

平成22年 4月30日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390098

研究課題名（和文） 遺伝子改変マウスを用いた遺伝性アミロイドーシス予防法の開発

研究課題名（英文） Use of genetically altered mice to develop new preventives against familial amyloidoses.

研究代表者

前田 秀一郎 (MAEDA SHUICHIRO)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授

研究者番号：10117244

研究成果の概要：アルツハイマー病などのアミロイドーシスと呼ばれる疾患は、高齢者における種々の臓器の機能障害の原因となっている。そこで、アミロイドーシスの予防法の開発を促進するため、アミロイドーシスのモデルマウスやアミロイド関連蛋白質の遺伝子を改変させて得たマウスを用いて、アミロイドーシス発症に影響する因子の同定を試みた。この結果、血清蛋白質トランスサイレチンが、モデルマウスの脳血管アミロイドの発症を促進することを、世界で初めて見出した。

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	6,600,000	0	6,600,000
平成19年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
平成20年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	2,400,000	17,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・分子病態学

キーワード：遺伝子改変マウス、アミロイドーシス、血清アミロイドP成分、ポリフェノール、酸化ストレス、トランスサイレチン

1. 研究開始当初の背景

アミロイドーシスとは、 β シート構造をとる特異な線維蛋白質であるアミロイドが全身の臓器、組織の細胞外に沈着し、それに伴って機能障害をきたす疾患群の総称である。アミロイドの主成分は疾患によって異なる線維蛋白質で、現在までに25種以上が報告されている。アルツハイマー病も脳内 $A\beta$ アミロイド沈着を特徴とし、アミロイドーシスは高齢者における種々の臓器の機能障害の原因となっている。今後高齢化社会に於いて、アミロイドーシス患者数は

益々増加すると予想されるが、未だその発症機構の詳細は不明で、安全で確実な治療法は無い。一方種々のアミロイドーシスで沈着する異なるアミロイド線維は、コンゴレッド色素に対する染色性、電顕観察による特徴的細線維構造など共通の特性を備えている。また、血清アミロイドP成分(SAP; APCS 遺伝子で規定される)、プロテオグリカンなど、全てのアミロイドーシスに共通して線維と共に沈着する分子も明らかにされている。以上の事実は、アミロイド線維形成・沈着に共通した分子基盤が存

在することを示唆している。また、アミロイドーシスの発症には、老化、酸化ストレス等の環境因子や他の蛋白質が関与すると考えられている。従って、これら因子を同定できれば、種々のアミロイドーシスの発症を遅らせ、予防することができるであろう。

一方、ワインを適度に飲む人々は、アルツハイマー病に罹患し難いという事実が疫学的に見出されている。またワインの原料であるブドウ中のポリフェノール (PP) が *in vitro* で種々の異なるアミロイド線維形成を阻害することが報告されている。

そこで本研究では、全身諸臓器にアミロイドが沈着するマウス老化アミロイドーシス (R1. P1-*Apoa2*^{-/-}) モデルと脳に局限してアミロイドが沈着するアルツハイマー病のモデルマウスやアミロイド関連蛋白質の遺伝子を改変させて得たマウスを駆使して、酸化ストレス、ブドウ中の PP、及び全てのアミロイド線維形成を促進することが示唆されている SAP が、これらアミロイド沈着にどう影響するかを明確にすることを目的に研究を推進し、アミロイドーシスの新たな予防方法の開発を促進する。

2. 研究の目的

(1) アミロイド沈着へのトランスサイレチン及び血清アミロイド P 成分の関与に関する研究

トランスサイレチン (TTR) は、アルツハイマー病 (AD) の病因となる A β アミロイド線維の形成を、*in vitro* で抑制することが見出されている。また、アメリカ合衆国の Hsiao 博士が作製した、スウェーデンの早期発症型遺伝性 AD の原因となるヒト変異アミロイド前駆体蛋白質 (APP) 遺伝子を運ぶトランスジェニックマウス (Tg2576) では、非トランスジェニックマウスに比べて、脳の海馬における TTR 量の増加が認められ、加齢とともに AD の特徴である、A β 沈着量の増加を認めるが、タウのリン酸化やアポトーシスを認めない。しかし、抗 TTR 抗体を、Tg2576 の海馬に注入すると、A β 沈着量が増加し、タウのリン酸化やアポトーシスが惹起されることが報告されている。以上の実験結果から、TTR は AD における A β アミロイド線維の形成を阻害し、発症を抑制すると考えられるが、*in vivo* での証明はされていない。また、種々のアミロイドーシスで沈着する、異なるアミロイドに共通の微量成分、血清アミロイド P 成分 (Apc_s; SAP) が、A β アミロイドの沈着にどう関与するかも明らかでない。そこで本研究は、Hsiao 博士から供与された Tg2576 マウスと我々が作製した無 TTR マウス及び無 SAP マウスを用いて、遺伝性アルツハイマー病での脳内に局限した A β アミロイドの沈着に

TTR や SAP が、*in vivo* でどう影響するかを明らかにすることを目的とする。さらに、信州大学の樋口京一博士が作製した老化アミロイドーシスモデルマウスである R1. P1-*Apoa2*^{-/-} と無 SAP マウスを用い、全身諸臓器へのアミロイド沈着に Sap が *in vivo* でどう関与するかを解析する。

(2) アミロイドーシスモデルマウスを用いたブドウ種子由来ポリフェノールのアミロイドーシス発症抑制効果の解析

ブドウ由来の PP が酸化ストレスを抑制すること (抗酸化作用) は広く知られているが、その他にも、ワイン・ブドウ由来の種々の PP が、アミロイド形成抑制作用を持つ事が報告されている。さらに、ワインにはブドウ由来の PP が豊富に含まれているが、ワインを適度に摂取する人では AD 発症率が低下するという疫学的な報告もある。しかし、これらの実験は、既に単離されていて容易に手に入る純品の PP を用いて行われている。一方、ブドウ中には、数百~数千種類もの PP があり、未知の分子種も少なくない。そこで、本研究では、アミロイドーシスの中で、脳に局限してアミロイドが沈着する AD、及び脳や骨を除く全身諸臓器にアミロイドが沈着する老化アミロイドーシスを取り上げ、その発症に対するブドウ PP の抑制効果を実験動物で検証することを目的に遂行した。このため、ブドウで最も PP 含有量が多い種子から PP を抽出し、モデルマウスに投与して、その酸化、小胞体ストレス抑制効果とアミロイド沈着抑制効果を *in vivo* で解析した。

3. 研究の方法

(1) 使用マウス

アメリカ合衆国の Hsiao 博士から供与された早期発症型遺伝性アルツハイマー病 (AD) モデルマウスである Tg2576 を用いた。このマウスの脳内では、8~10 ヶ月齢から大脳皮質、海馬に A β アミロイドの沈着が見られ、AD と同様に神経突起の変性、シナプスの減少などが見られる。Tg2576 と我々が確立した無 TTR マウス株、あるいは無 SAP マウス株とを交配させて得た、TTR または SAP 欠損 Tg2576 (Tg2576/TTR^{-/-} または Tg2576/SAP^{-/-}) と対照ヘテロ接合体 Tg2576 (Tg2576/TTR^{+/-} または Tg2576/SAP^{+/-}) とにおける脳内 A β アミロイド沈着の開始時期、程度や A β 量を、月齢を追って比較解析し、A β アミロイドの沈着に TTR や SAP がどう関与するかを解析した。脳内 A β アミロイドの沈着は、ポリクローナル抗 A β 抗体 (Ab9204) を用いて免疫組織化学的に検出した。

また、ブドウ種子 PP のアミロイドーシス

発症抑制効果の解析、及び全身諸臓器へのアミロイド沈着に Sap が *in vivo* でどう関与するかの解析には、老化アミロイドーシスモデルマウスである R1. P1-*Apoa2*^{-/-} を用いた。このマウスでは、血漿高密度リポタンパク (HDL) の一種であるアポリポタンパク質 A-II (apoA-II) が脳や骨を除く全身諸臓器に AApoAII アミロイドとして沈着する。微量の AApoAII アミロイド線維の投与によって、より重篤なアミロイド沈着が惹起される。上記 SAP^{+/-} マウスは、129/Sv//Ev マウス由来の ES 細胞から作製したもので、変異 *Sap* 遺伝子の近傍に 129/Sv//Ev 由来の *Apoa2*^{-/-} 遺伝子をもつ。*Apoa2* 遺伝子には、主に 3 つ (A, B, C) のアレルがあり、異なるアレル間で AApoAII 沈着の程度に差異が認められる。そこで、同じ *Apoa2*^{-/-} をもつ C3H/He と SAP^{+/-} マウスとを交配させて得た、F1 SAP^{+/-} マウスに SAP^{+/-} マウスを交配させ、SAP^{+/-}/*Apoa2*^{-/-} マウスと対照 SAP^{+/-}/*Apoa2*^{-/-} マウスを得て、実験に使用した。2~3 ヶ月齢のこれらマウスに 1 µg の AApoAII を尾静脈から注入した後、11 ヶ月齢時または 16~17 ヶ月齢時に解剖し、諸臓器の AApoAII の沈着程度を比較解析した。

(2) マウスの飼育・管理

マウスは、山梨大学総合分析実験センター動物実験施設で飼育した。明期と暗期のサイクルは 12 : 12 (6~18 時が明期) とした。室内の温度は、22±2°C である。食餌と飲水は、マウスが自由に摂取できるようにした。週に 1 回、食餌、飲水を交換し、2 週間に 1 回飼育ケージの交換を行った。尚、動物実験は、動物実験専門委員会の承認を得て行った。

(3) マウスへの TCDD、GSE 及び AApoAII アミロイド線維の投与

ダイオキシン (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin; TCDD)、マスカット・ベリー A (MBA) 種子ポリフェノール (GSE : grape seed extract) は、胃ゾンデを用いてマウスに強制経口投与した。マウスに投与する GSE には、MBA の酢酸エチル画分を用いた。GSE は、生理食塩水に懸濁した後、超音波で塊を処理した。TCDD はコーン油に溶解した。AApoAII アミロイド線維の投与は、尾静脈より行った。

(4) 投与量及び投与期間

① 投与量決定実験

ヒト *APP* 遺伝子を持たない対照 Tg2576 に TCDD 5 µg/kg-体重を 3 日連続で投与した後、TCDD 3 回目の投与の翌日を実験開始 1 日目とし、その日から GSE 25 mg/kg-体重 (3 日に 1 回)、または 50 mg/kg-体重 (2 日に 1 回) を 1

ヶ月間強制経口投与した。対照群には、生理食塩水を 10 µL/g-体重、強制経口投与した。マウスは、各群 5 匹ずつ用いた。

② Tg2576

8 ヶ月齢の Tg2576 マウスに GSE 40 mg/kg-体重を 2 日に 1 回、14 ヶ月齢まで 6 ヶ月間強制経口投与した。対照群には生理食塩水を 10 µL/g-体重、強制経口投与した。マウスは、生理食塩水投与群 5 匹、GSE 投与群 5 匹を用いた。

③ R1. P1-*Apoa2*^{-/-}

2~8 ヶ月齢の R1. P1-*Apoa2*^{-/-} に 1 µg の AApoAII アミロイド線維を投与した後、GSE 40 mg/kg-体重を、2 日に 1 回、または、TCDD 5 µg/kg-体重を 2 週間に 1 回、3 日連続で、2 ヶ月間、または 5 ヶ月間、強制経口投与した。対照群には 10 µL/g-体重の生理食塩水を強制経口投与した。マウスは、2 ヶ月間投与では、生理食塩水投与群 5 匹、GSE 投与群 7 匹、TCDD 投与群 5 匹を用いた。また、5 ヶ月間投与では、生理食塩水投与群 4 匹、GSE 投与群 6 匹、TCDD 投与群 5 匹を用いた。

(5) 尿中 8-OHdG (8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン) 量測定

1 日尿は、夏目製作所製のマウス用メタボリックケージにて採取した。8-OHdG 測定には、日本老化制御研究所製の New 8-OHdG Check を用いた。

(6) 過酸化脂質量測定

血漿は腹部大静脈から 23 G の注射針でヘパリン採血を行った後、遠心分離 (10000 rpm、10 分、4°C) を行い、上清を採取した。測定にはチオバルビツール酸反応法を用いた。

(7) 肝臓中 GRP78 (78kDa glucose-regulated protein)、HO-1 (heme oxygenase 1)、CYP1A1 (cytochrome P450 family 1 subfamily A polypeptide 1) mRNA 量測定

肝臓から RNA を抽出した。その後、リアルタイム PCR 法により mRNA 量を解析した。対照ハウスキーピング遺伝子には *Cyclophilin A* を用いた。

(8) 免疫染色と画像解析

脳内の Aβ アミロイド沈着程度の解析には、抗 Aβ 抗体で染色されたマウス脳切片を AxioCam (Carl Zeiss) でデジタル化し、Image-Pro Plus Ver4.5 (Planetron) を用いて染色陽性部位 (アミロイド斑+血管アミロイド) の面積と大脳皮質全体の面積の比を計測した。計測はマウスあたり 4 切片で行った。

また、脳内 A β 42 および A β 40 量を、抗 A β 抗体 (BNT77、BA-27 と BC-05) と ELISA 法を用いて測定した。

舌、肝臓、脾臓、胃、小腸、心臓、皮膚の AApoAII アミロイド沈着程度は、組織をコンゴレッド染色後、偏光顕微鏡で観察し、全臓器のアミロイド沈着程度の平均を、0~4 段階の Amyloid Index で表して比較した。同時に抗 ApoAII 抗体による免疫組織化学的検査を行い、ImagePro[®] PLUS を用いて比較した。

(9) 統計分析

オーエムエス社製の Statcel2 を用いた。酸化、小胞体ストレス程度、アミロイド沈着程度の比較解析には t 検定を用いた。生存率の比較解析にはロングラン検定を用いた。また、スミノルフの棄却検定法を用いて異常値分析を行った。有意水準 5%以下の差異を統計的に有意とした。

4. 研究成果

(1) AD発症へのTTRの関与の解析

まず、16~20カ月齢の Tg2576/TTR^{-/-} と Tg2576/TTR^{+/-}における脳内APP量を、APPのC末端を認識する抗体、Saekoを用いたwestern blot法で比較解析した。この結果、両者に有意な差異を認めなかった。

次に、7~20カ月齢の Tg2576/TTR^{-/-}42 匹と対照 Tg2576/TTR^{+/-}42 匹における脳内全 A β アミロイド沈着程度を、抗 A β 抗体を用いて免疫組織化学的に解析した。この結果、Tg2576/TTR^{-/-}マウス、対照 Tg2576/TTR^{+/-}マウスともに12ヶ月齢から A β 沈着を認め、全 A β 沈着量は、月齢とともに増加したが、17ヶ月齢までは、その程度に両者で差異を認めなかった。しかし、18~20ヶ月齢の高齢 Tg2576/TTR^{-/-}マウスでは、同月齢の Tg2576/TTR^{+/-}マウスに比べて、より多量の A β 沈着を認めた。また、アミロイドアンギオパチーの程度も18~20ヶ月齢の Tg2576/TTR^{-/-}マウスでは、同月齢の Tg2576/TTR^{+/-}マウスに比べて、有意に高かった ($P < 0.05$)。さらに抗 A β 抗体 (BNT77、BA-27 と BC-05) と ELISA 法を用いて、13~20カ月齢の Tg2576/TTR^{-/-}19 匹と Tg2576/TTR^{+/-}19 匹の脳における A β 42 および A β 40 量を比較解析した。この結果、13~17ヶ月齢までは、両者に差異を認めなかった。しかし、18~20ヶ月齢の高齢 Tg2576/TTR^{-/-}マウスでは、同月齢の Tg2576/TTR^{+/-}マウスに比べて、より多量の A β 40 を認めた。この結果は、上記の免疫組織化学的解析結果と良く一致している。

また、Tg2576/TTR^{-/-}と Tg2576/TTR^{+/-}とも

に海馬におけるタウのリン酸化やアポトーシスを認めなかった。

本実験結果は、TTR が、*in vivo*では、脳内 A β 沈着を抑制するのでは無く、むしろにアミロイドアンギオパチーの発症を促進することを、世界で初めて示したものである。

(2) AD発症へのSAPの関与の解析

SAP^{-/-}/Tg2576 と対照 SAP^{+/-}/Tg2576 における脳内ヒト変異アミロイド前駆体蛋白質 (APP) 量を western blot 法を用いて比較したところ違いを認めなかった。そこで、8~25ヶ月齢の Tg2576/SAP^{-/-} 38 匹と Tg2576/SAP^{+/-} 38 匹における脳内全 A β アミロイド、老人斑、及びアミロイドアンギオパチーの沈着開始時期や程度を比較解析した。この結果、両者の A β アミロイド沈着程度に差異を認めなかった。また、ELISA 法を用いて、18~25ヶ月齢の Tg2576/SAP^{-/-} 9 匹と Tg2576/SAP^{+/-} 9 匹の脳内 A β 40 および A β 42 量を比較解析したが、両者に有意な差異を認めなかった。一方、Tg2576/SAP^{+/-} 脳内に沈着した A β アミロイドは、ヒト AD 脳内のものと異なり、抗 Sap 抗体と反応しなかった。

Sap の有無によって、A β アミロイドの沈着時期や程度に差異を認めなかったが、抗 Sap 抗体を用いた免疫染色の結果は、Tg2576 では、血液脳関門により Sap の脳実質への移行が阻害されていることを示唆する。従って今後、ヒト AD と同様に Sap が脳内 A β アミロイドに結合するモデル動物を用いて、A \cdot アミロイド沈着に Sap がどう関与するかを解析する必要がある。

(3) 全身性アミロイドーシス発症へのSAPの関与の解析

SAP^{-/-}/Apoa2⁰ マウスと対照

SAP^{+/-}/Apoa2⁰ マウスにおける、AApoAII 前駆体である血清アポリポ蛋白質 AII

(ApoAII) 量を western blot 法を用いて比較したところ違いを認めなかった。そこで、2~3ヶ月齢のこれらマウスの尾静脈に 50 μ g の AApoA II 線維を注入し、11ヶ月齢の SAP^{-/-}/Apoa2⁰ マウス 11 匹と対照 SAP^{+/-}/Apoa2⁰ マウス 9 匹、及び、16~17ヶ月齢の SAP^{-/-}/Apoa2⁰ マウス 17 匹と対照 SAP^{+/-}/Apoa2⁰ マウス 13 匹の種々の臓器(脾、心、肝、舌、胃、腸、皮膚)中の AApoAII 沈着程度を、コンゴレッド染色及び抗 ApoAII 抗体による免疫組織化学的検査により比較解析した。この結果、両マウス群で差異を認めなかった。

本実験では、あらかじめ AApoA II アミロイド線維核を投与している。従って、Sap は、AApoA II アミロイド線維形成過程にお

ける伸張反応を促進しないことが示された。線維核形成への Sap の関与を検討するため、今後、線維核を投与しない実験系での解析が必要である。

(4) GSE の抗酸化活性

GSE の抗酸化活性の指標として DPPH ラジカル捕捉活性を測定し、各画分の DPPH ラジカル捕捉活性 (IC_{50}) を比較した。この結果、両品種とも酢酸エチル画分の活性が他の画分に比べて高く、また、純品のトロロックス、L-アスコルビン酸よりも高いことが分かったので、この画分を実験に用いた。

(5) GSE の酸化、小胞体ストレス抑制効果

本実験は、2 回に分けて行った。実験 1 では、GSE 25 mg/kg-体重を 3 日に 1 回、1 ヶ月間強制経口投与した。実験 2 では、50 mg/kg-体重を 2 日に 1 回、1 ヶ月間強制経口投与した。

①実験 1

尿中 8-OHdG 量は、GSE 25 mg/kg-体重投与によって、減少傾向が認められた ($P < 0.1$)。

②実験 2

尿中 8-OHdG 量、血清中過酸化脂質量は、GSE 50 mg/kg-体重投与によって、減少傾向が認められた ($P < 0.1$)。さらに、GRP78 mRNA 量については GSE 投与によって、統計的に有意に減少した ($P < 0.05$)。

(6) アミロイドーシスモデルマウスを用いた、GSE のアミロイドーシス発症抑制効果の解析

①Tg2576 を用いた、GSE の AD 発症抑制効果の解析

酸化、小胞体ストレス抑制効果

GSE 投与によって、尿中 8-OHdG 量に有意な変化は認められなかった。血漿中過酸化脂質量は、GSE 投与によって、減少傾向が認められた ($P < 0.1$)。肝臓中 HO-1、GRP78 mRNA 量は、GSE 投与によって、統計的に有意に減少した ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。以上の結果は、GSE がマウスの酸化、小胞体ストレスを抑制する事を示す。

脳内 A β アミロイド沈着程度

大脳皮質中 Amyloid plaque 程度、血管周辺の沈着である大脳皮質中アミロイドアンギオパチーの程度、海馬中の A β アミロイド沈着程度のいずれも未だ低く、GSE 投与によって、減少傾向を認めたが、統計的に有意な差異は認めなかった。14 ヶ月齢の Tg2576 脳内の A β アミロイド沈着程度は、未だ低く、GSE 投与で減少していたが、統計的に有意な差異は認められなかった。一方、GSE 投与によって有意に酸化、小胞体ストレスが抑制される事が見出された。Tg2576 へのクルクミン

や赤ワインの投与により、脳内 A β アミロイド沈着程度が減少するという報告や、ブドウ種子にも多く含まれているフラボノイド型のポリフェノールが血液脳関門を通過するという報告がある。このため、もう少し長期間、すなわち、十分に脳内に A β アミロイドが沈着する月齢まで、GSE を継続して投与することが必要と考えられる。

②R1.P1-*Apoa2*^{-/-}を用いた、GSE の全身性老化アミロイドーシス発症抑制効果の解析

酸化、小胞体ストレス抑制・惹起効果

5 ヶ月間の GSE 投与により、8-OHdG 量に減少傾向を認めた ($P < 0.1$)。一方、HO-1、GRP78 mRNA 量は、対照群に比べ、統計的に有意に減少した ($P < 0.05$)。TCDD 投与群では、過酸化脂質量及び HO-1 mRNA 量が、統計的に有意に増加していた ($P < 0.05$)。

全身 AApoAII アミロイド沈着程度

老化アミロイドーシスモデルマウスである R1.P1-*Apoa2*^{-/-} は AApoAII アミロイド線維 (アミロイド核) の投与により、AApoAII アミロイド伸張反応が促進され、全身臓器に沈着する。そこで、マウスに AApoAII アミロイド線維を静注した後に、GSE、または TCDD を 2 ヶ月間、または、5 ヶ月間投与し、その効果を解析した。全身 (舌、肝臓、脾臓、胃、小腸、心臓、皮膚) の AApoAII アミロイド沈着程度については、先ず、2 ヶ月間投与後解析した所、生理食塩水投与群と比較して、GSE 投与群、TCDD 投与群共に統計的に有意な差異を認めなかったため、投与を 5 ヶ月間まで継続した。しかし、5 ヶ月間投与したマウスにおいても、生理食塩水投与群と比較して、GSE 投与群、TCDD 投与群共に統計的に有意な差異を認めなかった。GSE、または TCDD 投与による生体への酸化、小胞体ストレス抑制または惹起効果を認めたことから、*in vivo* では、アミロイド線維の伸長に、酸化、小胞体ストレスは関与しない事、GSE、TCDD は、R1.P1-*Apoa2*^{-/-} での AApoAII アミロイド沈着程度に影響しない事が示唆された。一方、本実験系では、AApoAII アミロイド線維核を投与して、アミロイド線維の伸張反応を促進した。そこで今後は、アミロイド線維核を投与しない実験系で、アミロイド線維核形成に対する GSE、TCDD の影響を検討したい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1) Terazaki H, Ando Y, Fernandes R, Yamamura K, Maeda S, Saraiva M: Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting

deposition by immunization with a Y78F TTR mutant. *Lab Invest* 86: 2006, 23-31 (査読有) .

- 2) 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 Pathology* 19: 2009, 48-57 (査読有) .

[学会発表] (計2件)

- 1) 川上佳紀、竹本恵子、久本雅嗣、奥田徹、樋口京一、前田秀一郎: ブドウ種子由来ポリフェノールのアミロイドーシス発症抑制効果の解析。第30回日本分子生物学会年会、横浜、2007.12.
- 2) 竹本恵子、盧山、HENNY WATI、瓦林毅、松原悦朗、東海林幹夫、樋口京一、前田秀一郎: アミロイドーシス発症への血清アミロイドP成分の関与に関する研究、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年会、神戸、2008.12.9~12.

[図書] (計2件)

- 1) 前田秀一郎: 遺伝性アミロイドーシス (6頁)。「図説 分子病態学 4版」一瀬白帝、鈴木宏治編著、中外医学社、2008.
- 2) Ito S, Maeda S: Mouse models of transthyretin amyloidosis. *Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure and Biological Functions*, Springer: Richardson S J & Cody V eds. 2009, pp. 261-280.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 秀一郎 (MAEDA SHUICHIRO)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号: 10117244

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

樋口 京一 (HIGUCHI KEIICHI)
信州大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 20173156
高柳 勉 (TAKAYANAGI TSUTOMU)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部

研究者番号: 00252007

奥田 徹 (OKUDA TORU)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・
准教授

研究者番号: 10252008