

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24248024

研究課題名(和文)アルキルアミド型付加体をプローブとした脳内老化評価システムの確立と応用

研究課題名(英文) Establishment and application of evaluation system of brain aging using alkyl-amide adducts as probe

研究代表者

大澤 俊彦 (OSAWA, TOSHIHIKO)

愛知学院大学・心身科学部・教授

研究者番号：00115536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヘキサノイル及びプロパノイルリン脂質付加体の微量検出定量法の構築、特に、抗体チップ化を検討した。さらに、レビー小体病(LBD)におけるシヌクレイン、アルツハイマー症(AD)におけるA β タンパク質の毒性増加のメカニズム解明を目的に、アミド型付加シヌクレイン、A β タンパク質の酸化修飾機構の解明を行った。また、脳内酸化ストレスの制御を目的に、アスタキサンチンとその立体異性体の機能解析を中心に行った。

研究成果の概要(英文)：Chemical and immunochemical analytical methods for quantification of hexanoyl- and Propanoyl-modified phospholipids have been evaluated, in particular, trials for construction of "Antibody chip" has been developed. α -Synuclein accumulates as insoluble fibrils in the Lewy bodies and protein aggregation such as amyloid protein is considered to be an important process for the toxicity, so-called the amyloid cascade. Our research group have tried to find chemical structures of amide-modified α -synuclein and amyloid protein and aggregation mechanism. We have also tried to find the mechanism of reguration of antioxidative food factors using astaxanthin and its stereoisomers.

研究分野：農学

キーワード：アルキルアミド型付加体、プロパノイル型付加体、ヘキサノイル型付加体、リポソーム、脳内神経細胞、アルツハイマー症、抗酸化食品因子、アスタキサンチン

1. 研究開始当初の背景

アルキルアミド型付加体ヘキサノイルリジン (HEL) は、リノール酸などの ω 6 脂肪酸に由来する脂質酸化初期産物 (脂質ヒドロペルオキシド) によるリジン修飾物として、1999 年に研究代表者らのグループにより初めて報告した「純国産」とも言えるバイオマーカーである (Kato et al., *J. Biol. Chem.* 1999)。その後、プロパノイルリジン (PRL) (Hisaka et al., *Free Rad. Biol. Med.* 2009) やスクシニルリジン (SUL) などカルボキシルアルキルアミド型付加体も含めた新規な酸化修飾付加体を見出すことに成功している。HEL については、われわれの研究グループにより特異モノクローナル抗体の樹立に成功し、すでに ELISA キットも市販化されており、動脈硬化病巣や酸化ストレスを受けた肝臓・腎臓などにおける蓄積が明らかとなっていた。

一方、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの ω 3 多価不飽和脂肪酸は抗酸化活性、神経シナプス形成促進作用等、優れた生理作用から積極的な摂取が勧められているが、ラジカルを捕捉する過程で自身が酸化され、毒性をもつ脂質過酸化物を生成する可能性についてはほとんど考慮されていない。PRL は ω 3 脂肪酸の酸化物に由来していることから、HEL も含めて分別定量することで生体・食品内における脂質過酸化の実態 (ω 3 と ω 6 の寄与割合) が明らかに出来ると考えている。我々は DHA など ω 3 脂肪酸に富む脳組織において、加齢ラットの海馬領域の免疫染色で PRL が蓄積していることを見出しており、脳組織の過酸化が脳老化の機序に深く関わっていることを示すと考えられる (日坂ら、学会発表済)。これら付加体の発見の経緯や詳細については総説などにまとめている (Kato & Osawa, *Arch. Biochem. Biophys.* 2010)。

このような研究の過程で、大澤らは、脳内における代表的なドパミン酸化修飾物として知られる 6-ヒドロキシドパミンに加え、新規なアルキルアミド型ドパミン付加体の生成が脳内でのドパミンの減少と共に神経細胞死を誘導することを明らかにした (Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 2008)。その後、ウサギの老化赤血球中や肝障害モデルラットの系を用いて、新規なアミド型付加リン脂質の存在を有機化学的・免疫化学的に明らかにし、新しい生理的役割解明へのアプローチとして世界的にも大きく注目されていた (Hisaka et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2010)。

一方、脳内老化抑制が期待される抗酸化食品因子として、アスタキサンチンが大きな注目を集めている。申請者らも、アスタキサンチンの生体内活性体は、従来一般的に推定されている all-trans 型ではなく、cis 体、特に、9-cis 体が本体である可能性が高いことを細胞レベルで報告し (Liu et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007)、DHA

ヒドロペルオキシドによるドパミン神経細胞の酸化障害を効果的に防御できる可能性を明らかにしたが (Liu et al., *Brain Res.*, 2008) 詳細は明らかではなかった。

2. 研究の目的

生体内で生じる過剰な酸化ストレスは、脂質分子の酸化のみならず二次的に生体内構成成分の酸化修飾を誘導する。これまでの研究から脂質ヒドロペルオキシドとタンパク質のリジン残基が反応して生じるアミド型付加体 (ヘキサノイルリジン HEL やプロパノイルリジン PRL 等) を新規に見だし、酸化ストレスマーカーとして活用してきた。さらに、われわれはこのようなアミド型付加体が赤血球や肝組織中ではリン脂質との反応で生成し、脳内ではドパミン付加体の形成を明らかにしている。本研究では、生体内、特に脳内での化学的なアミド付加体の生成機構を検討すると共に、ヒトにおける酸化ストレスレベルの評価に応用できるバイオマーカーを、分子レベルで有機化学的、免疫化学を基盤にした研究アプローチで確立する。さらに、「ブレインフーズ」として期待されているアスタキサンチンを実例として用いることにより、抗酸化食品因子の脳内神経変性抑制を科学的、定量的に評価できるか否か検討する。

3. 研究の方法

アミド型付加体の生理的意義や有用性解明を目的に、3つの研究方法に分けて研究を実施した。

(1) 脳内におけるアミド型付加体の生成機構を化学的 (LC-MS/MS) 及び免疫化学的に解明、及び、アルキルアミド型リン脂質付加体の AD 未病診断バイオマーカーとしての有用性の確立を行った。具体的には、基礎データの蓄積が最も進んでいるヘキサノイルリン脂質付加物と共にプロパノイル型リン脂質付加体の有機化学的な生成機構の解析、反応機構の解明を HPLC や四重極型 LC-MS/MS 等を駆使した検討を行った。実際には、プロパノイル型付加体の化学合成、プロパノイル型付加体に特異的なモノクローナル抗体の作製、そして既存のヘキサノイル型付加体とも併せて、脳組織の免疫染色の実施、脳髄液中での存在・定量のための ELISA 法の確立に焦点を絞って研究を行った。

(2) AD や PD モデル細胞、モデルマウスとヒトサンプル (剖検脳、脳脊髄液、血液、尿等) を用いた、アミド型リジン付加体、ヘキサノイル型及びプロパノイル型ドパミン付加化合物の疾患初期のバイオマーカーとしての有用性の確立と神経細胞変性機構の解明を行った。タンパク質解析には平成 24 年度に私学助成により愛知学院大学に設置された Q-Trap 3200 質量分析器を利用した。A β タンパクは 40-43 アミノ酸残基からなるアルツハイマー病患者の脳切片を、PRL 特異

抗体を用い免疫組織化学染色し、Confocal microscopy で観察を行い、脳内の老人斑を構成する A β タンパクと PRL の共染を行った。さらに、in vitro における DHA 由来ヒドロペルオキシドと A β タンパクとの反応により、タンパクのどの部位が PRL 修飾を受けているのかの分子レベルでの生成機構の解析を抗 PRL 抗体及び質量分析器により行った。また、認知症予防のためのヒト臨床試験の基盤研究として、アルツハイマー症患者の脳組織やヒト髄液中で増加が認められた PRL 化 A β タンパクについて修飾部位の解析を行う。A β タンパクは PRL 化を受けることにより構造変化を起こし、凝集する。特に、強い細胞毒性を有する凝集中間体であるオリゴマー生成の過程における PRL の関与を検討するために、このプロパノイル化による A β の生理作用の変化の検証を行う。

(3) アミド型付加体を用いた抗酸化食品因子の機能性評価システムの確立を行った。アスタキサンチンは、海洋生物中に存在する強力な抗酸化物質であり、大きな注目を集めているものの、有機化学的な生体内活性体の同定はなされていない。そこで、われわれが、活性本体と推定している 9-cis 体を用いて、DHA ヒドロペルオキシドによる神経変性モデル細胞に対する保護効果の評価法の確立を行った。ミトコンドリアをターゲットとした抗酸化的な保護メカニズムを介した防御機構により脳内神経細胞のアポトーシスを抑制することを明らかにしている。そこで、アスタキサンチンの脳内神経細胞変性に対する免疫細胞、特に好中球の過剰発現による酸化ストレスの予防効果の解析を目的に、まず、HL-60 より得た好中球様細胞懸濁液に、本年度に大量調製することができた 9-cis 型のアスタキサンチンを添加し fMLP で刺激することで、細胞内カルシウムイオン濃度上昇を表す蛍光、スーパーオキシド産生を表す化学発光の同時測定を行った。さらに、将来的なヒト介入研究への展開の可能性についても検討した。

以上の研究方法を統合してアミド型付加体の生理的意義やバイオマーカーとしての有用性を明らかにするための研究アプローチとした。

4. 研究成果

(1) 研究初年度である平成 24 年度は、アミド付加体生成機構の検討として図-1 に示したように、プロパノイル型付加体 (PRL) に特異的なモノクローナル抗体の作製、そして既存のヘキサノイル型付加体(HEL)やヘキサノイルドーパミン(HED)などとも併せて、脳組織の免疫染色の実施、脳髄液中での存在・定量のための ELISA 法の確立を行うことができた。特に、PRL は、グルタミン受容体に結合し、細胞内カルシウム濃度を増加することにより、神経細胞死を引き起こすことが示唆されたので、リポソームにおける役

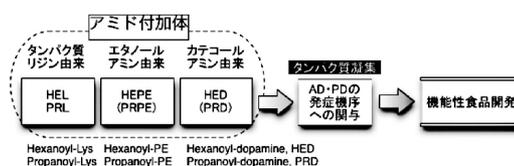


図-1

割について化学的な解析を行った。方法は、リポソームを銅イオンと共存させた脂質過酸化反応系で生成した酸化リポソームをフォスホオリパーゼ D (from *Streptomyces chromofuscus*) 処理し、n6 脂肪酸酸化のマーカであるヘキサノイル化フォスファチジルエタノールアミン (NHPE) から N-ヘキサノイルエタノールアミン (HEEA) を切り出し、四重極型の質量分析器により検出定量を行った。また、現在、n3 脂肪酸酸化のマーカであるプロパノイル化フォスファチジルエタノールアミン (NPPE) についても化学合成及び微量検出法の開発を行っている。さらに、このリポソームに抗酸化物質として代表的なビタミン E、クロロゲン酸、BHT をそれぞれ添加し、抗酸化評価法として活用出来ることを確認した。さらに、細胞内への取り込みを可視化するため、リポソームの調製時に蛍光脂質を封入して得られたリポソームをマウス由来の培養細胞 RAW264.7 に導入し、細胞内へのリポソームの取り込みを蛍光顕微鏡により確認することができた。また、ヒトレビー小体病 (LBD) の黒質ドーパミンニューロンでは顆粒状の酸化 DHA 修飾タンパク質の蓄積を見出し、 α -シヌクレイン過剰発現培養細胞ではミトコンドリア機能障害が惹起されることを明らかにすることができた。

(2) 2 年目の平成 25 年度は、 α -シヌクレインを過剰発現させたレビー小体病モデル細胞をドコサヘキサエン酸(DHA)で刺激することで、プロパノイルリジン(PRL)およびスクシニルリジン(SUL)により修飾を受けたタンパク質が蓄積されることを見いだした。PRL, SUL 修飾タンパク質の一部は凝集した α -シヌクレインであり、DHA の濃度依存的に細胞死が惹起された。ヘキサノイルエタノールアミン(HEEA)およびプロパノイルエタノールア(PREA)の微量検出定量法の構築を目的に、安定同位体を含む内部標準標品も合成、生体膜モデルとしてリポソームを用いた HEEA, PREA の検出を検討し、エイコサペンタエン酸(EPA)あるいは DHA を含むフォスファチジルコリンを組み込んだリポソームからは PREA が検出され、リノール酸を構成脂肪酸とするカルジオリピンを組み込んだリポソームからは HEEA の検出に成功した。さらに、直接、修飾リン脂質を対象に、HEEA および PREA の HILIC-MS による検出法も構築した。しかし、HEPE, PRPE をエピトープとする抗体作成では、特異性の高い細胞株を得ることはできなかった。さらに、マクロファージ系細胞 RAW264.7 に取り込ませたヘキサノイルリジン(HEL)および

PRLの細胞内代謝についての検討も行い、経時的な取り込みが確認され、取り込み後、培養時間とともに細胞外に遊離のHELあるいはPRLが増加していることが明らかとなった。さらに、アスタキサンチンやゴマリグナン代謝物の脳内神経細胞変性の対する抑制作用の検討のために、神経細胞(SHSY-5Y細胞)を組み込んだ免疫賦活・抗酸化・抗炎症作用の評価システムの構築にも成功した。

(3) 最終年度の平成26年度では、加藤らの研究グループは、脂質酸化の初期産物である脂質ヒドロペルオキシドとアミノリン脂質との反応に着目し、アミド型付加体であるn-6系脂肪酸由来のN-hexanoyl phosphatidylethanolamine (HEPE)及びn-3系脂肪酸由来のN-propanoyl phosphatidylethanolamine (PRPE)の生成およびその代謝について検討を行い、酸化LDLからN-hexanoylethanolamine (HEEA)を検出した。また、マクロファージ様細胞(RAW264.7)にHEPE及びPRPEを導入したリポソームを取り込ませ、培養液中に排出された遊離アミド型付加体(HEEAおよびPREA)のLC/MS/MS検出を行うことができた。

一方、丸山らのグループは、神経細胞での細胞死の過程で選択的な過酸化脂質修飾タンパク質(アミド型付加体)の増加を認め、さらに、LBDモデルである α -シヌクレイン(α SYN)過剰発現培養細胞に脂質過酸化ストレスを惹起した結果、レビー小体病様の封入体と細胞死が惹起され、オートファジーの機能障害を認めた。また、アミド型付加修飾を受けた $A\beta$ タンパク質がグルタミン受容体に結合し、細胞内カルシウム濃度を増加することにより、神経細胞死を引き起こすことを示唆することができた。

また、大澤らの研究グループは、抗酸化ポリフェノールとともにカロテノイドの代表としてアスタキサンチンを対象に、浜松ホトニクス研究所との共同研究で開発されたヒト前骨髄性白血病由来の細胞HL-60による抗酸化・抗炎症・自然免疫賦活同時評価細胞試験法を中心に用いて、脳内でのミクロペルオキシダーゼの過剰発現に対するアスタキサンチンの検討を行ったところ、生体内代謝活性体と推定される9-cis体が食品成分とし

て摂取するall-trans型よりも過剰な炎症反応に対して抑制効果を有することが明らかとなった。現在、9-cisアスタキサンチンを用いてヒト介入試験のために図-2に示したように、特に認知症モデルの細胞や動物を用いて検討を行っている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計14件)

- ① 大澤俊彦、クルクミン、テトラヒドロクルクミンの持つ機能性研究の最近の動向、査読無、Functional Food, Vol.9(1),2015, pp.4-9
- ② Niwa, T., Yokoyama, S., Matsugasaki, N., Inomata, E., Taira, A., Osawa, T., Stereochemical determination of O-desmethylangolensin produced from daizein, Food Chemistr, 査読有、Vol.171, 2015, pp.153-156
DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.08.122
- ③ Naoi M, Riederer P, Maruyama W., Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. J. of Neural Transmission, 査読有、2015、印刷中
DOI: 10.1007/s00702-014-1362-4
- ④ Hayakawa T, Maruyama W, 外5名中6番目、SIRT1 suppresses the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic gene regulation. PLoS One, 査読有、Vol.10(1), 2015、印刷中
DOI: 10.1371/journal.pone.0116480
- ⑤ Wu, Y., Kazumura, K., Maruyama, W., Osawa, T., Naoi, M., Rasagiline and selegiline suppress calcium efflux from mitochondria by PK11195-induced opening of mitochondrial permeability transition pore: a novel anti-apoptic function for neuroprotection, J. of Neural Transmission, 査読有、2015、印刷中
DOI: 10.1007/s00702-015-1398-0
- ⑥ Yoji Kato, Shigeki Ono, Noritoshi Kitamoto, Anthony J. Kettle, Covalent modification of cytoskeletal proteins in neuronal cells by tryptamine 4,5-dione, Redox Biology, 査読有、Vol.2, 2014, pp.983-990
DOI: 10.1016/j.redox.2014.08.004
- ⑦ 大澤俊彦、ゴマリグナンによる神経変性疾患予防機能、査読無、Functional Food, Vol.7(2)、2013、pp.90-96
- ⑧ Mochizuki, M., Osawa, T. 外4名中4番目、Effects of long-term supplementation with tetrahydrocurcumin and branched-chain amino acids on

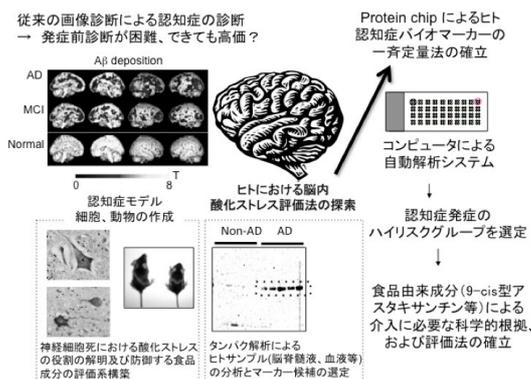


図-2

- glucose tolerance and muscle protein content in mature rats、J. Phys. Fitness Med., 査読有、Vol.2(4)、2013、pp.509-513
DOI: 10.7600/jpfsm.2.509
- ⑨ 大澤俊彦、超簡単フードファクター (第5回 カロテノイド)、査読無、アンチエイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌アンチエイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌、Vol.9 (5)、pp.77-82
- ⑩ Niwa,T.,Yokoyama,S., Osawa,T.、Effect of the genistein metabolite on leptin secretion in murine adipocytes in vitro.、Food Chem.、査読有、Vol.138(1)、2013、pp.122-125
DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.09.108
- ⑪ Naoi M, Maruyama W., Inaba-Hasegawa K. Type A and B monoamine oxidase in age-related neurodegenerative disorders: their distinct roles inneuronal death and survival. Curr Top Med Chem. 査読有、Vol.12(20)、2012、pp2077-2188
Doi: 10.2174/1568026611212200006
- ⑫ Ishitsuka, Y., Kato, Y., Osawa, T.外 5名中 4、6 番目、Increased halogenated tyrosine levels are useful markers of human skin ageing reflecting denatured proteins by the past skin inflammation. Clinical and Experimental Dermatology、査読有、Vol.37、2012、pp252-258
DOI:10.1111/j.1365-2230.2011.04215.x.
- ⑬ 大澤俊彦、Antioxidative phytochemicals and biomarkers、査読無、J. Food & Drug Anal.、Vol.20、2012、pp350-354
- ⑭ 大澤俊彦、アスタキサンチンの持つ脳内老化制御機能、査読無、Functional Food、Vol.5(4)、2012、pp324-331
- [学会発表] (計 22 件)
- ① Shamoto-Nagai M., Naoi M., Osawa T., Motoyama N., Minamiyama M., Maruyama W.、DHA induces the dysfunction of cellular proteolysis system and the formation of alpha-synuclein aggregates in SH-SY5Y cells. Society for Neuroscience、2014.11.15-19、ワシントン DC(アメリカ合衆国)
- ② Maruyama W., Shamoto-Nagai M., Naoi M., Hisaka S., Osawa T., Minamiyama M., Motoyama N., Role of lipid peroxide derived from PUFA in the conformational change of alpha-synuclein and cell death, Society for Neuroscience、2014.11.15-19、ワシントン DC(アメリカ合衆国)
- ③ 永井雅代、日坂真輔、大澤俊彦、直井信、南山誠、本山昇、丸山和佳子、alpha-synuclein は細胞内の活性酸素産生を低下させ、タンパク分解系を活性化することで神経細胞を保護している、第 87 回日本生化学会大会、2014.10.15-18、国立京都国際会館 (京都府京都市)
- ④ 永井雅代、直井信、大澤俊彦、丸山和佳子、alpha-synuclein 過剰発現細胞では脂質過酸化ストレス下でタンパク分解系が活性化する、第 57 回日本神経化学会、2014.9.29 日-10.1、奈良県文化会館 (奈良県奈良市)
- ⑤ 数村公子、大澤俊彦外 6 名中 8 番目、好中球の自然免疫応答を用いた新規食品機能性評価法で判明したアスタキサンチンの機能性、第 10 回アスタキサンチン研究会、2014.9.12、北海道大学医学部学友会館「フラテ」(北海道札幌市)
- ⑥ 平川実保、加藤陽二外 4 名中 6 番目、リポソーム酸化に伴う N-hexanoyl 及び N-propanoyl 修飾フォスファチジルエタノールアミンの生成、第 67 回日本酸化ストレス学会、2014.9.4-5、同志社大学 (京都府京都市)
- ⑦ 数村公子、大澤俊彦外 6 名中 8 番目、自然免疫応答を用いた新規食品機能性評価法で判明したアスタキサンチンの機能性、日本食品科学工学会第 61 回大会、2014.8.30、中村学園大学 (福岡県福岡市)
- ⑧ Hisaka S., Kato Y., Maruyama W., Osawa O.外 4 名中 5、7、8 番目、Propanoylation of amyloid β is the key post-translational modification to enhance its aggregability and neurotoxicity in Alzheimer's, 17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International、2014.3.23-26、国立京都国際会館 (京都府京都市)
- ⑨ Yoji Kato, 外 3 名、Modification of tubulins by reactive quinone derived from serotonin in neuronal cells, 17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International、2014.3.23-26、国立京都国際会館 (京都府京都市)
- ⑩ 加藤陽二、体内の酸化を測るストレスマーカーの研究、産業化を見据えた機能性食品を考える研究会 (招待講演)、2013.12.04、名城大学名駅サテライト (愛知県名古屋市)
- ⑪ Shamoto-Nagai M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M., Kurokawa-Nose Y., Maruyama W.、DHA peroxidation induced neural cell death_but alpha-synuclein play a

- neuroprotective role with proteolysis system in SH-SY5Y cells overexpressed alpha-synuclein.、Society for Neuroscience、2013.11.9-13、San Diego (アメリカ合衆国)
- ⑫ Maruyama W.外 4 名、Development of new antibody array and its application to evaluate anti-dementia drugs.、Society for Neuroscience、2013.11.9-13、San Diego (アメリカ合衆国)
- ⑬ Ryo Matsumoto, Noritoshi Kitamoto, Yoji Kato、Formation of amide-type lipid-lysine adduct in model systems, Antioxidants and Redox Process in Health .、Bilateral Meeting Brazil-Japan、2013.10.21-22、サンパウロ (ブラジル)
- ⑭ Yoji Kato、Detection of protein tyrosine modifications by mass spectrometry and antibodies, Antioxidants and Redox Process in Health .、Bilateral Meeting Brazil-Japan、2013.10.21-22、サンパウロ (ブラジル)
- ⑮ Nagai-Shamoto M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M, Nose-Kurokawa Y., Maruyama W.、Modification of a-synuclein by lipidperoxide derived from PUFA.、Neuro2013、2013.6.20-23、国立京都国際会館 (京都府京都市)
- ⑯ Shamoto-Nagai M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M.,Maruyama W.、Modification of alpha-synuclein by lipidperoxide derived from PUFA-The relevance of cell death in PD.、第 5 回 NAGOYA グローバルリトリート、2013 年 2 月 1 日、愛知健康プラザ (愛知県名古屋)
- ⑰ 日坂 真輔、加藤陽二、丸山和佳子、大澤俊彦外 4 名中 5、7、8 番目、アミロイド β タンパク質における脂質過酸化に由来する翻訳後修飾による細胞毒性発現機構の解析、第 85 回日本生化学会大会、2012.12.14-16、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
- ⑱ 加藤陽二、酸化ストレスマーカーと老化・加齢疾患におけるその応用、第 29 回臨床フリーラジカル会議 (招待講演)、2012.12.7-8、京都・烟河 (京都府亀岡市)
- ⑲ 日坂真輔、加藤陽二、丸山和佳子、大澤俊彦外 4 名中 5、7、8 番目、多価不飽和脂肪酸は酸化ストレスを介して神経変性疾患を惹起しうるか、フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー学会 (招待講演)、2012.10.25、名古屋観光ホテル (愛知県名古屋市)
- ⑳ 丸山和佳子、加齢に伴う認知症の環境要因による制御の可能性、フォーラム

2012 衛生薬学・環境トキシコロジー学会 (招待講演)、2012.10.25、名古屋観光ホテル (愛知県名古屋市)

- ㉑ Shamoto-Nagai M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M.,Nose Y., Maruyama W.、Modification of α-synuclein by lipid peroxide derived from PUFA.、Asia-Pasific Society for Neurochemistry、2012.9.30～10.2、神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)
- ㉒ 大澤俊彦、酸化ストレスバイオマーカーの確立と応用、第 59 回日本栄養改善学術総会 (招待講演)、2012.9.12-14、名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

〔図書〕 (計 3 件)

- ① Kato Y.、Springer、Lipid Hydroperoxide-Derived Modification of Biomolecules(Subcellular Biochemistry 77)、2014、202
- ② 大澤俊彦、シーエムシー、未病診断とバイオマーカー、ニュートリゲノミクスを基盤としたバイオマーカーの開発—未病診断とテーラーメイド食品開発に向けて— (大澤俊彦、合田敏尚監修)、2013、pp.11-20
- ③ 大澤俊彦、シーエムシー出版、アスタキサンチンの機能と応用、2012、58-65

6. 研究組織

(1)研究代表者

大澤 俊彦 (OSAWA Toshihiko)
愛知学院大学・心身科学部・教授
研究者番号：00115536

(2)研究分担者

丸山 和佳子 (MARUYAMA Wakako)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・加齢健康脳科学研究部・部長
研究者番号：20333396

加藤陽二 (KATO Yoji)
兵庫県立大学・環境人間学部・教授
研究者番号：303053693

(3)連携研究者

日坂真輔 (HISAKA Shinsuke)
名城大学・薬学部・助教
研究者番号：60583838