

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390017

研究課題名(和文) 孤発性アルツハイマー病の発症分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism of sporadic Alzheimer's disease onset

研究代表者

鈴木 利治 (Suzuki, Toshiharu)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80179233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病の発症原因因子はアミロイド(A $\beta$ )オリゴマーである。多様とされる孤発性アルツハイマー病の発症原因として、どのような機能失調がA $\beta$ の産生変化を引き起こすのか解明した。まず、A $\beta$ 前駆体APPの神経軸索輸送の破綻がA $\beta$ の生成変化を引き起こすことが知られているため、この輸送制御機構の解明を行った。APPがJIP1bを介してキネシンモーターに接続する仕組みを解明した。次に、原因遺伝子の変異に依存しないセクレターゼの切断変化を患者で見いだしていたので、その仕組みを細胞を用いて解析した。発症に重要な役割を果たすA $\beta$ 産生の量的・質的变化を引き起こす原因が多様であることを実験的に示した。

研究成果の概要(英文)：Amyloid beta (A $\beta$ ) oligomer is a major causative factor of Alzheimer's disease (AD). Compared to familialAD (FAD), it remains unclear how neurotoxic A $\beta$  species is generated and/or what mechanism can increase the generation of A $\beta$  in sporadic AD (SAD). To reveal this, first I focused on the axonal transport of APP, which is a precursor protein of A $\beta$  and functions as kinesin-1 cargo, because disturbed anterograde transport of APP alters A $\beta$  generation. We revealed how APP connect with kinesin-1 motor mediated by JIP1b. Second I analyzed gamma-secretase malfunction in SAD patient. In FAD who carry mutations of causative gene, gamma-cleavage are altered. We found altered gamma-cleaved peptide in SAD patients, in other words, A $\beta$  fragment in CSF are altered in SAD. These analyses support an idea that SAD is generated by several causes to induce a quantitative and/or qualitative change of A $\beta$  production, and results are useful to develop the tailor-made therapies.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：アルツハイマー病 APP 老化 認知症

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えている我が国では、認知症患者数が増加し、その対策が社会的な課題となっている。認知症患者数は460万人と言われ、その最大疾患であるアルツハイマー病は患者数の60-70%を占める。1990年代に家族性アルツハイマー病患者の分子遺伝学的な解析から原因遺伝子としてAPPとプレセニリン(PS1, PS2)が同定された。プレセニリンの発症性変異は、凝集性の高いAβの産生を亢進し、後にAPPからAβを生成する酵素γセクレターゼの触媒ユニットである事が明らかになった。家族性アルツハイマー病の解析から明らかになってきたことは、APP遺伝子の変異はAβの量的増加および質的变化(凝集性の高いAβ分子種の産生比率の増加)をもたらす事であり、PS遺伝子の変異は、主に質的变化をもたらす事である。しかしながら、アルツハイマー病患者の95%は、原因遺伝子に変異を持たない孤発性であり、孤発性アルツハイマー病患者がどのような経過でAβ生成の量的・質的变化を起こしているのかは明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

APPはI型の膜タンパク質であり、小胞体に移行後、膜小胞での細胞内輸送を受け、細胞膜に達する。一部のAPPは、アミロイド生成的な代謝を受け、生成したAβが神経細胞内もしくは、分泌後の細胞外でオリゴマーを形成し、毒性を示すと理解されている。APPの細胞質領域は、APPの輸送と代謝を制御する(reviewed in *J. Biol. Chem.* [2008] 283, 29633)し、ここに結合するタンパク質の1つがJIP1である。そこで、研究目的として、(1)原因遺伝子の変異に依存しないAβの量的変化をもたらす仕組みをJIP1bを中心に解析した。JIP1bはAPPとkinesin-1モーターを接続するアダプター分子として機能する。

これまで、JIP1bを介したkinesin-1によるAPP輸送が停滞すると神経機能障害と共にAβの生成が亢進することを示してきた(*EMBO J.* [2007] 26, 14759)。アルツハイマー病患者の脳では、軸索変性の病理が認められることから、老化に伴うAPP軸索輸送の失調がAβの生成増をもたらす可能性が考えられた。APPとkinesin-1の結合は、APP-JIP1間および、JIP1-KLC(kinesin light chain)間で制御されると考えられ、結合制御機構に解明に取り組んだ。

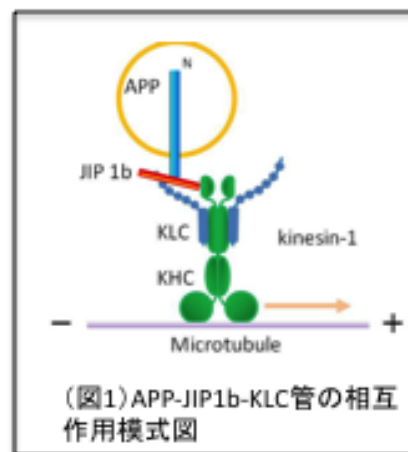
次に、(2)PSに変異がなくてもAβ生成に質的变化が生じる可能性を孤発性アルツハイマー病の発症機構に1つとして解析した。Aβは凝集性に富むため、γセクレターゼによる切断変化が起こったAβ分子種の変化を正確に捉えにくい。そこで、APPと相同相似の切断を受け、アルツハイマー病患者で切断変化が認められるアルカデイン(Alc)から生成するp3-Alcの切断変化を起こす要因を探

索することとした(*J. Biol. Chem.* [2003] 278, 49448; *J. Biol. Chem.* [2009] 284, 36024; *Ann. Neurol.* [2011] 69, 1026)。

3. 研究の方法

(1) APPとJIP1bおよびJIP1bとKLCの相互作用解析。

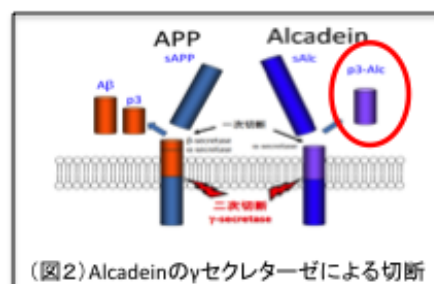
APPとJIP1bおよびJIP1bとKLCの相互作用制御にこれらタンパク質のリン酸化が関与している可能性を解析した(図1)。(a)細胞にAPP, JIP1b, KLCをそれぞれ発現させ、細胞内リン酸化状態を人為的に亢進させた。この細胞抽出液を混合し、タンパク質を抗体で回収し、結合タンパク質の変化を解析する。(b)細胞内リン酸化状態の変化により結合が変化したタンパク質に関して、リン酸化サイトの同定をLC-MS/MSで行う。(c)想定リン酸化サイトに変異を導入し、結合が変化するかを解析する。(d)結合制御に関わるリン酸化が、脳で起こっている事を実証する目的でリン酸化特異抗体を作成する。(e)APP, JIP1b, KLCのリン酸化がAPP小胞輸送に変化を与えることを解析するシステムを開発する。



(図1) APP-JIP1b-KLC管の相互作用模式図

(2) PS遺伝子変異に依存しない膜タンパク質のγ切断変化の解析。

Alcは一次切断の後にγセクレターゼによる二次切断を受ける。このとき生成する非凝集性ペプチドp3-Alcを解析することで、γ切断の変化を捉えることが出来る(図2)。(a) Alcのγ切断様式が明らかになっていないため、まず、3種類のAlc(Alcα, Alcβ, Alcγ)



(図2) Alcαのγセクレターゼによる切断

の切断様式を決定する。(b)次にPSに変異が無くともγ切断が変化する細胞環境変化を探り、その変化がAβ生成に影響するかどうかを検証する。

#### 4. 研究成果

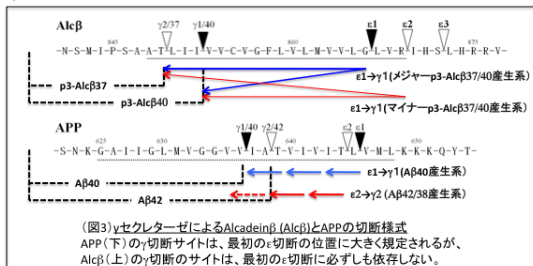
(1) APP と JIP1b および JIP1b と KLC の相互作用解析。

KLC1 のリン酸化状態を亢進したときに JIP1b との結合が低下し、リン酸化を減弱したときには結合が回復した。JIP1b のリン酸化状態を亢進したときは、この現象は認められない。また、APP と JIP1b の結合には、双方のリン酸化は影響を与えなかった。このことから、APP と kinesin-1 の結合は、JIP1b と KLC の相互作用によって制御されていることが明らかになった。KLC1 における Ser, Thr, Tyr 残基は 71 あり、このうち JIP1b との結合に影響を示すサイトを LC-MS/MS および Ala へのアミノ酸置換により同定・実証した (論文準備中)。In vivo におけるリン酸化を確認する抗体を作成中である。

KLC のリン酸化が APP の小胞輸送に及ぼす影響を詳細に解析する目的で、小胞輸送の定性を解析する手法を開発した (*Traffic* [2014] 15, 1)。これまで困難であった小胞輸送の質的变化 (輸送距離、方向性等) を簡便に解析できる。A $\beta$  の生成変化に KLC が関与している共同研究成果 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [2014] 111, 2638) も報告され、孤発性アルツハイマー病の発症原因の一つとして APP と kinesin-1 の接続変化が考えられた。

(2) PS 遺伝子変異に依存しない膜タンパク質の  $\gamma$  切断変化の解析。

APP は、 $\alpha$  および  $\beta$  セクレターゼによる一次切断後、 $\gamma$  セクレターゼによる膜内二次切断を受ける。この膜内での切断は細胞質側に近い  $\epsilon$  サイトで切断された後、3-4 残基づつ切断を受け、最終的に  $\gamma$  サイトが決定される。一般的に APP では、最初の  $\epsilon$  サイトの位置が  $\gamma$  サイトを決めると理解されてきた (図 3 下)。



しかしながら、Alc ではどのような様式で  $\gamma$  切断が起こるのかは明らかではなかった。そこで、3 種類の Alc に関して  $\gamma$  セクレターゼによる切断様式を解明した (*PLoS ONE* [2013] 8, e62431)。図 3 に Alc  $\beta$  の例を APP と比較して示すが、Alc では最初の  $\epsilon$  切断の決定は必ずしも  $\gamma$  切断の位置を決定しないことが明らかになった。これは、我々が家族性 PS 遺伝子変異で、APP と Alc の感受性が異なることを示した論文 (*J. Biol. Chem.* [2009] 284, 36024) と一致する。次に PS 遺伝子変異に依存しない  $\gamma$  切断が生じる細胞条件を探索した。その結果、膜脂質含量の変

化が Alc や APP の  $\gamma$  切断を変化させることを明らかにした (論文、投稿準備中)。また、その感受性は 3 種類の Alc および APP で異なっていた。これらの結果は、孤発性アルツハイマー病でも  $\gamma$  切断の変化が起こりうることを実験的に実証したものであり、患者脳脊髄液中の p3-Alc から  $\gamma$  切断の変化を報告した我々の以前の報告 (*Ann. Neurol.* [2011] 69, 1026) と一致する。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件) 全て査読有

1. Waragai M., Hata S., Suzuki T., Ishi R., Fujii C., Tokuda T., Arai H., Ohru T., Higuchi S., Yoshida M., Igarashi K., Moriya M., Iwai N. and Uemura K. (2014) Utility of SPM8 plus DARTEL (VSRAD) combined with magnetic resonance spectroscopy as adjunct techniques for screening and predicting dementia due to Alzheimer's disease in clinical practice. *J. Alzheimers Dis.* in press.

2. Tajés, M., Eraso-Pichot, A., Rubio-Moscardo, F., Guivernau, B., Ramos-Fernandez, E., Bosch-Morato, M., Guix, F. X., Clarimon, J., Miscione, G. P., Boada, M., Gil-Gomez, G., Suzuki T., Molina, H., Villa-Freixa, J., Vicente, R. and Munoz, F. J. (2014) Methylglyoxal produced by amyloid  $\beta$ -peptide-induced nitrotyrosination of triosephosphate isomerase triggers neuronal death in Alzheimer disease. *J. Alzheimers Dis.* 41, 273-288.

3. Moriguchi, T., Hayashi, N., Yokokoji, M., Akatsu, H., Silverman, M.A., Kimura, N., Saito, Y., Suzuki T., Yanagida, K., Tanaka, T., Kazui, H., Kudo, T., Kodama, T.S., Sato, M., Hashimoto, R., Tagami, S., Okochi, M., Ytoh, N., Nishitomi, K., Takamura, H., Katayama, T., Hashizumi, Y., Kimura, R., Kamino, K., Takeda, M. (2014) Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as amyloid beta accumulation modifier. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA.* 111, 2638-2643.  
doi: 10.1073/pnas.1307345111

4. Omori C, Kaneko M, Nakajima E, Akatsu H, Waragai M, Maeda M, Moroshima-Kawashima M, Saito Y, Nakaya T, Taru H, Yamamoto T, Asada T, Hata S, Suzuki T. for J-ADNI. (2014) Increased levels of plasma p3-Alc $\alpha$ 35, a major fragment of Alcadin $\alpha$  by  $\gamma$ -secretase cleavage, in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 39, 861-870.  
Doi: 10.3233/JAD-131610

5. Chiba, K., Shimada, Y., Kinjo, M., Suzuki T., Uchida, S. (2014) Simple and direct assembly of kymographs from movies with Kymomaker. *Traffic* 15, 1-11.  
Doi: 10.1111/tra.12127

6. Hoshino, T., Suzuki, K., Matsushima, T., Yamakawa, N., Suzuki T. and Mizushima, T. (2013) Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by geranyleranylacetone in mice. *PLoS One* 8, e76306  
doi:10.1371/journal.pone.0076306

7. Piao, Y., Kimura, A., Urano, S., Saito, Y., Taru, H., Yamamoto, T., Hata, S. and Suzuki T. (2013)

- Mechanism of intramembrane cleavage of Alcadeins by  $\gamma$ -secretase *PLoS One* 8, e62431 doi:10.1371/journal.pone.0062431
8. Saito Y., Inoue T., Zhu G., Kimuea, N., Okada M., Nishimura M., Kimura N., Murayama S., Kaneko, S., Shigemoto R., Imoto K. and Suzuki T. (2012) Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide Gated Channels: a potential molecular link between epileptic seizures and A $\beta$  generation in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurodegener.* 7:50 doi: 10.1186/1750-1326-7-50.
9. Maruta, C., Saito Y., Hata, S., Gotoh, N., Suzuki, T., Yamamoto, T. (2012) Constitutive cleavage of the single-pass transmembrane protein Alcadein $\alpha$  prevents aberrant peripheral retention of kinesin-1. *PLoS One* 7, e43058 doi: 10.1371/journal.pone.0043058.
10. Nishimura, M., Nakamura, S., Kimura, N., Liu, L., Suzuki, T. and Tooyama, I. (2012) Age-related modulation of  $\gamma$ -secretase activity in non-human primate brains. *J. Neurochem.* 123, 21-28. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07884.x.
11. Matsushima, T., Saito, Y., Elliott, J. E., Iijima-Ando, K., Nishimura, M., Kimura, N., Hata, S., Yamamoto, T., Nakaya, T. and Suzuki, T. (2012) Membrane-microdomain localization of amyloid  $\beta$ -precursor protein (APP) C-terminal fragments is regulated by phosphorylation of cytoplasmic Thr668 residue. *J. Biol. Chem.* 287, 19715-19724 doi: 10.1074/jbc.M111.334847.
12. Hata, S., Taniguchi, M., Piao, Y., Ikeuchi, T., Fagan, A. M., Holzman, D. M., Bateman, R., Hamid R. Sohrabi, Ralph N Martins, Gandy, S., Urakami, K., Suzuki, T. for J-ADNI (2012) Multiple  $\gamma$ -secretase product peptides are coordinately increased in concentration in the CSF of a subpopulation of sporadic Alzheimer's disease subjects. *Mol. Neurodegener.* 7:16. Doi:10.1186/1750-1326-7-16
13. Kamogawa, K., Kohara, K., Tabara, Y., Takita, R., Miki, T., Konno, T., Hata, S., and Suzuki, T. (2012) Utility of plasma levels of soluble p3-Alcadein $\alpha$  as a biomarker for sporadic Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 31, 421-428. doi: 10.3233/JAD-2012-120601.
14. Kawano, T., Araseki, M., Araki, Y., Kinjo, M., Yamamoto, T. and Suzuki, T. (2012) A small peptide sequence is sufficient for initiating kinesin-1 activation through part of TPR region of KLC1. *Traffic* 13, 834-848. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01350.x.
15. Dumanis, S., Chamberlain, K. A., Sohn, Y.J., Lee, Y. J., Guenette, S. Y., Suzuki, T., Mathews, P. W., Pak, D. T. S., Rebexk, G. W., Suh, Y-h., Park, H-S., Hoe, H-S. (2012) FE65 as a link between VLDLR and APP to regulate their trafficking and processing. *Mol. Neurodegen er.* 7:9. doi: 10.1186/1750-1326-7-9.
16. Hoshino, T., Namba, T., Takehara, M., Murao, N., Matsushima, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Suzuki, T. and Mizushima, T. (2012) Improvement of cognitive function in Alzheimer's disease model mice by genetic and pharmacological inhibition of the EP4 receptor. *J. Neurochem.* 120, 795-805. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07567.x.
17. Konno, T., Hata, S., Hamada, Y., Horikoshi, Y., Nakaya, T., Saito, Y., Yamamoto, T., Yamamoto, T., Maeda, M., Sam Gandy., Akatsu, H., Suzuki, T. for J-ADNI (2011) Coordinate increase of  $\gamma$ -secretase reaction products in the plasma of some female Japanese sporadic Alzheimer's disease patients: quantitative analysis with a new ELISA system. *Mol. Neurodegener.* 6:76. doi: 10.1186/1750-1326-6-76.
18. Cui, H., Hung, A. C., Klaver, D. W., Suzuki, T., Freeman, C., Narkowicz, C., Jacobson, G. and Small, D. H. (2011) Effects of heparin and enoxaparin on APP processing and A $\beta$  production in primary cortical neurons from Tg2576 mouse. *PLoS One* 6, e23007. doi: 10.1371/journal.pone.0023007.
19. Saito, Y., Akiyama, M., Araki, Y., Sumioka, A., Shiono, M., Taru, H., Nakaya, T., Yamamoto, T. and Suzuki, T. (2011) Intracellular trafficking of amyloid  $\beta$ -protein precursor (APP) regulated by novel function of X11-like. *PLoS ONE* 6, e22108. doi: 10.1371/journal.pone.0022108.
20. Cheung, K. L., Ko, JMY, Lung H-L., Chang K-W., Stanbridge, E. J., Zabarovsky, E. R., Tokino, T., Kashima, L., Suzuki, T., Kwong, D L-w., Chua, D., Tsao, S. W., Lung, M. L. (2011) Cystein-rich intestinal protein 2 (CRIP2) acts as a repressor of NFkB-mediated pro-angiogenic cytokins transcription to suppress tumorigenesis and angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 8390-8395 doi: 10.1073/pnas.1101747108.
21. Hata, S., Fujishige, S., Araki, Y., Taniguchi, M., Urakami, K., Peskind E., Akatsu, H., Araseki, M., Yamamoto, K., Martins, N. R., Maeda, M., Nishimura, M., Levey, A., Chung, K. A., Montine, T., Leverenz, J., Fagan, A., Goate, A., Bateman, R., Holtzman, D. M., Yamamoto, T., Nakaya, T., Gandy, S. and Suzuki, T. (2011) Alternative  $\gamma$ -secretase processing of  $\gamma$ -secretase substrates in common forms of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Evidence for  $\gamma$ -secretase dysfunction. *Ann. Neurol.* 69, 1026-1031. doi: 10.1002/ana.22343.
22. Hoshino, T., Murao, N., Namba, T., Takehara, M., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Matsushima, T., Suzuki, T., and Mizushima, T. (2011) Suppression of Alzheimer's disease-related phenotype by expression of heat shock protein 70 in mice. *J. Neurosci.* 31, 5225-5234. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5478-10.2011.
- [学会発表] (計 28 件)
1. Shiraki, Y., Chiba, K., Hata, S., Suzuki, T. Phosphorylation of APP is not involved in the regulation of APP anterograde transport by kinesin-1. Society for Neuroscience annual meeting, Neuroscience 2013 November 9-13, San Diego Convention Center, San Diego, USA
2. Motodate, R., Saito, Y., Suzuki, T. Predominance of neural X11L/Mint2 in the regulation of APP trafficking and metabolism among X11/Mint family proteins. Society for Neuroscience annual meeting, Neuroscience 2013 November 9-13, San Diego Convention Center, San Diego, USA
3. Hata, S., Konno, T., Urakami, K., Ikeuchi, T., Akatsu, H., Suzuki, T. p3-Alc peptide in the CSF and plasma of sporadic Alzheimer's disease patients. Society for Neuroscience annual meeting, Neuroscience 2013 November

9-13, San Diego Convention Center, San Diego, USA

4. Sobu, U., Takei, N., Hata, S., Suzuki, T. Expression of novel function of Alcadin intracellular domain. Society for Neuroscience annual meeting, Neuroscience November 9-13, San Diego Convention Center, San Diego, USA

5. Suzuki, T., Matsushima, T., Chiba, K., Saito, Y., Taru, H., Hata, S. Neuron-specific phosphorylation of APP: The roles in APP metabolism and function. In the session of Basic Science: Cell Biology. Alzheimer's Association International Conference 2013 (AAIC2013) (July 13-18 2013, Boston Convention and Exhibition Center, Boston MA, USA)

6. Hata, S., Omori, C., Kaneko, M., Waragai, M., Urakami, K., Taniguchi, M., Ikeuchi, T., Akatsu H., Suzuki, T. Quantitative alteration of p3-Alc peptides in CSF of people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013 (AAIC2013) (July 13-18 2013, Boston Convention and Exhibition Center, Boston MA, USA)

7. Kaneko, M., Omori, C., Maeda, M., Akatsu H., Waragai, M., Nakajima, E., Asada, T., Hata, S., Suzuki, T. Quantification of plasma p3-Alc[alpha]35 with C-terminal end-specific sELISA system. Alzheimer's Association International Conference 2013 (AAIC2013) (July 13-18 2013, Boston Convention and Exhibition Center, Boston MA, USA)

8. Suzuki, T. : Function and metabolism of Alcadin in the relation with Alzheimer's disease. Asian Aging Core for Longevity Research (AACL) 2012 Seoul Conference. "On Aging, Metabolism and Neurobiology" (November 23-24, 2012, University of Seoul, Seoul, Korea)

9. Suzuki, T. : Possible pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease. The 15th MNRC International Symposium "New avenue for developing disease-modifying therapies of Alzheimer's disease: Reassessment of amyloid- $\beta$  as the primary target. (November 10, 2012) Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Kusatsu, Shiga Japan.)

10. Kimura, A., Hata, S., Suzuki, T. :Role of Apolipoprotein E on Alcadin metabolism. Neuroscience 2012 (October 10-17, 2012. New Orleans USA) Morial Convention Center New Orleans LA

11. Piao, Y., Hata, S., Suzuki, T. : Mechanism of intramembrane cleavage of neural Alcadin proteins by  $\gamma$ -secretase. Neuroscience 2012 (October 10-17, 2012. New Orleans USA) Morial Convention Center New Orleans LA

12. Suzuki, T., Matsushima, T., Hata, S., Yamamoto, T., Saito, Y.: Translocation of APP cytoplasmic fragment regulated by phosphorylation of Thr668 residue. NANOSYMPOSIUM "Alzheimer's disease and other dementia: Abeta Metabolism (Theme C: Disorder of the Nervous System Neuroscience 2012 (October 10-17, 2012. New Orleans USA) Morial Convention Center New Orleans LA

13. Kanada, Y., Saito, Y., Nishimura, M., Kimura, N. and Suzuki, T. Involvement of X11/X11L in Alzheimer's-related beta-amyloid generation and

epileptogenesis. Alzheimer's Association International Conference 2012 (July 14-19, 2012; Vancouver Convention Center, Vancouver, British Columbia, Canada)

14. Matsushima, T., Saito, Y., Nishimura, M., Kimura, N., Hata, S. and Suzuki, T. Membrane microdomain localization of APP C-terminal fragments regulated by the phosphorylation at cytoplasmic Thr668 residue. Alzheimer's Association International Conference 2012 (July 14-19, 2012; Vancouver Convention Center, Vancouver, British Columbia, Canada)

15. Hata, S., Konno, T., Urakami, K., Ikeuchi, T., Akatsu, H. and Suzuki, T. Increased p3-Alc peptides in the CSF and plasma of sporadic Alzheimer's disease patients. Alzheimer's Association International Conference 2012 (July 14-19, 2012; Vancouver Convention Center, Vancouver, British Columbia, Canada)

16. Suzuki, T. Molecular pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease. Korea-Japan Joint Symposium for the 30th Anniversary of Hallym University: Aging and Neurodegenerative disease. (April 27, 2012; Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang Korea)

17. Araseki, M., Kawano, T., Araki, Y., Kinjo, M., Yamamoto, T., Suzuki, T. Molecular mechanism of kinesin-1 activation by Alcadin. 51th The American Society for Cell Biology annual meeting, (Dec 3-7, 2011, Denver (CO)).

18. Saito, Y., Suzuki, T. Intracellular Trafficking of the Amyloid  $\beta$ -Protein Precursor Regulated by PDZ domains of X11-Like. 51th The American society for cell biology annual meeting, (Dec 3-7, 2011, Denver (CO)).

19. Suzuki, T., Hata, S. Altered processing of gamma-secretase substrates and clearance of peptide products (A $\beta$  and p3-Alc) as a pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease. in "Invited Symposium 2-The pathological mechanisms underlying Alzheimer's disease" Gerontology & Geriatrics 2011 (October 23-27, 2011: Melbourne Australia)

20. Guivernau, B., Tajés, M., Rubio-Moscardo, F., Ramos-Fernandez E., Bosch-Morato, M., Palomer, E., Suzuki, T., Molina, H., Miscione, GP., Villa-Fereixa, J. and Munoz FJ. Nitrotyrosination of triosephosphate isomerase by amyloid  $\beta$ -peptide induces neuronal death. Global Alzheimer's research Summit, 2011 (September 22-23, 2011 Madrid, Spain)

21. Suzuki, T. Intracellular trafficking and metabolism of APP regulated by novel function of X11L. Alzheimer's Association International Conference 2011 "Developing Topics" (July 16-21, 2011 Paris, France).

22. Piao, Y., Hata, S., Suzuki, T. Alcadin epsilon-cleavage followed by gamma-cleavage. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

23. Kimura, A., Takei, N., Hata, S., Saito, Y., Suzuki, T. APP metabolism in brain of Alcadin alpha CTF transgenic mice. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

24. Hata, S., Urakami, K., Taniguchi, M., Akatsu, H., Gandy, S., Suzuki, T. Alternative gamma-secretase processing in sporadic Alzheimer's disease suggested by p3-Alc peptide, metabolic product of Alcadin. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

25. Fang, J., Konno, T., Horikoshi-Sakuraba, Y., Hata, S., Saito, Y., Maeda, M., Akatsu, H., Suzuki, T. Quantification of plasma p3-Alc $\alpha$  level with sELISA systems. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

26. Gotoh, N., Saito, Y., Hata, S., Yamamoto, T., Suzuki, T. Enhanced amyloidogenic processing of APP in Alcadin-deficient mice. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

27. Chiba, K., Nozawa, K., Araseki, M., Kinjo, M., Taru, H., Suzuki, T. Molecular mechanism of JIP1b-mediated APP association to kinesin-1 in APP transport and metabolic regulation. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

28. Saito, Y., Inoue, T., Suzuki, T. Malfunction of HCN channels in X11/X11L doubly deficient mice. Alzheimer's Association International Conference 2011 (July 16-21, 2011 Paris, France).

研究者番号 : 80179233

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号 :

[図書] (計 2 件)

1. Saito Y., Matsushima T., Suzuki, T. (2013) Mechanism of Alzheimer amyloid  $\beta$ -protein precursor localization to membrane lipid rafts in "Understanding Alzheimer's Disease" (Edits by Inga Zerr") Chapter 2 in e-book. p23-37 (484 pages) (ISBN 978-953-51-1009-5)

2. Hata, S., Saito, Y. and Suzuki, T. (2011) Alzheimer's disease as a membrane-associated enzymopathy of  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) secretases, in "Lipids and Cellular Membranes in Amyloid Disease" (Eds by Jelinek, R.) pp177-194 (280 pages) . Wiley-VCH (ISBN: 978-3-527-32860-4)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 利治 ( SUZUKI Toshiharu )  
北海道大学・大学院薬学研究院・教授