子病態機序. 日本食品免疫学会 2012 年度大会 (JAFI2012)

「高齢化社会における食品免疫学の役割」シンポジウム1 「健康寿命の延伸と食品免疫学の可能性」, 東京 [2012. 10. 16]