

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300144

研究課題名（和文） モデル動物を用いたアミロイドーシスの体系的解析

研究課題名（英文） Systemic analysis of amyloidosis using animal models

研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI KEIICHI)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20173156

研究成果の概要（和文）： アミロイドーシスとは蛋白質がアミロイド線維に異常凝集し、生体に傷害を与える疾患群である。アミロイド線維による伝播現象に注目して、合成ペプチドを用いた新たな線維形成解析システムと新規のアミロイドーシスモデルマウスの開発を行い、アミロイドーシスの発症機構や治療方法に関して体系的な解析を行った。その結果、1) 糞や骨格筋を介した新たな伝播経路の発見、2) 線維形成阻害ペプチド、熱ショック転写因子(HSF1)、アポリポプロテイン A-I (apoA-I) 等の治療ターゲットの発見、3) 今後アミロイドーシス研究者が利用可能なモデルマウスの開発、などの成果を得た。

研究成果の概要（英文）： Amyloidoses are protein structural disorders characterized by the extracellular deposition of insoluble amyloid fibrils resulting from abnormal conformational changes. We have developed a new analytical system for amyloid fibril formation from synthetic peptides in test tubes and several new mouse strains for studying various kinds of amyloidoses. Using these *in vitro* and *in vivo* systems, systemic analysis of amyloidosis was performed to elucidate the pathogenesis of transmission of amyloidosis. We found 1) new transmission routes through feces and skeletal muscle, 2) new therapeutic targets including peptides inhibiting fibril formation, heat shock transcription factor 1 (HSF1) and apolipoprotein A-I, and 3) several newly developed mouse strains variable for amyloidosis researches.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：疾患モデル動物

科研費の分科・細目：実験動物学、実験動物学

キーワード：アミロイドーシス、マウス、アミロイド線維、伝播、apoA-II、
ノックアウトマウス、熱ショック蛋白質、リポ蛋白質

1. 研究開始当初の背景

我々は老化促進モデルマウス(SAMP1)に

発症するマウス老化アミロイドーシス(AApoAII)を発見し、これを用いてアミロイドーシスの遺伝学的、病理学的解析システム

を構築し、様々な知見を得てきた。アミロイドーシスとはアミロイド線維と呼ばれる幅~10 nmの微細な線維が細胞外に沈着する病態で、ヒトでは1860年代、マウスでは1940年代に発見されたが、長らくその実態は不明であった。近年、線維蛋白質が明らかになり、蛋白質が正常(機能的)構造からβシートに富んだ異常(線維)構造へ変換し凝集する『蛋白質構造異常病』として、多くの研究者の注目を集めている。現在までに老化アミロイドーシス、アルツハイマー病、プリオン病、炎症性アミロイドーシスなど、25種類以上が報告されている。患者数が多い難病であり、また高齢化社会では患者数が急増しているため、病態の解明と治療法の開発が希求されている。しかし、一部(アルツハイマー病、プリオン病)を除いて適切な動物モデルが存在しないことが、研究の進展の大きな妨げとなっている。我々はAApoAIIアミロイドーシスを用いて、(a)プリオン病における『異常構造蛋白質の伝播』と類似した『アミロイド線維の伝播』がアミロイドーシス発症の重要な原因である。(b)アミロイド蛋白質であるapoA-II(血清高密度リポ蛋白質HDLのアポ蛋白質)にはマウス系統間に7つ以上の対立遺伝子(allele)が存在し、アミロイドーシスの発症・病態に密接に関与する。(c)アミロイドーシスの発症には飼育条件など環境要因と遺伝的要因が関与する。等を示してきた。特に(a)の知見は国内、国外で高く評価されており、”Inducible proteopathies”(誘発性異常蛋白質病)の概念を生むにいたっている。

新たな疾患概念である『蛋白質構造異常病』としての各種アミロイドーシスに共通する発症機構と各種アミロイドーシスに特異的な病態を明らかにするためには、それぞれのアミロイドーシスの適切なモデルマウスを開発することが最も重要である。主要なアミロイドーシスに関して、我々が開発した既存のモデルマウスと、新たに作成するアミロイドーシスのモデルマウス及びその他の動物モデルを駆使して、試験管でのアミロイド線維形成から、生体でのアミロイドーシスの病態解析までの総合的なアミロイドーシス研究を行い、アミロイドーシスの体系的把握を達成し、各アミロイドーシスに最適な治療、予防法の開発を目指す。

2. 研究の目的

(1) AApoAIIアミロイドーシスを中心とした解析: AApoAIIアミロイドーシスは、1940年代からラボマウスで報告されてきたアミロイドーシスでありapoA-IIがアミロイド線維を形成する。またプリオン以外で伝播性が初めて証明されたアミロイドーシスの

1つである。マウスAApoAIIアミロイドーシスの体系的解析システムを構築する。

①我々が発見した7つのApoa2 allele (Apoa2^a~^h)を詳細に解析し、蛋白質の1次構造とアミロイド蛋白質代謝、アミロイド線維の立体構造、微細形態そしてアミロイドーシスの病態や伝播との関連を総合的に解析する。

②環境条件がアミロイドーシス発症に及ぼす効果を解析する。AApoAIIアミロイドーシスは普通飼育(conventional)条件では加齢に伴い発症するが、SPF条件では発症しない。これまでに水平及び垂直伝播(母乳)が報告されているが、他の伝播経路を探す。また炎症など、環境と発症の関連を解析する。

③アミロイドーシスの発症とマウス系統の遺伝的背景の関係を解析する。Apoa2^aを異なったマウス系統に導入し(congenicマウス)、アミロイドーシス発症や伝播の特性を解析し、関連遺伝子の同定を目指す。AApoAIIアミロイドーシスは他のアミロイドーシスのモデルマウスの妨げとなるためApoA-IIを持たないモデルマウスを作成する。

④ほとんどのアミロイドーシスでは加齢が最も重要な危険因子である。加齢が及ぼす効果を解析する。

⑤生体でのアミロイド線維のダイナミックな動態を解析する為、Apoa2^c-GFP Tgマウス等を用いてラベルし、可視化を目指す。

(2)他のアミロイドーシスのモデルマウスを中心とした解析:

AApoAIIアミロイドーシスで得られた知見が他のアミロイドーシスでも成り立つか?を検証するのは非常に重要である。主要な全身性アミロイドーシスのモデルマウスを作成して検討する。

①炎症性(AA)アミロイドーシスは患者数(関節リウマチ等)が多く、実験的にアミロイド線維による伝播が報告されている。新たなモデル動物を作製して解析する。

②長期透析患者での透析(AB2M)アミロイドーシスのモデルマウスを作成し、アミロイドーシス発症を解析する。

③家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)のモデルマウスを用いてアミロイドーシスの発症を解析する。

④アミロイドーシス発症に関与すると考えられる遺伝子改変マウスを用いて解析を行う。

3. 研究の方法

(1) AApoAIIアミロイドーシスを中心とした解析:

①Apoa2^a(C57BL/6), Apoa2^b(SAMR1), Apoa2^c

(SAMP1), *Apoa2^f* (*Mus spretus*) を C57BL/6 と SAMR1 マウスに戻し交配した congenic 系統を作成してアミロイド線維 (AApoAII) を投与してアミロイドーシスを誘発し、アミロイドーシスの病態 (伝播性や沈着程度) を観察する。また各 apoA-II の合成ペプチドを用いて試験管内線維形成系を確立し、アミロイド線維の立体構造や微細形態関連を総合的に解析する。一次構造や立体構造解析は亀谷 (分担研究者) や内木 (連携研究者) が行う。

②アミロイド線維の伝播がアミロイドーシス発症に果たす役割を解析するために、我々が開発した *Apoa2^c* transgenic (Tg) マウスを利用して糞、腸管、唾液、食餌中のアミロイドーシス誘発性物質の検出を行う。また飼育環境の相違として、炎症反応が考えられ、アミロイドーシスの発症との関連を解析する。

③アミロイドーシスの発症にはマウス系統の遺伝的背景が関与すると考えられている。*Apoa2^a* 及び *Apoa2^c* を C57BL/6 と SAMR1 に導入し、AApoAII アミロイド線維を投与してアミロイドーシス発症を解析する。発症程度に差が観察された場合は系統間で交配実験を行い、感受性遺伝子の同定を行う。また AApoAII アミロイドーシスの発症は他のアミロイドーシスのモデルマウスの作成/解析の妨げとなる。最近供給が可能となった B6/129S4-*Apoa2^{tm1Bres}*/J マウスを他のアミロイドーシスのモデルマウスと交雑してより適切なモデルマウスを作成する。

④加齢が及ぼす効果を解析するため、高齢のマウスを準備し、アミロイド線維投与による誘発を行いアミロイドーシスの発症と病態を解析する。

⑤マウス体内でのアミロイド蛋白質の動きを可視化する為に、ヒト Myc 蛋白質ペプチドでラベルした *Apoa2^c* 蛋白質を発現する Tg マウスを作成する。(*Apoa2^c-MycTagTg*) このマウスや細胞を用いて、Myc で標識された apoA-II 蛋白質の動態の解析を行う。

(2) 他のアミロイドーシスのモデルマウスを中心とした解析:

①ウシ内臓、フォアグラ等の食品中に AA アミロイド線維が発見されており、ヒトへの伝播を検証する必要がある。マウスの実験的アミロイドーシスのシステムで解析するとともに、アミロイド原性の高いヒト SAA1 遺伝子の Tg マウスを作成し、ヒト型の AA アミロイドーシスモデルマウスを作成する。その他伝播性が示唆されたチーターの AA アミロイドーシスの解析を行う。

②透析アミロイドーシス (AB₂M) のモデルマウス (*hB2MTg, mB2m^{-/-}*) を作成し自然発症とアミロイド線維による誘発を試みる。さらに関節アミロイドーシスを誘発する為に II 型コラーゲン抗体カクテルを用いた関節炎

を誘導する。

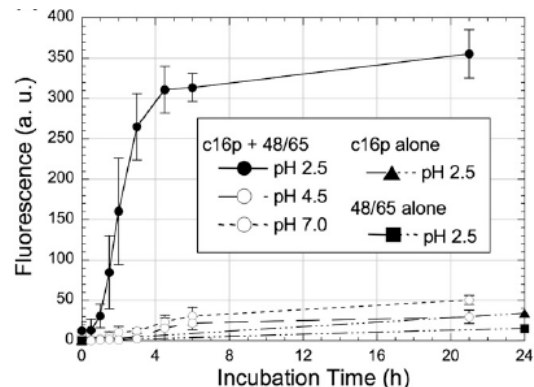
③FAP のモデルマウスを (*hTTRMet30Tg, mTtr^{-/-}*) を導入し (山梨大、前田教授)、メカニズムの解明を目指すとともに、炎症モデルマウス等との交配を行う。

④*Hsf1^{-/-}* マウス (熱ショック蛋白質転写因子のノックアウト (KO) マウスで Hsp90, 40, 27 等の熱ショック蛋白質や IL-6 等の誘発が欠如する; 山口大、中井教授より導入済み) で、アミロイドーシスモデルマウスと交配して解析を行う。

4. 研究成果

(1) AApoAII アミロイドーシスを中心とした解析:

①試験管から生体まで体系的なアミロイドーシスの解析システムの構築の第一歩として、apoA-II 蛋白質の合成ペプチドを用いた試験管内線維形成機構の解析システムを開発した。apoA-II 蛋白質の N 末端 (第 6-16 アミノ酸) と C 末端 (第 48-65 アミノ酸) ペプチドが、アミロイド線維形成に必要であることを明らかにした。pH 2.5 の変性条件で 2 つのペプチド相互作用し、構造変換した中間体が形成され、アミロイド線維の核形成、線維伸張反応が速やかに進行することが明らかになった (Sawashita et al *BBA* 2009)。この解析システムの開発は、蛋白質化学的解析と生体での解析の統合を可能とし、体系的アミロイドーシス研究にとり、非常に重要な進捗であった (下図)。

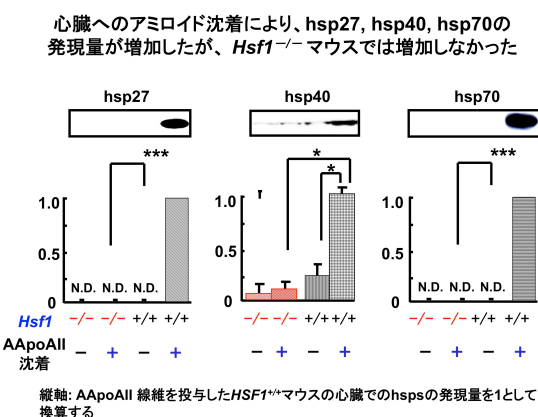


この解析系を用いて、f 型 apoA-II の C 末端ペプチドが強いアミロイド線維形成抵抗性を示すことが示され、congenic マウスを用いた生体での解析でも同様な結果が確認された。この f 型 C 末端ペプチドがアミロイドーシスの伝播や進行を抑制できる可能性を確かめるために、マウスへアミロイド線維を投与し、アミロイドーシスを誘発すると同時にペプチドを投与して、その抑制効果を検討している。また温度等の反応条件を調整して、マウスでの伝播性を持つアミロイド線維を作成することに成功している。

②またアミロイドーシスの伝播の新たな経路として、骨格筋に沈着したアミロイド線維を介する経路を明らかにし (Quan et al *PLoS Pathogen* 2010)、食品を介した伝播の可能性を示唆した。また糞中に伝播性の強いアミロイド線維が存在することを明らかにした (Wang 論文準備中)。

③アミロイドーシスの発症に関与する要因として、飼料中の脂肪酸組成 (Umezawa et al *J Grontol*2009)や apoA-I (Wang et al *J Lipid Res* Revised) を新たに明らかにした。特に apoA-I の欠失はアミロイドーシスの発症を促進したので、他のアミロイドーシスのモデルマウスと交配して、新たなモデルマウスの作成を進めている。

④アミロイドーシスと熱ショック蛋白質 (HSP) 等の分子シャペロンとの関連を調べる為に R1. P1-*Apoa2^c* マウスへ *Hsf1* の KO や Tg を導入してアミロイドーシスの発症を解析した。従来細胞質での反応とされていた HSF1 を介した熱ストレス反応 (HSR) が AApoAII アミロイド線維の細胞外への沈着で誘発されること、*Hsf1* の KO マウスでは HSR が抑制され、特に心臓でアミロイド沈着が促進され、心臓の肥大や、機能不全が起きること、さらに *Hsf1*Tg マウスではアミロイド沈着が抑制されることを明らかにした。これらの結果は HSF1 がアミロイドーシスの進行や治療に重要な役割を果たしていることを示し、今後の病態解明や、新たな治療法の開発への多大な貢献をすると考えている。



⑤アミロイドーシスの発症を調節する遺伝的因子を解析するために、apoA-II の 4 種の対立遺伝子 (*Apoa2^a*, *Apoa2^b*, *Apoa2^c*, *Apoa2^f*) を C57BL/6 と SAMR1 系統に導入した congenic mouse 系統を作成し、アミロイドーシスを誘発した。現在の所、遺伝的背景による発症の違いは確認されていない。また高月齢 (~2 年) の R1. P1-*Apoa2^c* を作成しアミロイドーシスの誘発を行い、若齢マウスと比較している。(現在解析中)。アミロイド線維の伝播やアミロイド産生細胞の標識

のために *Apoa2^c*-MycTg マウスを作製した。現在 SAMR1-*Apoa2^{-/-}* に戻し交配中である。このマウスの開発が完成すれば、アミロイド線や、アミロイド産生細胞を Myc でラベルして、内在性のアミロイド蛋白質 (apoA-II) や細胞と区別することが可能となるためアミロイドーシスの伝播経路やアミロイド蛋白質の動態の解析が著しく容易かつ詳細に解析することができるかと期待している。

(2) 他のアミロイドーシスのモデルマウスを中心とした解析:

①反応性 (AA) アミロイドーシスの解析では、国際保護動物であるチーターの AA アミロイド蛋白質の詳細な解析を行い、糞中の伝播性の強い AA アミロイド線維を介した伝播の可能性を示した (Zhang et al *Proc Nat Acad Sci USA* 2008, Zhang et al *J Hered* 2008)。また高齢牛の腎臓や筋肉に AA アミロイド沈着を認め、マウス AA アミロイドーシスのシステムで伝播性を認めた (Yoshida et al *Amyloid* 2009)。これらの結果は慢性炎症等の前病条件を持つ動物や患者でアミロイド線維を含んだ食品による伝播の可能性を示唆した点で意義がある。

②血清 β_2m 濃度が患者血清の 3 倍以上である透析アミロイドーシス (AB₂M) のモデルマウス (*hβ2M*Tg, *mβ2m*^{-/-}) を作成し自然発症とアミロイド線維による誘発を試みた。しかし AB₂M アミロイド線維の沈着は観察されず、アミロイド沈着には高濃度の β_2m とアミロイド線維の伝播以外の要因が必要であることが明らかになった (Zhang et al *Amyloid* 2010)。さらに関節アミロイドーシスを誘発する為に II 型コラーゲン抗体カクテルを用いた関節炎を誘導したが、まだアミロイド沈着には至っていない。

③ FAP のモデルマウスを (*hTTR*Met30Tg, *mTtr*^{-/-}) を導入し、交雑で *Apoa2^{-/-}*, *Apoa1^{-/-}* や *Hsf1^{-/-}* を導入したマウスにアミロイド線維を投与して発症を誘発したが、現在のところアミロイド線維の沈着には至っていない。

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 20 件)

- ① Wang Y, Sawashita J, Qian J, Zhang B, Fu X, Tian G, Chen L, Mori M, Higuchi K. ApoA-I deficiency in mice is associated with redistribution of apoA-II and aggravated AApoAII amyloidosis. *J Lipid Res* 2011(査読有り) (in press)
- ② Qian J, Yan J, Ge F, Zhang B, Fu X,

- Tomozawa H, Sawashita J, Mori M, Higuchi K. Mouse senile amyloid fibrils deposited in skeletal muscle exhibit amyloidosis-enhancing activity. *PLoS Pathogens* 6: e1000914, 2010 (査読有り)
- ③ Zhang P, Fu X, Sawashita J, Yao J, Zhang B, Qian J, Tomozawa H, Mori M, Ando Y, Naiki H, Higuchi K. Mouse model to study human A β 2M amyloidosis: Generation of a transgenic mouse with excessive expression of human β 2-microglobulin. *Amyloid* 17: 50-62, 2010 (査読有り)
- ④ Chambers JK, Kanda T, Shirai A, Higuchi K, Ikeda SI, Une Y. Senile systemic amyloidosis in an aged savannah monkey (*Cercopithecus aethiops*) with tenosynovial degeneration. *J Vet Med Sci* 72: 657-659. 2010 (査読有り)
- ⑤ 銭金澤、弘瀬雅教、王耀勇、張蓓茹、付笑影、澤下仁子、張鵬堯、友澤寛、森政之、中井彰、樋口京一：マウス老化アミロイドーシスにおける熱ストレス反応の役割；HSF1 ノックアウトマウスを用いた解析。基礎老化研究、34: 23-26, 2010. (査読無し)
- ⑥ Schmelzer C, Kubo H, Mori M, Sawashita J, Kitano M, Hosoe K, Boomgaaden I, Doring F, Higuchi K. Supplementation with the reduced form of Coenzyme Q10 decelerates phenotypic characteristics of senescence and induces a PPAR- α gene expression signature in SAMP1 mice. *Mol Nutr Food Res* 54(6): 805-815, 2010 (査読有り)
- ⑦ Tomozawa H, Nishio A, Okuhara U, Higuchi K, Matsumoto K, Mori M. BN.MES-Cybares congenic rats manifest focal necrosis with eosinophilic infiltration in the liver without blood eosinophilia. *Exp Animal* 59: 469-478, 2010 (査読有り)
- ⑧ Okudaira S, Shimizu M, Otsuki B, Nakanishi R, Ohta A, Higuchi K, Hosokawa M, Tsuboyama T, *Nakamura T. Quantitative trait locus on chromosome X affects bone loss after maturation in mice. *J Bone Miner Metab* 28: 520-531, 2010 (査読有り)
- ⑨ Sawashita J, Kametani F, Hasegawa K, Tsutsumi-Y S, Zhang B, Yan J, Mori M, Naiki H, Higuchi K. Amyloid fibrils formed by selective N-, C-terminal sequences of mouse apolipoprotein A-II. *Biochim Biophys Acta -Proteins & Proteomics* 1794: 1517-1529, 2009 (査読有り)
- ⑩ Umezawa M, Higuchi K, Mori M, Matsushita T, Hosokawa M. Effect of dietary unsaturated fatty acids on senile amyloidosis in senescence-accelerated mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64: 646-652, 2009 (査読有り)
- ⑪ Yoshida T, Zhang P, Fu X, Higuchi K, Ikeda S. Slaughtered aged cattle might become one dietary source exhibiting amyloid enhancing factor activity. *Amyloid* 16: 25-31, 2009 (査読有り)
- ⑫ 樋口京一、前田秀一郎：アミロイドーシスのモデル動物。医学のあゆみ 225: 423-428, 2009. (査読無し)
- ⑬ 樋口京一：アミロイドーシスの伝播 -プリオン病以外のアミロイドーシスは伝播するのか？ 医学のあゆみ. 225: 436-440, 2009 (査読無し)
- ⑭ 樋口京一：アミロイドーシスの伝播 ～チーターのアミロイドーシスを例に～. 血液フロンティア 19: 1397-1402, 2009 (査読無し)
- ⑮ Zhang B, Une Y, Fu X, Yan J, Ge F, Yao J, Sawashita J, Mori M, Tomozawa H, Kametani F, Higuchi K. Fecal translation of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease. *Proc Nat Acad Sci USA*, 105: 7263-7268, 2008, (査読有)
- ⑯ Zhang B, Une Y, Ge F, Fu X, Qian J, Zhang P, Sawashita J, Higuchi K, Mori M. Characterization of the cheetah serum amyloid A1 (SAA1) gene: critical role and functional polymorphism of a cis-acting element. *J Heredity* 99: 355-363, 2008, (査読有り)
- ⑰ 樋口京一：分子シャペロンとアミロイドーシス。分子細胞治療：318-323、2008. (査読無し)
- ⑱ 樋口京一、張 倍茹、宇根有美、亀谷富由樹、澤下仁子、森 政之：チーターのアミロイドーシスはプリオンのように伝播するか？ *Dementia Japan* 22: 207-214, 2008, (査読無し)
- ⑲ 樋口京一。チーターのアミロイドーシス：アミロイドーシスはプリオンのように伝播するか？信州医誌 58(6) 405-406, 2009. (査読無し)
- ⑳ Zhang G, Zhang B, Fu X, Tomozawa H, Matsumoto K, Higuchi K, Mori M. Senescence-Accelerated Mouse (SAM) strains have a spontaneous mutation in the *Abcb1a* gene. *Exp Anim* 57: 413-441, 2008 (査読有り)
- [学会発表] (計 29 件)
- ① Higuchi K: Transmission of amyloidosis in mouse and cheetah. Implication in human systemic amyloidosis. International Symposium on transmission of Amyloidosis. 2011.1.27, Tokyo
- ② 銭金澤、弘瀬雅教、張蓓茹、王耀勇、付笑

- 影、澤下仁子、張鵬堯、友澤寛、森政之、中井彰、樋口京一：マウス老化アミロイドーシスにおける熱ストレス反応の役割：HSF1 ノックアウトマウスを用いた解析。第5回臨床ストレス応答学会、2010. 11. 19, 徳島
- ③ 銭金澤、弘瀬雅教、張蓓茹、王耀勇、付笑影、澤下仁子、張鵬堯、友澤寛、森政之、中井彰、樋口京一：HSF1 ノックアウトにおける老化アミロイドーシスの促進。第25回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、2010. 7. 9, 金沢
- ④ 樋口京一：モデル動物から学ぶ老化と予防医療。第25回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。公開講座「食と老化、脳機能」2010. 7. 10, 金沢
- ⑤ 王耀勇、銭金澤、田耕、澤下仁子、森政之、樋口京一：炎症反応性AAアミロイドーシスにおけるアポリポ蛋白質A-IIの機能。第57回日本実験動物学会総会、2010. 5. 13, 京都
- ⑥ 樋口京一：全身性アミロイドーシスの伝播機構。第82回日本生化学大会(シンポジウム; プリオンの感染と進化) 2009. 10. 22, 神戸
- ⑦ Higuchi K Pathogenesis of amyloidosis, findings from animal models of systemic amyloidosis. 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine. 2009.10. 8, Sapporo (Topics, invited speaker)
- ⑧ Qian J, Zhang B, Wang Y, Fu X, Ge F, Yan J, Sawashita J, Zhang P, Tomozawa H, Mori M, Nakai A, Higuchi K Accelerated senile amyloidosis in heat shock transcription factor-1 (Hsf1) deficient mice. 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine. 2009.10. 8, Sapporo
- ⑨ 樋口京一：全身性アミロイドーシスの伝播機構。大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質立体構造を基盤とするプリオン現象の解明と制御」2009. 7. 14, 大阪
- ⑩ 樋口京一、森政之、竹田俊男：老化促進モデルマウス(SAMP)の現状と遺伝的特性。第56回日本実験動物学会総会(シンポジウム; マウスを用いた老化への分子遺伝学的アプローチ) 2009. 5. 14, 大宮

[図書] (計6件)

- ① 樋口京一：医歯薬出版 全身性アミロイドーシス。「アミロイドーシス診療のすべてーガイドライン完全詳解ー」2011, pp197-204
- ② 樋口京一、池田修一：金原出版 全身性アミロイドーシスの伝播。「プリオン病と遅

- 発性ウイルス感染症」2010, pp44-50
- ③ 樋口京一：東京大学出版 アミロイド。「新老年学」2009, pp55-61
- ④ 樋口京一：アドスリー(丸善) アミロイドモデル動物。「老化・老年病研究のための動物実験ガイド」2008, pp95-100
- ⑤ 樋口京一：共立出版 アミロイドーシス。「キーワード：蛋白質の一生」2008, pp907
- ⑥ Higuchi K, Fu X, B Zhang, Sawashita J, Mori M: Research SignPost, Genetics and transmission of mouse systemic amyloidosis. "Biophysical Inquiry into Protein Aggregation and Amyloid Diseases" 2008, pp253-267

[その他]

ホームページアドレス

加齢生物学分野：

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byota/i/>

老化促進モデルマウス研究協議会：

<http://samrc.md.shinshu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI KEIICHI)
信州大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20173156

(2) 研究分担者

森 政之 (MORI MASAYUKI)
信州大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：60273190

澤下 仁子 (SAWASHITA JINKO)
信州大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40359732

亀谷 富由樹 (KAMETANI FUYUKI)
(財)東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・主任研究員
研究者番号：70186013

(3) 連携研究者

内木 宏延 (NAIKI HIRONOBU)
福井大学・医学部・教授
研究者番号：10227704

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