

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04194

研究課題名(和文) A 凝集体の個体間伝播とその防御に関する研究

研究課題名(英文) Study on transmission of Abeta aggregates and its prevention

研究代表者

山田 正仁 (Yamada, Masahito)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：80191336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：チオフラビンT(ThT)分析及び高速原子間力顕微鏡観察によりオートクレーブ(AC)はアミロイド 蛋白(A )凝集体のseeding効果を低下させることを明らかにした。高温、長時間またはA 凝集体濃度が低い条件でACした場合にA 凝集体のseeding効果は低下しやすく、同じAC条件ではA 40凝集体のseeding効果はA 42凝集体のそれよりも低下しやすかった。ThT分析、円偏光二色性スペクトル測定及び電子顕微鏡の結果より、ACはA 凝集体に含まれる シート構造を減少させ、線維長を短縮させることを解明した。一方、線照射はA 凝集体のseeding効果や構造には影響を与えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病の中心的病理所見の1つである老人斑を構成するアミロイド 蛋白(A )は、動物実験レベルで個体間を伝播することが明らかになっている。また、硬膜移植やヒト下垂体由来成長ホルモン製剤投与といった医療行為を介してA 病理が個体間を伝播し、時間を経て症候性の脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血を引き起こす可能性も示唆されている。本研究では、オートクレーブ(AC)がA 凝集体の シート構造を減少させ、seeding効果を低下させることを明らかにした。この結果は、ACがA 凝集体の個体間伝播を予防しうる可能性を示唆し、本研究成果はA 凝集体の個体間伝播を抑制する不活化法の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：Studies with thioflavin T (ThT) assays and high-speed atomic force microscopy revealed that seeding effect of amyloid -protein (A ) aggregates was inactivated by autoclave (AC), depending on different temperatures, exposure times, and concentrations of A aggregates at the treatment with AC. Seeding activity of A 40 aggregates was more easily inactivated by AC at the same conditions compared to that of A 42 aggregates. Results of ThT fluorescence and circular dichroism spectral patterns of autoclaved A aggregates indicated that AC reduced -sheet-rich structures in A aggregates. Electron microscopy images demonstrated that lengths of autoclaved A aggregates with fibril-like structures was significantly shorter than those of non-treated ones. Gamma-ray irradiation for A aggregates did not inactivate A seeding effect or induce structural changes of A aggregates significantly.

研究分野：医歯薬学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド 蛋白 伝播 防御 凝集 オートクレーブ処理 線照射

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病やパーキンソン病といった多くの神経変性疾患においてアミロイド 蛋白質 (A ) や  $\beta$ -シヌクレインといった様々なミスフォールドタンパク質が脳内に蓄積する現象は共通した病理学的変化であり、近年、様々なミスフォールドタンパク質が異常プリオンタンパク質と同様に個体間を伝播しうることが動物実験レベルで明らかになってきた。アルツハイマー病の中心的な病理学的変化の 1 つである老人斑を構成する A 病理も動物実験レベルで個体間を伝播することが明らかになっている。また、医原性クロイツフェルト・ヤコブ病の剖検例の病理学的検討において、硬膜移植やヒト下垂体由来成長ホルモン製剤の投与といった医療行為を介して A 病理が個体間を伝播する可能性も示唆されている。さらに、医療行為によって個体間を伝播した A 病理は、時間を経て症候性の脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血を引き起こしうることとも報告されている。医療行為による A 病理の個体間伝播を防ぐ不活化法の開発は急務の課題となっている。

これまで蟻酸処理や過酸化水素ガスプラズマ滅菌は、動物実験レベルで A 病理を不活化すると報告されているが、オートクレーブ (AC) 及び  $\gamma$  線照射による A 凝集体の不活化を検討した既報告はない。AC 処理や  $\gamma$  線照射は、多くの医療機関において医療器具を滅菌する方法として使用されている。特に AC 処理は、異常プリオンタンパク質や  $\beta$ -シヌクレインの不活化に有効であることが動物実験レベルで示されている。しかし、AC 処理によって A 凝集体の seeding 活性が不活化されるのか、どのようなメカニズムで不活化されるかはよくわかっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、過去に報告されている蟻酸処理や過酸化水素ガスプラズマ滅菌以外の方法で A 病理の個体間伝播を予防する不活化法を開発するため、現在、医療現場で広く使用されている 2 つの滅菌法 (AC、 $\gamma$  線照射) を用いて、A 凝集体の不活化効果をチオフラビン T (ThT) 分析及び世界最速の高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) を用いて評価した。また、AC 処理または  $\gamma$  線照射前後での A 凝集体の構造変化の有無を明らかにするため、ThT 分析、円偏光二色性スペクトル測定、電子顕微鏡 (EM) を用いて A 凝集体の形態学的特徴を比較・検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 様々な条件で不活化処理 (AC 処理または  $\gamma$  線照射) した A 凝集体と A モノマーを混和したサンプルにおける A 凝集体の凝集過程の経時的解析 (ThT 分析)

合成 A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> ペプチドから A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> モノマー (25  $\mu$ M) を作成し、そこから A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> 凝集体 (25  $\mu$ M) を作成した。A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> 凝集体を様々な条件で AC 処理または  $\gamma$  線照射した。AC 処理は、A<sub>40</sub> 凝集体の場合、温度を 105、110、115 または 120 に、処理時間を 5、15、30 または 60 分に変化させ、A<sub>42</sub> 凝集体の場合、温度を 105、110、115、120、125、130 または 135 に、処理時間を 5、15、30、60、90 または 120 分に変化させて処理した。 $\gamma$  線照射は A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> 凝集体ともに 25 または 50kGy で照射した。未処理及び不活化処理 (AC 処理または  $\gamma$  線照射) を実施した各種 A 凝集体を A モノマーと 1 対 9 の割合で混和し、37 で 7 日間 (A<sub>40</sub>) または 12 時間 (A<sub>42</sub>) インキュベーションし、ThT 吸光度を経時的に測定した。

(2) 様々な濃度条件で AC 処理した A 凝集体と A モノマーを混和したサンプルにおける A 凝集体の凝集過程の経時的解析 (ThT 分析)

合成 A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> ペプチドから濃度が異なる A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> 凝集体 (0.25  $\mu$ M、2.5  $\mu$ M、25  $\mu$ M または 250  $\mu$ M) を作成し、それらを AC 処理 (A<sub>40</sub> 凝集体は 105 -5 分、A<sub>42</sub> 凝集体は 120 -30 分) した。未処理及び AC 処理した各種 A 凝集体を 10mM リン酸バッファで 0.25  $\mu$ M に希釈した。0.25  $\mu$ M の A 凝集体 (500  $\mu$ l) と 25  $\mu$ M の A モノマー (45  $\mu$ l) を混和し、37 で 9 日間 (A<sub>40</sub>) または 2 日間 (A<sub>42</sub>) インキュベーションし、ThT 吸光度を経時的に測定した。

(3) 様々な処理条件で AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体と A<sub>42</sub> モノマーを混和したサンプルにおける A<sub>42</sub> 凝集体の凝集過程の連続的モニタリング (HS-AFM)

合成 A<sub>42</sub> ペプチドから作成した A<sub>42</sub> 凝集体 (25  $\mu$ M) を AC 処理 (120 -30 分または 135 -120 分) した。未処理及び AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体を HS-AFM のマイカ上にのせ、室温で 20 分間静置した。10mM リン酸バッファでマイカ上を洗浄後、HS-AFM にセッティングし、マイカ表面をイメージングした。マイカ上に A<sub>42</sub> 凝集体が付着していることを確認した後、HS-AFM のチャンバー内に A<sub>42</sub> モノマーを注入し、観察される A<sub>42</sub> 凝集体の伸長過程を HS-AFM を用いて単一線維レベルで連続的にイメージングした。

(4) 様々な処理条件で AC 処理した直後の A 凝集体の ThT 吸光度の測定 (ThT 分析)

合成 A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> ペプチドから作成した A<sub>40</sub> 及び A<sub>42</sub> 凝集体 (25  $\mu$ M) を AC 処理

(A 40は120 -5分、A 42は135 -120分)または 線照射(50kGy)した。未処理、AC処理後または 線照射後のA 40及びA 42凝集体と10mMリン酸バッファのThT吸光度をThT分析を用いて測定した。

(5) 様々な処理条件で不活化処理(AC処理または 線照射)したA 凝集体を構成する2次構造の解析(円偏光二色性スペクトル測定)

合成A 40及びA 42ペプチドから作成したA 40及びA 42凝集体(25 $\mu$ M)をAC処理または 線照射した。AC処理は、A 40凝集体の場合、温度を105、110、115または120に、処理時間を5、15、30または60分に変化させ、A 42凝集体の場合、温度を120、125、130または135に、処理時間を30、60、90または120分に変化させて処理した。線照射はA 40及びA 42凝集体ともに25または50kGyで照射した。未処理、AC処理後または 線照射後のA 凝集体とA モノマーを円偏光二色性スペクトル測定で解析し、AC処理または 線照射前後での各A 凝集体を構成する2次構造の割合の変化を評価した。

(6) 様々な処理条件でAC処理したA 凝集体の線維構造の形態学的解析(EM)

合成A 40及びA 42ペプチドから作成したA 40及びA 42凝集体(25 $\mu$ M)をAC処理(A 40は120 -5分、A 42は135 -120分)した。未処理及びAC処理後のA 40及びA 42凝集体サンプルを10mMリン酸バッファで2倍希釈し、EM用のグリッドにのせ、2.5%グルタルアルデヒド及び1%酢酸ウラニルで固定した。線維構造を示す未処理及びAC処理後のA 凝集体を30本ずつ抽出し、その線維幅と線維長を測定し、AC処理前後での構造変化を比較・検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 様々な条件で不活化処理(AC処理または 線照射)したA 凝集体とA モノマーを混和したサンプルにおけるA 凝集体の凝集過程の経時的解析(ThT分析)

AC処理したA 凝集体とA モノマーを混和したサンプルにおけるA 凝集体の凝集過程をThT吸光度で経時的に測定したところ、そのThT吸光度の上昇速度は未処理のA 凝集体とA モノマーを混和したサンプルの結果と比較して遅くなっていた。また、AC処理したA 凝集体のseeding効果は未処理のA 凝集体のseeding効果と比較して低下していた。高温または長時間のAC条件で処理した場合、AC処理したA 凝集体とA モノマーを混和させたサンプルにおけるThT吸光度の上昇速度は緩徐になった。さらに、A 40及びA 42凝集体を同じAC条件で処理した場合、A 40凝集体のseeding効果はA 42凝集体のseeding効果よりも大きく低下した。

一方、線照射したA 凝集体とA モノマーを混和したサンプルにおけるA 凝集体の凝集過程をThT吸光度で経時的に測定したところ、ThT吸光度の上昇速度は、未処理のA 凝集体とA モノマーを含むサンプルの結果と比較して著変はなく、A 凝集体のseeding効果は低下しなかった。

一般的にたんぱく質を含む様々な化合物をAC処理すると、化合物を構成する2次構造や3次構造に関わる水素結合や疎水性相互作用が障害されることが知られている。その結果、本来備わっている化合物独自の特徴や性質が失われることが知られている(熱変性)。A 凝集体においても、AC処理によりA 凝集体に構造変化が生じた結果、A 凝集体のseeding効果が低下した可能性がある。また、A 40及びA 42凝集体を比較した場合、A 42凝集体の方がA 40凝集体よりも凝集しやすく神経毒性も強いことが知られている。同じAC条件で処理した場合にA 凝集体のseeding効果の低下の仕方に違いが生じたのは、A 40及びA 42凝集体の凝集過程における特徴の違いが関連している可能性がある。

一方、AC処理と比較して 線照射は、A 凝集体のseeding効果に影響を与えなかったが、線照射は元々細胞核に含まれるDNA破壊による細胞死が滅菌作用をもたらすと考えられている。A 凝集体は核酸を有していないため、滅菌作用が発揮されず、A 凝集体のseeding効果は変化しなかったと推察した。

(2) 様々な濃度条件でAC処理したA 凝集体とA モノマーを混和したサンプルにおけるA 凝集体の凝集過程の経時的解析(ThT分析)

オートクレーブ処理したA 凝集体とA モノマーを混和したサンプルにおけるA 凝集体の凝集過程をThT吸光度で経時的に測定したところ、AC処理時のA 凝集体濃度が低いほどThT吸光度の上昇速度は緩徐になった。また、AC処理時のA 凝集体濃度が低いほどA 凝集体のseeding効果は低下しやすかった。

(3) 様々な処理条件でAC処理したA 42凝集体とA 42モノマーを混和したサンプルにおけるA 42凝集体の凝集過程の連続的モニタリング(HS-AFM)

未処理のA 42凝集体は、HS-AFMでイメージングを開始した直後から急速な伸長反応を認めた。一方、AC処理したA 42凝集体では目立った伸長反応は見られなかった。モニター上で観察されるA 42凝集体の累積数の推移を経時的に解析したところ、未処理のA 42凝集体とA 42モノマーを混和したサンプル中では、急速にA 42凝集体が形成され、累積数は

増加したが、AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体と A<sub>42</sub> モノマーを混和したサンプル中では、A<sub>42</sub> 凝集体数の増加スピードは緩徐であった。また、未処理の A<sub>42</sub> 凝集体の伸長速度は AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体の伸長速度よりも有意に速いことを明らかにした。上記結果は、ThT 分析の結果同様、AC 処理が A<sub>42</sub> 凝集体の seeding 効果を低下させていることを示唆している。

(4) 様々な処理条件で AC 処理した直後の A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度の測定 (ThT 分析)

10mM リン酸バッファの ThT 吸光度はほとんど上昇しなかったが、未処理の A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度は著明な高値を示した。AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度は、未処理の A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度と比較すると有意に低値を示した。一方、線照射した A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度は高値を示し、未処理の A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度との間には有意な差は認めなかった。

ThT は A<sub>42</sub> 凝集体のシート構造と結合するたんぱく質で、A<sub>42</sub> 凝集体の定量的評価で用いられる化合物である。AC 処理前後で A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度が低下したことは、AC 処理が A<sub>42</sub> 凝集体内のシート構造を減少させたことを示唆している。一方、線照射前後で A<sub>42</sub> 凝集体の ThT 吸光度が低下していないことは、線照射には A<sub>42</sub> 凝集体内のシート構造を減少させる作用がないことを示唆している。

(5) 様々な処理条件で不活化処理 (AC 処理または線照射) した A<sub>42</sub> 凝集体を構成する 2 次構造の解析 (円偏光二色性スペクトル測定)

円偏光二色性スペクトル測定を用いて各 A<sub>42</sub> サンプル内に含まれる A<sub>42</sub> 凝集体の 2 次構造を解析したところ、A<sub>42</sub> モノマーのサンプルはランダムコイル構造を多く含み、未処理の A<sub>42</sub> 凝集体のサンプルはシート構造を多く含んでいた。一方、AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体は、未処理の A<sub>42</sub> 凝集体と比較してシート構造の割合が減少していること、AC 処理条件が高温であるほど、また処理時間が長いほど AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体のサンプル中に含まれるシート構造の割合は減少することを明らかにした。

モノマー状態の A<sub>42</sub> はランダムコイル構造を呈し、A<sub>42</sub> が凝集する過程でヘリックス構造、シート構造が増加していくことが知られている。円偏光二色性スペクトル測定の結果は、AC 処理が A<sub>42</sub> 凝集体内のシート構造を減少させたことを示唆している。

(6) 様々な処理条件で AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体の線維構造の形態学的解析 (EM)

未処理及び AC 処理後の A<sub>42</sub> 凝集体のうち、線維状の構造を示す A<sub>42</sub> 凝集体は、共に枝分かれのない線維構造を示した。線維状の A<sub>42</sub> 凝集体における線維幅は未処理と AC 処理後の A<sub>42</sub> 凝集体との間で有意な差は認めなかった。一方、AC 処理をした線維状の A<sub>42</sub> 凝集体における線維長は未処理の A<sub>42</sub> 凝集体の線維長と比較して有意に短くなっていることを明らかにした。

断片化された A<sub>42</sub> 凝集体の seeding 効果は、通常増大することが知られている。しかし、本研究の実験結果は、A<sub>42</sub> 凝集体が断片化されたにも関わらず、その seeding 効果が低下したことを示した。ThT 分析や円偏光二色性スペクトル測定の結果で認められた AC 処理した A<sub>42</sub> 凝集体内のシート構造の減少が A<sub>42</sub> 凝集体の seeding 効果の変化に関与している可能性を推定した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Ikeda Y, Kikuchi M, Noguchi-Shinohara M, Iwasa K, Kameya M, Hirosawa T, Yoshita M, Ono K, Samuraki-Yokohama M, Yamada M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Spontaneous MEG activity of the cerebral cortex during eyes closed and open discriminates Alzheimer's disease from cognitively normal older adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66034-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, Brnabic AJM, Treuer T, Sato M, Kahle-Wroblewski K, Meguro K, Yamada M, Mimura M, Arai H.	4. 巻 74
2. 論文標題 Costs and resource use associated with community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Japan: baseline results from the prospective observational GERAS-J study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 127-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, Yamada M, Mimura M, Nakashima K, Mori T, Takebayashi M, Ohara T, Hata J, Kokubo Y, Uchida K, Taki Y, Kumagai S, Yonemoto K, Yoshida H, Muto K, Momozawa Y, Akiyama M, Kubo M, Ikeda M, Kanba S, Kiyohara Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-020-00903-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, Nagai T, Kobayashi S, Komatsu J, Samuraki-Yokohama M, Iwasa K, Yokoyama K, Nakamura H, Yamada M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73729-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	4. 巻 143
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy related inflammation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neurologica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 450-457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ane.13382	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S.	4. 巻 5
2. 論文標題 Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Science of Food	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41538-021-00084-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 坂井健二、山田正仁	4. 巻 6
2. 論文標題 脳アミロイドアンギオパチー(脳アミロイド血管症)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 21-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases journal	6. 最初と最後の頁 1140-1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2606.181969.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, et al.	4. 巻 93
2. 論文標題 Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e125-e134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K.	4. 巻 168
2. 論文標題 Acquired cerebral amyloid angiopathy: An emerging concept.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Molecular Biology and Translational Science	6. 最初と最後の頁 85-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.pmbts.2019.05.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱口 毅、山田正仁	4. 巻 33
2. 論文標題 アミロイド タンパクの伝播	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱口 毅、山田正仁	4. 巻 22
2. 論文標題 プリオンとプリオン様タンパク質の伝播	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 老年期認知症研究会誌	6. 最初と最後の頁 79-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山田正仁、濱口 毅	4. 巻 108
2. 論文標題 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1979-1984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M.	4. 巻 399
2. 論文標題 Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 3-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.01.051.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada M, Hamaguchi T.	4. 巻 293
2. 論文標題 The sulfation code for propagation of neurodegeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10841-10842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.H118.003970.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中山隆宏、紺野宏記、山田正仁、小野賢二郎	4. 巻 58
2. 論文標題 高速AFMによるタンパク質集合体のダイナミックスの観察	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 86-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.58.086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 濱口 毅、山田正仁	4. 巻 35
2. 論文標題 アルツハイマー病やパーキンソン病もプリオン病か	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 59～66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山田正仁	4. 巻 22
2. 論文標題 医原性Creutzfeldt-Jakob病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroinfection	6. 最初と最後の頁 1～5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yamada M.
2. 発表標題 Transmission of A pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans.
3. 学会等名 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁
2. 発表標題 脳アミロイドアンギオパチーにおける炎症と認知症
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂井健二、山田正仁
2. 発表標題 脳間質液の排出障害と脳アミロイドアンギオパチー
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamaguchi T, Yamada M.
2. 発表標題 Evidence of A $\beta$ propagation in human and animal models.
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 アルツハイマー病(AD)類似の非AD型認知症と認知症防御因子の研究
3. 学会等名 第2回九州大学漢方教育・診療研究会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 認知症は予防できるのか 専門医からみた予防の視点とエビデンスを考える
3. 学会等名 アルツハイマー病研究会第21回特別紙面学術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 アルツハイマー病(AD)類似の非タウオパチー
3. 学会等名 品川認知症対策協議会 第15回品川認知症勉強会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 アミロイド 蛋白質のプリオン様伝播
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田正仁、瀧口 毅
2. 発表標題 ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田正仁
2. 発表標題 アミロイドーシスを予防し治療するための基礎と臨床
3. 学会等名 第30回日本医学会総会2019中部（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M.
2. 発表標題 Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on A $\beta$ deposition in mouse brain.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizusawa H, Hamaguchi T, Yamada M.
2. 発表標題 Iatrogenic A $\beta$ transmission.
3. 学会等名 24th World Congress of Neurology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M.
2. 発表標題 Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood.
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018)（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hamaguchi T, Yamada M
2. 発表標題 Transmission of amyloid protein.
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H
2. 発表標題 Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts.
3. 学会等名 PRION2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hamaguchi T, Yamada M
2. 発表標題 Possible transmission of cerebral $\beta$ -amyloidosis via cadaveric dura mater graft.
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H
2. 発表標題 Possible human-to-human transmission of cerebral $\beta$ -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting.
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 291
3. 書名 Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke	

1. 著者名 山田正仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2020年版	

1. 著者名 山田正仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2002
3. 書名 新臨床内科学 第10版	

1. 著者名 山田正仁	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3672
3. 書名 内科学書 改訂第9版 Vol.6 血液・造血器疾患	

1. 著者名 濱口 毅、山田正仁	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 460
3. 書名 アルツハイマー病 発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医学専攻 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)ホームページ  <a href="http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp">http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	濱口 毅 (Hamaguchi Tsuyoshi) (70452109)	金沢大学・医学系・准教授  (13301)	
研究分担者	坂井 健二 (Sakai Kenji) (00572306)	金沢大学・附属病院・講師  (13301)	
研究分担者	池田 篤平 (Ikeda Tokuhei) (30755773)	金沢大学・医学系・協力研究員  (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中山 隆宏  (Nakayama Takahiro)  (00532821)	金沢大学・ナノ生命科学研究所・准教授    (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	チュービンゲン大学			