

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：10103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350974

研究課題名(和文)量子ドットを用いたA β 凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニング法の開発

研究課題名(英文)Development of a microliter-scale high-throughput screening system with quantum-dot for amyloid-beta aggregation inhibitors

研究代表者

徳楽 清孝(TOKURAKU, Kiyotaka)

室蘭工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00332106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病は脳内におけるアミロイド(A β)の凝集と蓄積が発症の引き金となるため、A β の凝集を阻害する物質は病気の予防薬や治療薬の有力候補となりうる。本研究では、量子ドットを用いたA β 凝集体のイメージング法を応用し、A β 凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニング法(MSHTS法)を開発することに成功した。また、実際に本手法を用いて香辛料および海藻類からA β 凝集阻害物質の網羅的探索を行った。

研究成果の概要(英文)：The aggregation and accumulation of amyloid protein (A β) is a key step in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), and therefore A β aggregation inhibitors may have preventive and/or therapeutic potential for AD. In this study, we developed a novel microliter-scale high-throughput screening (MSHTS) system for A β aggregation inhibitors using quantum-dot. Moreover, we tried to screen A β aggregation inhibitors by the MSHTS system from spice and seaweed extracts.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：アミロイド イメージング アルツハイマー 凝集阻害物質 スクリーニング ハイスループット 量子ドット イメージング 認知症

1. 研究開始当初の背景

医学の進歩による高齢化の進展は、アルツハイマー病等の神経変性疾患を原因とする認知症の問題を顕在化させている。神経変性疾患のうち、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病などのアミロイド病ではアミロイドペプチドの凝集が病気の発症に関与しているため (Salkoe *et al.*, 2004) その凝集を阻害する物質は病気の予防や治療に有効であると考えられ、世界中でその探索が行われている。これまでに凝集阻害効果を持つ様々な物質が報告されており、近年ではクルクミン、カテキン、イソフラボンなどのポリフェノール類が阻害活性を有することが注目されている (Masuda *et al.*, 2006)。しかしながら、これら既知の凝集阻害物質がどのようにアミロイドペプチドの凝集を阻害するのか、そのメカニズムについての共通理解は得られておらず、効果的な凝集阻害物質の分子設計までは至っていない。そのため、現段階では天然材料や化合物ライブラリーを対象として広範にスクリーニングすることで活性の高い凝集阻害物質を見つけ出し、これらの凝集阻害メカニズムを系統的に解析することが先決である。従来、アミロイドペプチドの凝集阻害活性を評価する手法として、(1) 電子顕微鏡 (EM) や原子間力顕微鏡 (AFM) で凝集体を直接観察する方法、(2) 凝集体形成による濁度変化を測定する方法、(3) チオフラビン等の凝集体への結合による蛍光強度の変化を測定する方法などが用いられてきた。しかしながら、これらの手法では多数のサンプルを同時に計測することは難しく、凝集阻害物質の網羅的なスクリーニングには適さない。

そのような中、最近我々は量子ドットナノプローブを用い、アルツハイマー病の発症に関与しているアミロイドβ (Aβ) (Jonsson *et al.*, 2012) の凝集過程を蛍光顕微鏡下でリアルタイムイメージングすることに成功した (Tokuraku *et al.*, 2009)。この方法は、量子ドット (QD) で蛍光標識した Aβ ペプチド (QDAβ) と未標識の Aβ ペプチドと共凝集させ、その過程を蛍光顕微鏡下で直接観察するものである。本手法を用いて抗 Aβ 抗体による Aβ 凝集阻害効果を直接観察することが可能であったため (Tokuraku *et al.*, 2009)、我々は本手法を応用した Aβ 凝集阻害物質の微量スクリーニング法を提案した (Tokuraku & Ikezu 2013)。

2. 研究の目的

上述したように、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患は、脳内におけるアミロイドペプチドの凝集と蓄積が発症の引き金となる。そのため、アミロイドペプチドの凝集を阻害する物質は病気の予防薬や治療薬の有力候補となりうる。最近申請者は量子ドットナノプローブを用いた蛍光顕微鏡下でのアミロイド凝集過程のリアルタイムイ

メージングに成功し、これを応用したアミロイド凝集阻害物質の微量スクリーニング法を提案した。本手法の最大の特徴は、顕微鏡観察に必要な数マイクロリットルの微量で凝集阻害活性を評価できるため、安価および迅速なハイスループット解析が可能なことである。本研究では、(1) 微量ハイスループットスクリーニング法 (MSHTS 法) の実用化を目指して実験手法の確立を行うと共に、(2) 実際に本手法を用いてアミロイド凝集阻害物質の網羅的なスクリーニングを行った。

3. 研究の方法

Aβ 凝集を可視化するために用いた量子ドットナノプローブ (QDAB) は、近年我々が報告した手法 (Tokuraku *et al.*, 2009) に従った。標識に用いた QD は以前報告した QD₅₂₅ ではなく、より長波長側で励起でき 655 nm の蛍光を発する QD₆₅₅ を用いた。まず、本可視化法を応用し MSHTS 法を開発した (図 1、詳細な方法については研究成果に述べる)。次に、実際に本手法を用いて Aβ 凝集阻害物質の探索を行った。

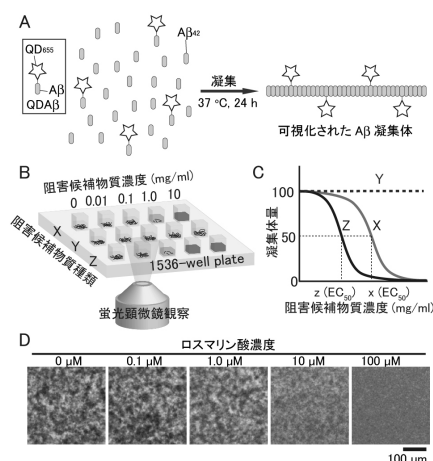


図 1 量子ドットナノプローブを用いた Aβ 凝集過程の可視化と Aβ 凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニング (MSHTS) 法の原理

4. 研究成果

(1) QDAβ を用いた Aβ 凝集阻害物質の MSHTS 法の開発

本研究では様々な夾雑物が含まれる天然粗抽出物のスクリーニングにも適用できるように、長波長側で励起・観察できる、QD₆₅₅ を用いることとした。そのため、まずは QD₆₅₅ を用いて作成した QDAβ を用いて Aβ 凝集過程を可視化できるかどうか確認した。その結果、QD₆₅₅ を用いても QD₅₂₅ の場合と同様に、Aβ 凝集体を蛍光顕微鏡で可視化できることが確認できた (図 2)。

凝集阻害活性を数値化するためには、凝集体量を定量化する必要がある。前の報告で、我々は凝集体量を定量化するために、共焦点レーザー顕微鏡を用いて取得した凝集体の 3D 情報から体積を見積もっていた (Tokuraku *et al.*, 2009)。しかしながら、共焦点レーザー

顕微鏡による 3D 画像の取得には時間がかかる上、一つのデータあたりの情報量も大きくなってしまいます。そこで、一般的な 2D の蛍光顕微鏡画像から凝集体量を定量化することを試みた。

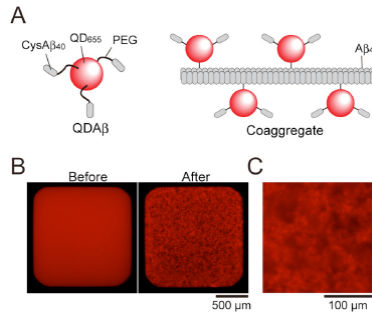


図 2 QD₆₅₅ による Aβ 凝集体の可視化

QDAB 存在下で Aβ が凝集する際、凝集体の中に QDAB が取り込まれ凝集体が明るい蛍光として観察される (図 3A)。即ち凝集前は、QDAB が溶液中に分散し、均一な蛍光画像となるが、凝集体が形成されることで蛍光画像に明るさのばらつきが出てくる (図 3B)。実際に蛍光顕微鏡画像のピクセルごとの明るさのヒストグラムをとると、凝集前はほぼ同じ明るさのピクセルばかりとなるが、凝集後は暗いピクセルから明るいピクセルまで様々な明るさのピクセルが存在し、そのばらつきを示す標準偏差の値が大きくなる (図 3C)。我々はこの明るさのばらつき、すなわち SD 値を凝集体量の指標とできるのではないかと考えた。

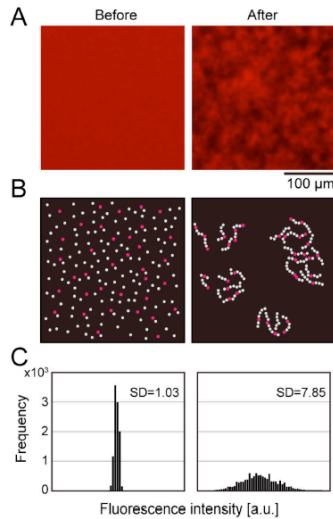


図 3 蛍光顕微鏡画像からの Aβ 凝集体の定量化

そこで、30 nM QDAB 共存下、様々な濃度の Aβ を凝集させ (図 4A)、その SD 値を加えた Aβ 濃度に対してプロットした (図 4B)。その結果、Aβ 濃度が 30 μM 以下では Aβ 濃度と SD 値が相関し、SD 値を Aβ 凝集体量の指標として用いることができることが示唆された。30 μM 以上では Aβ 凝集体の厚さが蛍光顕微鏡の焦点深度を超え、ピンぼけの画像が映り込んでしまうため、SD 値が小さくなった。以上より、30 μM の Aβ 濃度で凝集阻

害実験を行えば、SD 値からおおよその凝集体量を見積もることができることが明らかになった。

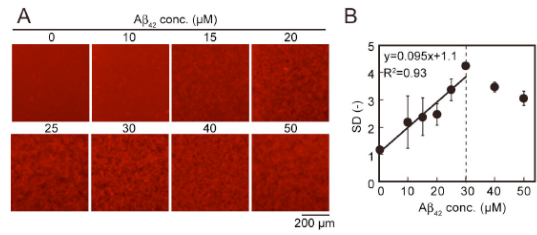


図 4 Aβ 凝集体濃度と SD 値の相関

実際に SD 値から凝集体量を見積もることができるかどうか確認するため、Aβ 凝集体形成における時間依存的な SD 値の変化を測定した (図 5)。その結果、共焦点レーザー顕微鏡観察による凝集体体積の時間変化と同様 (Tokuraku *et al.*, 2009)、遅滞期、伸長期、定常期からなる典型的な凝集阻害曲線を描くことができた (図 5)。以上の結果より、蛍光顕微鏡画像の SD 値を指標として凝集体量をおおよそ見積もることができることを証明できた。

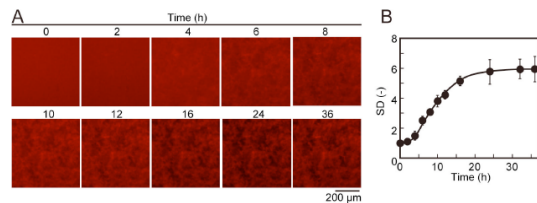


図 5 Aβ 凝集体形成における時間依存的な SD 値の変化

以上の予備検討を元に、次のような Aβ 凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニング法 (MSHTS 法) を確立した (図 7)。

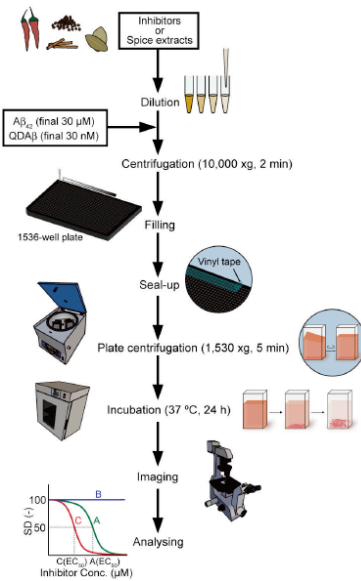


図 6 Aβ 凝集阻害物質の MSHTS 法の流れ図

まず、凝集阻害物質や阻害候補物質を段階的に希釈する。これに、最終濃度が 30 μM Aβ、30 nM QDAB となるように Aβ 溶液を添加し、遠心分離でサンプル中に含まれる不溶性の

ゴミを除いた後、1536 ウェルプレートに 5 μ l ずつ注入する。サンプルの乾燥とゴミの混入を防ぐため、プレートをビニールテープで密閉し、液面を水平にするためにプレート遠心機で遠心分離する。その後、37 $^{\circ}$ C、24 時間インキュベートし、蛍光顕微鏡で凝集体の画像を取得する。蛍光顕微鏡画像のピクセルごとの明るさのばらつきを SD 値として算出し、縦軸に SD 値の相対値、横軸に添加した阻害候補物質をプロットし、SD 値が阻害物質を含まないコントロールの値の 50% となる値を 50% 効果濃度 (EC₅₀) として算出した。

この MSHTS 法を用い、AB 凝集阻害活性がすでに報告されている様々なポリフェノール類の凝集阻害活性を評価した。その結果、本手法により EC₅₀ 値を評価できることが証明された (結果は省略)。

(2) MSHTS 法を用いた香辛料からの A β 凝集阻害物質の探索

MSHTS 法を用いて、香辛料エタノール抽出物の抽出物から AB 凝集阻害活性を評価した。香辛料には様々な植物種由来のものが含まれており、多くの香辛料由来の生理活性物質も知られている。また素材を安定な状態で、安く入手できることも香辛料をスクリーニング対象とした理由である。その結果、フトモモ科およびシソ科の植物が高い AB 凝集阻害活性を示すことが明らかになった (図 7)。

次に、シソ科の中で特に活性が高かった、タイム、サマーサボリー、スペアミントのうち、サマーサボリーから活性本体の探索に取り組んだ。MSHTS 法により決定した AB 凝集阻害活性の EC₅₀ 値を指標とし、溶媒分配、一連のカラムクロマトグラフィーを経て、AB 凝集阻害活性本体を単離した。単離した凝集阻害活性本体の構造を決定したところ、ロスマリン酸であることが明らかになった。ロスマリン酸が AB 凝集阻害活性を有することはすでに報告されていたため、新規の発見ではなかったが、本成果は MSHTS 法が AB 凝集阻害物質の網羅的スクリーニングの強力なツールとして使用できることを証明したといえる。

(3) MSHTS 法を用いた海藻類からの A β 凝集阻害物質の探索

北海道沿岸に生息する海藻類 11 種類をエタノールおよび熱水で抽出し、AB 凝集阻害活性を MSHTS 法により評価した。

まず、エタノール抽出物の AB 凝集阻害活性を評価したところ、全ての海藻類のエタノール抽出物が AB 凝集阻害活性を有することが明らかとなった (図 8A)。しかしながら、EC₅₀ 値が数 mg/ml 程度と、香辛料エタノール抽出物で最も活性が高かったスペアミントの 100 倍程度の大きさであり、スペアミントより著しく活性が低かった (図 8B)。

次に海藻熱水抽出物の凝集阻害活性を MSHTS 法によって評価した (図 9)。その結果、蛍光顕微鏡画像で観察される AB 凝集体の形態がエタノール抽出物のものと比較し

て異なることが明らかになった (図 9A)。さらに、EC₅₀ 値については、エタノール抽出物のもより数値が小さく、スペアミントと同程度の高い活性を有するものが見いだされた (図 9B)。

海藻熱水抽出物はエタノール抽出物と比較し、粘性が高かったことから、熱水抽出物には多糖類が含まれることが予想された。この多糖類が凝集阻害活性や凝集体の形状に影響を与えたと考えられた。そこで、この仮説を証明するため、熱水抽出物の中で活性が高かったフノリとワカメ抽出物に 70% エタノールを添加し、遠心分離することで、多糖類を沈殿として除去した。多糖類を除去した熱水抽出物を MSHTS 法で評価したところ、AB 凝集体の形状や凝集阻害活性がエタノール抽出物の結果と同程度になった。以上の結果より、海藻類に含まれる多糖類が AB 凝集阻害活性の EC₅₀ や凝集体の形状に影響を与えることが明らかになった。

Order	Family	Species (scientific name)	EC ₅₀ (mg/ml)
Magnoliales	Myristicaceae	Macis (Myristica cinnamomea)	1.3e3
		Nutmeg (Myristica fragrans)	0.23e0.02
Laurales	Lauraceae	Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum)	0.73e0.14
		Laurel (Laurus nobilis)	0.14e0.05
		Green pepper (Piper nigrum)	0.49e0.16
		Long pepper (Piper longum)	3.9e0.5
		Black pepper (Piper nigrum)	2.4e0.3
		Pepper (Piper nigrum)	1.7e0.6
		White pepper (Piper nigrum)	2.1e0.7
		Shallot (Allium ascalonicum)	0.28e0.09
Liliales	Liliaceae	Roast onion (Allium cepa)	3.5e0.8
		Chives (Allium schoenoprasum)	7.0e1.6
	Indiaceae	Saffron (Crocus sativus)	0.96e0.19
Asparagales	Alliaceae	Garlic (Allium sativum)	0.29e0.10
	Orchidaceae	Vanilla beans (Vanilla planifolia)	1.1e0.1
Poales	Poaceae	Lemon grass (Cymbopogon citratus)	0.36e0.05
Zingiberales	Zingiberaceae	Cardamom (Elettaria cardamomum)	0.28e0.06
		Ginger (Zingiber officinale)	0.79e0.16
Ranunculales	Papaveraceae	Poppy seed (Papaver somniferum)	-
Myrtales	Myrtaceae	Allspice (Elettaria allica Merril)	0.036e0.013
		Clove (Syzygium aromaticum)	0.089e0.004
Fabales	Fabaceae	Fenugreek (Trigonotis foenum-graecum)	1.8e0.3
		Sichuan pepper (Zanthoxylum armstrongii)	0.25e0.11
		Yuzu (Citrus junos)	2.7e1.6
Sapindales	Rutaceae	Japanese pepper (Zanthoxylum piperitum)	0.78e0.29
		Curry leaf (Murraya koenigii)	1.2e0.1
		Mustard seed (Brassica juncea)	3.9e0.4
Brassicales	Brassicaceae	Horseradish (Armoracia rusticaria)	1.9e1.4
Gentianales	Rubiaceae	Gardenia (Gardenia jasminoides)	4.6e2.2
		Basil seed (Ocimum basilicum)	-
		Basil (Ocimum basilicum)	0.29e0.07
		Sage (Salvia officinalis)	0.16e0.02
		Thyme (Thymus vulgaris)	0.035e0.015
Lamiales	Lamiaceae	Marjoram (Origanum majorana)	0.033e0.013
		Summer savory (Satureja hortensis)	0.049e0.056
		Rosemary (Rosmarinus officinalis)	0.29e0.07
		Spearmint (Mentha spicata)	0.018e0.008
Solanales	Solanaceae	Jalapeno (Capsicum annuum)	0.30e0.08
		Red pepper (Capsicum annuum)	-
		Habanero chili (Capsicum chinense)	0.45e0.34
Asterales	Asteraceae	Tarragon (Artemisia dracunculoides)	1.3e0.4
		Coriander (Coriandrum sativum)	-
		Cumin (Cuminum cyminum)	-
		Caraway seed (Carum carvi)	0.36e0.23
		Anise (Pimpinella anisum)	1.1e0.5
		Fennel (Foeniculum vulgare)	0.42e0.29
		Dill seed (Anethum graveolens)	1.7e0.2
		Celery seed (Apium graveolens)	0.78e0.04
		Parsley (Petroselinum crispum)	9.2e0.9
		Chervil (Anthriscus cerefolium)	4.0e3.2
		Dill weed (Anethum graveolens)	0.80e0.04
		Fresh coriander (Coriandrum sativum)	1.9e0.3

図 7 MSHTS 法を用いた香辛料抽出物の A β 凝集阻害活性の評価

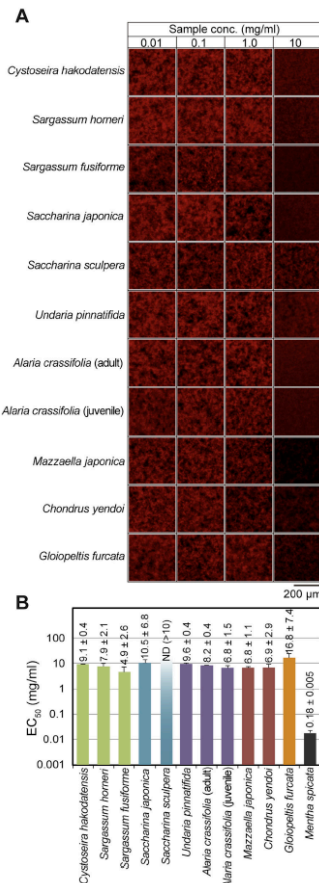


図 8 MSHTS 法を用いた海藻エタノール抽出物の Aβ 凝集阻害活性の評価

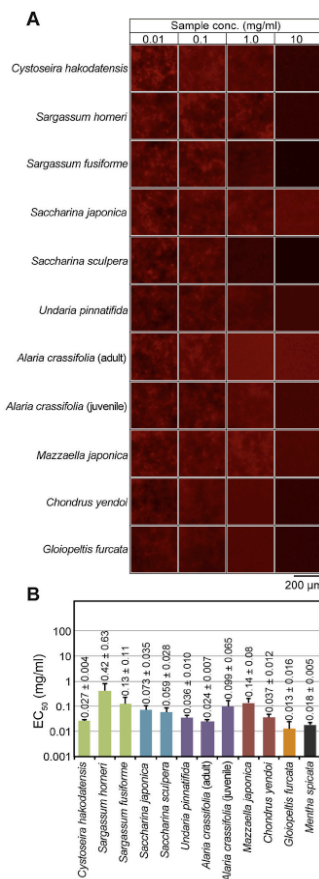


図 9 MSHTS 法を用いた海藻熱水抽出物の Aβ 凝集阻害活性の評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

- ① 徳樂清孝, 上井幸司 “量子ドットを用いた Aβ 凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニング法” *BIO Clinica* 31, 76-81 (2016).
- ② 徳樂清孝 “シソがつないだ地域連携 ～ 室蘭工業大学と北海道白糠町の包括連携協定による抗認知症物質の探索～” *NETT* 91, 北海道東北地域経済総合研究所, 16-19 (2016).
- ③ T. Ogara, T. Takahashi, H. Yasui, K. Uwai, K. Tokuraku “Evaluation of the effects of amyloid b aggregation from seaweed extracts by a microliter-scale high-throughput screening system with a quantum dot nanoprobe” *J. Biosci. Bioeng.* 120, 45-50 (2015).
- ④ Y. Ishigaki, H. Tanaka, H. Akama, T. Ogara, K. Uwai, K. Tokuraku “A Microliter-scale High-throughput Screening System with Quantum-dot Nanoprobes for Amyloid-β aggregation Inhibitors” *PLOS ONE* 8, e72992 (2013).

〔学会発表〕 (計 30 件)

(国際学会発表)

- ① R. Taguchi, T. Takahashi, K. Hatayama, Y. Hashi, C. Seki, H. Nakano, K. Tokuraku, K. Uwai, “Structure-activity relationships of rosmarinic acid derivatives for the clarification of the inhibition mechanism of amyloid-beta aggregation” *Joint Seminar on Environmental Science and Disaster Mitigation Research 2016* (Murooran), Mar. 2016.
- ② K. Tokuraku, T. Takahashi, Y. Baba, R. Taguchi, Y. Hashi, K. Uwai, “Comprehensive screening of amyloid-b aggregation inhibitors by a microliter-scale high-throughput screening system with quantum dot-based imaging technology” *Neuroscience 2015* (Chicago), Oct., 2015
- ③ K. Tokuraku, K. Uwai, “Development of a microliter-scale high-throughput screening system for amyloid aggregation inhibitors using bio-nanoimaging technology” *Joint Seminar on Environmental Science and Disaster Mitigation Research 2015* (Murooran), Mar. 2015.
- ④ K. Tokuraku, K. Uwai, “Screening of Amyloid-β aggregation inhibitors from food extracts by a microliter-scale high-throughput screening system with quantum-dot nanoprobes” *The 5th Forum on Studies of Environmental and Public Health Issues in the Asian mega-Cities (EPAM 2014)* (Seoul), Nov. 2014.
- ⑤ K. Tokuraku, K. Uwai, “Screening of Amyloid-β Aggregation Inhibitors by a Microliter-scale High-throughput Screening System with Quantum-dot Nanoprobes” *Joint Seminar on Environmental Science and Disaster Mitigation Research 2014* (Murooran), Mar. 2014. (国内学会発表)
- ⑥ 畑山晃輝, 田口莉帆, 高橋倫人, 関千草, 中野博人, 徳樂清孝, 上井幸司 “ロスマリン酸誘導体の合成と Aβ 凝集阻害活性” 日本薬学会第 136 年会 (横浜) 2016 年 3 月
- ⑦ 田口莉帆, 高橋倫人, 畑山晃輝, 橋友理香, 関千草, 中野博人, 徳樂清孝, 上井幸司 “ロスマリン酸誘導体の構造活性相関に基づくアミロイド β 凝集阻害機構の解析” 日本薬学会第 136 年会

- (横浜) 2016年3月
- ⑧ 安藤雄一、太田公規、伊藤育子、菊地晴久、大島吉輝、遠藤泰之、上井幸司、徳楽清孝 “新規微量ハイスループットスクリーニング法を用いた芳香族性低分子化合物の A β 凝集阻害活性評価” 2016年日本生物物理学会北海道支部例会(札幌) 2016年3月14日
- ⑨ 田口莉帆、高橋倫人、畑山晃輝、橋友理香、関千草、中野博人、徳楽清孝、上井幸司 “ロスマリン酸誘導体の A β 凝集阻害活性とその構造活性相関” 第33回メディシナルケミストリーシンポジウム(千葉) 2015年11月26日
- ⑩ 橋友理香、上井幸司、徳楽清孝 “量子ドットナノプローブを用いたアミロイド β 凝集阻害過程の経時的解析” 第67回日本生物工学会大会(鹿児島) 2015年10月
- ⑪ 田口莉帆、高橋倫人、徳楽清孝、上井幸司 “ロスマリン酸誘導体のアミロイド β 凝集阻害に関する構造活性相関” 第67回日本生物工学会大会(鹿児島) 2015年10月
- ⑫ 田口莉帆、高橋倫人、関千草、中野博人、徳楽清孝、上井幸司 “アミロイド β 凝集を標的としたロスマリン酸誘導体の構造活性” 日本化学会北海道支部 2015年夏季研究発表会(函館) 2015年7月18日
- ⑬ 馬場芳樹、高橋倫人、関千草、中野博人、徳楽清孝、上井幸司 “アミロイド β 凝集阻害活性を有するシソ科 (Lamiaceae) 植物の成分研究” 日本化学会北海道支部 2015年夏季研究発表会(函館) 2015年7月18日
- ⑭ 高橋倫人、上井幸司、徳楽清孝 “微量ハイスループットスクリーニング法を用いた食物からのアミロイド β 凝集阻害物質の探索” 日本食品化学学会第21回総会・学術大会(東京) 2015年5月21日
- ⑮ 馬場芳樹、高橋倫人、徳楽清孝、上井幸司 “シソ科 (Lamiaceae) 香辛料に含まれるアミロイド β 凝集阻害成分の研究” 日本食品化学学会第21回総会・学術大会(東京) 2015年5月21日
- ⑯ 田口莉帆、高橋倫人、徳楽清孝、上井幸司 “シソ科香辛料に含有されるアミロイド β 凝集阻害物質ロスマリン酸の構造活性相関” 日本食品化学学会第21回総会・学術大会(東京) 2015年5月21日
- ⑰ 田口莉帆、高橋倫人、小針良仁、関千草、中野博人、徳楽清孝、上井幸司 “A β 凝集阻害活性に及ぼすロスマリン酸の構造的要因” 日本薬学会第135年会(神戸) 2015年3月
- ⑱ 馬場芳樹、石垣有佳子、小針良仁、関千草、中野博人、徳楽清孝、上井幸司 “香辛料中のロスマリン酸含量とアミロイド β 凝集阻害活性の相関” 日本薬学会第135年会(神戸) 2015年3月
- ⑲ 徳楽清孝、大柄俊貴、高橋倫人、安井肇、上井幸司 “新規微量ハイスループットスクリーニング法による海藻抽出物のアミロイド β 凝集阻害活性の評価” 日本農芸化学会 2015年度大会(岡山) 2015年3月
- ⑳ 高橋倫人、大柄俊貴、安井肇、上井幸司、徳楽清孝 “海藻抽出物の A β 凝集阻害効果” 日本海水学会若手会第6回学生研究発表会(登別) 2015年3月
- ㉑ 徳楽清孝、上井幸司 “量子ドットナノプローブを用いたアミロイド β 凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニングシステム” 第66回日本生物工学会大会(札幌) 2014年9月
- ㉒ 大柄俊貴、上井幸司、安井肇、徳楽清孝 “海藻類のアミロイド凝集阻害活性の評価” 日本食品化学学会第20回総会・学術大会(東京) 2014年5月
- ㉓ 中村宗一郎、片山茂、福本高大、山内陸、中林昌基、徳楽清孝 “種々のアミロイドジェニックペプチド及びタンパク質を用いた抗アミロイド性

フェノール化合物の分子デザイン” 日本食品化学学会第20回総会・学術大会(東京) 2014年5月

- ㉔ 中林昌基、片山茂、福本高大、徳楽清孝、中村宗一郎 “量子ドットナノプローブを用いたアポリボロタン AII の抗アミロイド性及び抗アミロイド物質の分子デザイン” 日本食品化学学会第20回総会・学術大会(東京) 2014年5月
- ㉕ 徳楽清孝 “量子ドットナノプローブを用いたアミロイド凝集阻害物質の微量ハイスループットスクリーニング” 2013年度日本生物物理学会北海道支部例会(札幌) 2014年3月
- ㉖ 大柄俊貴、石垣有佳子、山口翔也、田中博幸、上井幸司、徳楽清孝 “量子ドットナノプローブを用いたアミロイド β 凝集阻害物質の新規微量ハイスループットスクリーニングシステムの開発” 日本生物物理学会第51回年会(京都) 2013年10月
- ㉗ 石垣有佳子、田中博幸、大柄俊樹、上井幸司、徳楽清孝 “新規微量ハイスループットスクリーニング法を用いたシソ科ハーブからのアミロイド β 凝集阻害物質の探索” 日本食品化学学会第19回総会・学術大会(名古屋) 2013年8月(招待講演)
- ㉘ 徳楽清孝 “青ジソの抗認知症機能性食品としての可能性” 平成27年度室蘭工業大学拡充期会役員会、2015年7月24日
- ㉙ 徳楽清孝 “抗アルツハイマー病剤探索のための新規スクリーニングシステムの開発” 第28回JZK研究会、2015年2月5日
- ㉚ 徳楽清孝 “量子ナノドットプローブを用いた抗アミロイド物質の網羅的解析” 信州大学農学部、2014年3月13日

[図書] (計1件)

- ① K. Tokuraku, and T. Ikezu “Imaging of amyloid- β aggregation using a novel quantum dot nanoprobe and its advanced applications” *Bionanoimaging*, 1st Edition, Protein Misfolding & Aggregation, Academic Press, 121-131 (2013).

[産業財産権]

- 出願状況 (計1件)
 名称: アミロイド β タンパク質の凝集阻害組成物
 発明者: 徳楽清孝、上井幸司
 権利者: 国立大学法人室蘭工業大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2015-249378
 出願年月日: 2015年12月22日
 国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ:
<http://www3.muroran-it.ac.jp/tokuraku>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
徳楽清孝 (TOKURAKU, Kiyotaka)
 室蘭工業大学・工学研究科・准教授
 研究者番号: 00332106
- (2)研究分担者
 なし
- (3)連携研究者
上井幸司 (UWAI, Koji)
 室蘭工業大学・工学研究科・准教授
 研究者番号: 80347905