

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293094

研究課題名(和文) アミロイドーシス発症を促進・抑制する生体分子環境解明：試験管実験と動物実験の統合

研究課題名(英文) Molecular pathological environments promoting/inhibiting the development of amyloidosis: the synergistic interaction of protein science and animal models

研究代表者

内木 宏延 (Naiki, Hironobu)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：10227704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 新規細胞外シャペロンを探索し、血清アミロイドP成分及びC反応性蛋白質のシャペロン効果を明らかにした。(2) 滑膜線維芽細胞に対する 2-ミクログロブリンアミロイド線維の細胞毒性を評価し、アミロイド線維が細胞内に取り込まれ、エンドソーム膜、リソソーム膜の破壊を介して壊死及びアポトーシスを引き起こすことを明らかにした。(3) 透析アミロイド沈着部位に共存するグリコサミノグリカン及びプロテオグリカンの免疫組織化学的検討を行い、各分子の特異的沈着様式を明らかにした。(4) 脳血管アミロイド症における生体分子の役割を検討し、基底膜構成分子がA β アミロイド線維形成を促進することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：(1) We found that C-reactive protein (CRP) and serum amyloid P component (SAP) may be a member of extracellular chaperones, and the pro- and anti-amyloidogenic activities of SAP are not mutually exclusive, but reflect two sides of the same coin. (2) We found that 2-microglobulin (2-m) amyloid fibrils endocytosed by the cultured rabbit synovial fibroblasts induce necrosis and apoptosis by disrupting endosomal/lysosomal membranes, proposing a novel mechanism on the cytotoxicity of amyloid fibrils. (3) We histopathologically analyzed the distribution of glycosaminoglycans and proteoglycans in the 2-m amyloid deposits and found the specific distribution patterns of individual molecules. (4) We found that basement membrane components accelerate the initiation of amyloid β -peptide fibril growth in vitro, supporting the essential role of vascular basement membranes in the development of cerebral amyloid angiopathy.

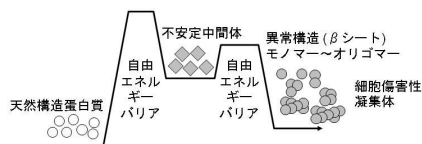
研究分野：病理学

キーワード：アミロイドーシス アミロイド線維 2-ミクログロブリン 細胞外シャペロン 血清アミロイド成分
C反応性蛋白質 細胞傷害 トランスジェニックマウス

1. 研究開始当初の背景

われわれはこれまでに、独自に開発した分光蛍光定量法及び反応速度論的実験系を駆使し、アルツハイマー病患者脳に認められる A β アミロイドーシス、および長期血液透析患者に発症する 2-ミクログロブリン (2-m) アミロイドーシスをモデル疾患に選び、アミロイド線維形成過程を説明する重合核依存性重合モデルを構築(図1) 様々な生体分子及び有機化合物の線維形成過程に及ぼす影響を解析して来た。

A. 重合核形成過程 (自由エネルギー論的に起こりにくい)



B. 線維伸長過程 (自由エネルギー論的に起こりやすい)

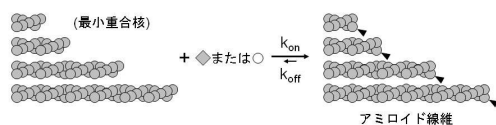


図1.アミロイド線維形成の重合核依存性重合モデル

一方研究分担者の樋口らは、独自にマウスアミロイドーシスモデルを開発、上記試験管モデルが動物レベルでも当てはまることを世界に先駆けて実証し、”Inducible proteopathies”の概念を生んだ。

われわれは最近、(1) リゾフォスファチジン酸 (LPA) など一部のリゾリン脂質、各種遊離脂肪酸 (NEFAs) など、陰性荷電を有する生体界面活性分子が、生理条件下における

2-m アミロイド線維の試験管内伸長反応を促進すること、(2) その分子機構として、LPA 及び NEFA が 2-m の天然構造を部分的にアンフォールドさせること、(3) LPA がアミロイド線維表面に結合し、線維構造を安定化させることにより脱重合を阻害することを明らかにすると共に、(4) 代表的ポリフェノール化合物のミリセチンが、A β 蛋白質モノマーの一次構造ではなく、A β アミロイド線維の高次構造(シート構造)を特異的に認識し、これに結合することにより抗アミロイド効果を示すことを明らかにした。

一方最近、アミロイド沈着を制御する細胞外蛋白質品質管理機構の存在が明らかにされ始めた。ごく最近われわれは、品質管理機構の中心を担う細胞外シャペロンの 2-マクログロブリンが、蛋白質が変性・凝集しやすい環境下で変性蛋白質と相互作用するために有利な構造、つまりダイマー化し疎水性領域をより露出した構造に自ら変化することで、疎水性相互作用により変性 2-m との親和性を高め、2-m アミロイド線維形成を抑制することを明らかにした。

これらの知見に基づき、われわれは次の様な作業仮説を構築した(図2)。2-m の血中濃度は血液透析患者で著しく増加し、血中、あるいは沈着局所に存在する様々な生体分子と相互作用することにより、2-m の天然

構造が部分的にアンフォールドする。その結果 2-m は異常構造を獲得し、重合核依存性重合モデルに従いアミロイド線維を形成、組織に沈着する。形成したアミロイド線維表面にも様々な生体分子が結合し、線維構造を安定化する。以上の結果、全身関節症状を主症状とする透析アミロイドーシスを発症する。一方、一群の細胞外シャペロンが、異常構造の 2-m を認識してこれに結合し、アミロイ

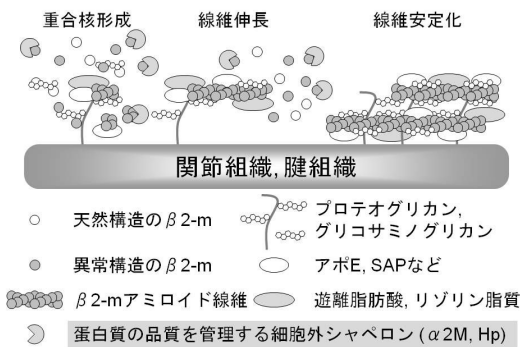


図2.アミロイド線維形成・沈着における生体分子間相互作用モデル

ド線維の形成・沈着を抑制する。

以上の様にわれわれは、アミロイド前駆蛋白質(種)の凝集・沈着をもたらす生体分子環境(畑)の蛋白質科学的解析で世界をリードして来た。21世紀のアミロイド研究における最重要テーマの一つが“アミロイド沈着の臓器特異性”である。個々のアミロイド前駆蛋白質は、なぜ特定の臓器に好んで沈着するのであるか?この問いに答える研究は、われわれを始めようやく緒に就いたのが現状である。

つい最近、野生型に比べ不安定で凝集しやすい変異型 2-m (Asp76Asn) が消化管と末梢神経に好んで沈着し、家族性アミロイドーシスを引き起こす事が報告された (Valleix et al. *N. Engl. J. Med.* 366:2276-2283, 2012)。これは 2-m アミロイド沈着の臓器特異性を考える上でブレイクスルーとなる知見であり、野生型及び変異型 2-m のアミロイド線維形成・沈着をわれわれの実験系で解析することにより、“アミロイド沈着の臓器特異性”に迫る事が期待できる。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト疾患モデルとして 2-ミクログロブリン (2-m) アミロイドーシスを選び、発症の分子機構を、独自に開発した試験管内実験系、新たに開発する遺伝子改変マウス、培養細胞系、臨床病理学的解析を有機的に組み合わせ、総合的に解明する。具体的には、(1) 種々の生体分子が 2-m アミロイド線維形成を促進・抑制する分子機構、特に細胞外シャペロンの 2-m 線維形成抑制機構を解明すること、(2) 2-m 線維による細胞・組織傷害機構を解明すること、(3) 2-m 線維形成・沈着を阻害する有機化合物を探索すること、(4) ヒトアミロイドーシスに共通する発症機構や治療戦略と共に、アミロイド沈

着の臓器特異性を説明する作業モデルを提案すること、の4点を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新規細胞外シャペロンの探索と 2-m アミロイド線維形成抑制機構解析:

2M やハプトグロビン、クラスチリン以外に、組織に沈着したアミロイド線維と共存する血清アミロイド P 成分 (SAP) や C 反応性蛋白質 (CRP) などの急性期蛋白質は、アミロイド前駆蛋白質に対するシャペロン活性を持つ可能性がある。まず初めに、モノクローマター搭載型マイクロプレートリーダーを用いた high-throughput 系により、アミロイド線維形成を抑制する新規細胞外シャペロンを探索した。

(2) 2-m アミロイド線維の細胞毒性評価:

2-m アミロイドーシスの主症状である関節炎の病態を踏まえ、われわれは既に、2-m アミロイド線維が、FCS (-) 培養下滑膜線維芽細胞の表面に結合することにより、特異的・濃度依存性に毒性を発揮し、細胞死を引き起こすことを明らかにしていた。この結果を基に、細胞毒性の詳細をリポソーム膜破壊法や種々のアポトーシス評価法により評価した。また、アミロイド線維による各種プロテアーゼや炎症性サイトカインの発現・分泌を、リアルタイム RT-PCR 法や ELISA 法を用いて解析した。

(3) 透析アミロイド沈着部位に共存するグリコサミノグリカン及びプロテオグリカンの検討 - 病理切片を用いた免疫組織化学的観察と MS 解析 - :

6 例の透析アミロイドーシス患者より採取した病理切片を用い、免疫組織化学では、一次抗体として、ヒアルロン酸 (HA)、ヘパラン硫酸 (HS)、コンドロイチン硫酸 (CS) 及びケラタン硫酸 (KS) 並びにヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG)、デコリン、パイグリンに対する抗体を用い、SAB-PO 法にて反応後 DAB 発色を行った。質量分析法は、2 例の病理切片よりアミロイド沈着部位を LMD 法で切り取り、可溶化後 LC-MS/MS 法により蛋白質の検出を行った。

(4) 脳血管アミロイド症における生体分子の役割:

アルツハイマー病に特徴的な病理学的所見に脳アミロイド血管症がある。電顕観察により、主に A₄₀ がアミロイド線維を形成し、クモ膜下～穿通枝動脈中膜の平滑筋周囲基底膜に沈着している。同症の発症機構を説明するモデルとして、Weller らのグループにより periarterial drainage pathway model が提唱されている。われわれはまず、様々な実験条件から生じるノイズを徹底的に排除し、生体分子の持つ微弱なアミロイド線維形成促進作用を高感度に測定するため、96 ウェルプレートにキャップを装着することにより、気液界面を排除した。次に、基底膜という生体界面

の再現と periarterial drainage flow の模倣を目指し、アミロイド線維形成を惹起しないセファローズビーズの表面に基底膜分子を共有結合させ、96 ウェルプレートを 1 rpm という低速で回転させることにより、ビーズが沈む時にビーズ表面の基底膜分子が反応溶液の相対的流れに曝されるようにした。さらに、A₍₁₋₄₀₎ の濃度を自発重合の起こらないレベルまで下げ、間質液を模倣するためアルブミンを添加すると共に、測定を容易にするため、反応溶液には予めチオフラビン T を添加した。

(5) ヒト野生型 2-m トランスジェニックマウスの繁殖と病理組織学的解析:

樋口は既に、ヒト野生型 2-m トランスジェニックマウス (hB2MTg^{+/+}mB2m^{-/-}) を作成し、血清 2-m 濃度が患者血清の数倍にまで達することを確認した。同マウスの繁殖を行い、各月齢におけるアミロイドーシス発症の有無や沈着の臓器分布を病理組織学的に検討した。

4. 研究成果

(1) 新規細胞外シャペロンの探索と 2-m アミロイド線維形成抑制機構解析:

CRP と SAP がいずれも、アルツハイマー病に関連する A₍₁₋₄₀₎、および遺伝性全身性アミロイドーシスに関連する D76N 2-m のアミロイド線維形成を、濃度依存かつ substoichiometric に抑制することを明らかにした (図 3)。この線維形成抑制作用は Ca²⁺

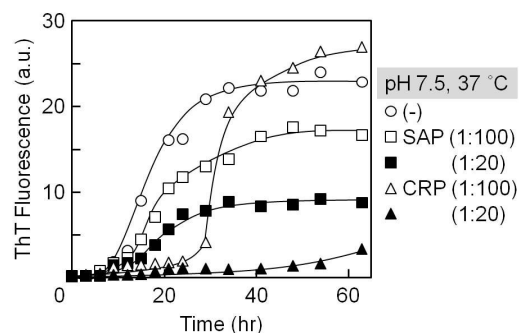


図3.SAP, CRP による中性pHでのD76Nβ2-mアミロイド線維形成抑制

非依存的に A face を介して生じ、A₍₁₋₄₀₎ や D76N 2-m のモノマーやオリゴマーと相互作用することによりアミロイド線維形成を抑制することを明らかにした。また、SAP は線維形成のみならずグルタチオン-S-トランスフェラーゼの不定形凝集体の形成も抑制することを示し、SAP や CRP の持つ幅広い蛋白質凝集抑制活性を明らかにした。さらに興味深いことに、Ca²⁺存在下における D76N 2-m 線維形成において、SAP は反応初期では A face により線維形成を抑制する一方、反応後期では B face により線維形成を促進することを示し、SAP の線維形成に対する抑制および促進効果を 1 つの実験系の中で捉えることに成功した。以上の結果から、CRP と SAP はともに細胞外シャペロンとして機能し、ア

ミロイド線維形成に代表される蛋白質の異常凝集を A face を介して抑制する一方、一度線維が形成されると SAP は B face を介して線維に結合し、線維を安定化することにより線維形成を促進するという 2 面性を持つことを明らかにした (Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component in vitro. Ozawa, D., ... Naiki, H. **Sci. Rep.** 修正版投稿中)

(2) 2-m アミロイド線維の細胞毒性評価 :
ウサギ滑膜線維芽細胞由来株細胞 (HIG-82) を 2-m アミロイド線維 100 µg/ml を含む培養液でインキュベーションすると、モノマー添加群、及び陰性対照群と比較して、LDH release assay、および MTT reduction assay で、有意に viability が低下した。光学顕微鏡観察では、核濃縮や細胞質の膨化、空胞化などの壊死性の変化と共に、アポトーシス小体と考えられる核の断片化を認めた。電子顕微鏡観察ではアミロイド線維がエンドソーム、あるいはリソソーム内に取り込まれており、線維投与 6 時間後ではこれらの膜の断裂や融合による細胞質内巨大空胞の形成やアポトーシスを示唆するような核の変化が認められた。

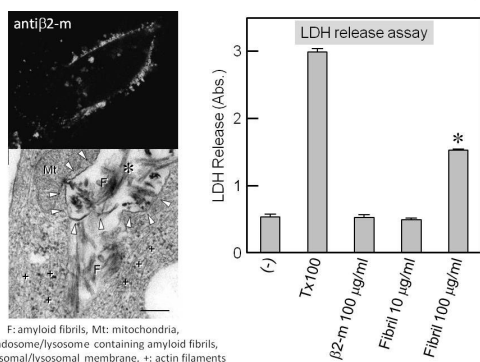


図4. β2-m アミロイド線維は滑膜細胞に貪食された後、リソソーム膜を傷害する事により細胞質内に漏出し、細胞死をもたらす。

TUNEL 法では、線維投与群でアポトーシスの亢進が認められた。さらに、エンドサイトーシスを阻害する Cytochalasin D は、濃度依存性にアミロイド線維の毒性を抑制した。2-m アミロイド線維は滑膜線維芽細胞内に取り込まれ、エンドソーム膜、リソソーム膜の破壊などを介して壊死及びアポトーシスの両者を引き起こすことで毒性を発揮すると考えられた (文献 2)。

(3) 透析アミロイド沈着部位に共存するグリコサミノグリカン及びプロテオグリカンの検討 - 病理切片を用いた免疫組織化学的観察と MS 解析 - :

免疫組織化学的観察では、全例でアミロイド沈着部位に一致して CS 陽性であった。HS は 2 例でアミロイドを取り囲むように陽性を示した。PG に関しては、全例でアミロイド沈着部位に一致してデコリン及びバイグリン陽性で、ルーミカン及びファイブロモジュリンはアミロイドを取り囲む様に陽性を示した。HSPG は全例で陰性であった。質量分析を実施した 2 例では、免疫組織化学的に検

出されたデコリン、バイグリン、ルーミカン及びファイブロモジュリンのコア蛋白質が検出され、HSPG (パーレカン) のコア蛋白質は検出されなかった。今回、透析アミロイド沈着部位では、CSPG であるデコリン及びバイグリン、KSPG であるルーミカンが高率に共存する一方、その局在は異なることが明らかになった。デコリン、バイグリン及びルーミカンのコア蛋白質は、いずれも small leucine-rich proteoglycan に分類されていることから、従来提唱されている GAG の強い陰性荷電のみならず、これらコア蛋白質の特異構造が、2-m アミロイド線維形成・沈着に何らかの影響を及ぼす可能性が考えられた。

(4) 脳血管アミロイド症における生体分子の役割 :

基底膜分子の混合物であるマトリゲル、およびラミニン、フィブロンectin、IV 型コラーゲンなどの基底膜構成分子が、A (1-40) のアミロイド線維形成をコントロールに比べ有意に促進することを明らかにした。Weller らのグループにより提唱された periarterial drainage pathway model によれば、大脳皮質神経細胞により産生された A₄₂ は水に不溶性のため間質液中を遠くまで拡散できず、大脳皮質に老人斑を形成して沈着する。一方、A₄₀ は A₄₂ に比べ可溶性のため間質液中を遠くまで拡散することが出来、さらに動脈周囲の間質液流 (血流と逆方向であることに注意) に運ばれて脳外に排出される。この過程で Aβ₄₀ が動脈壁に沈着し、脳血管アミロイド症を発症すると考えられて来た。今回得られたデータは、当モデルの妥当性を示しており、大変興味深い (文献 18)。

(5) ヒト野生型 β2-m トランスジェニックマウスの繁殖と病理組織学的解析 :

同マウスの解析から、血中に高濃度の 2-m が存在するだけでは 2-m アミロイドの沈着が起こらないことが判明し、細胞外マトリクス環境の変化や関節炎の存在など、他の因子の探索が不可欠であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 19 件)

(以外は査読あり)

Naiki, H., Okoshi, T., Ozawa, D., Yamaguchi, I., Hasegawa, H. Molecular pathogenesis of human amyloidosis: Lessons from β2-microglobulin-related amyloidosis. *Pathol Int.* 66(4):193-201, 2016

DOI:10.1111/pin.12394

Okoshi, T., Yamaguchi, I., Ozawa, D., Hasegawa, H., Naiki, H. Endocytosed β2-microglobulin amyloid fibrils induce necrosis and apoptosis of rabbit synovial fibroblasts by disrupting endosomal/lysosomal membranes: A novel mechanism on the cytotoxicity of amyloid fibrils. *PLoS ONE* 10(9):e0139330, 2015.

DOI:10.137/journal.pone.0139330
So, M., Ishii, A., Hata, Y., Yagi, H., Naiki, H., Goto, Y. Supersaturation-limited and unlimited phase spaces compete to produce maximal amyloid fibrillation near the critical micelle concentration of sodium dodecyl sulfate. *Langmuir* 31(36):9973-9982, 2015.
DOI:10.1021/acs.langmuir.5b02186
Ohta, M., Ookoshi, T., Naiki, H., Imamura, Y. HBME-1 and CD15 immunocytochemistry in the follicular variant of thyroid papillary carcinoma. *Pathol Int.* 65(3):119-25, 2015.
DOI:10.1111/pin.12252
Kodera, T., Arishima, H., Kitai, R., Kikuta, K.I., Iino, S., Noriki, S., Naiki, H. Utility of postmortem imaging system for anatomical education in skull base surgery. *Neurosurg. Rev.* 38(1):165-170, 2015.
DOI:10.1007/s10143-014-0574-2
Takahashi, N., Yokoi, S., Kasuno, K., Kogami, A., Tsukimura, T., Togawa, T., Saito, S., Ohno, K., Hara, M., Kurosawa, H., Hirayama, Y., Kurose, T., Yokoyama, Y., Mikami, D., Kimura, H., Naiki, H., Sakuraba, H., Iwano, M. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel α -galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. *Clin. Nephrol.* 83(5):301-308, 2015.
DOI:10.5414/CN108317
Yazaki, M., Yoshinaga, T., Sekijima, Y., Nishio, S., Kanizawa, Y., Kametani, F., Miyashita, K., Hachiya, N., Higuchi, K., Ikeda, S. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. *Amyloid* 22(2):142-144, 2015.
DOI:10.3109/13506129.2015.1037389
Luo, H., Sawashita, J., Tian, G., Liu, Y., Li, L., Ding, Z., Xu, Z., Yang, M., Miyahara, H., Mori, M., Qian, J., Wang, Y., Higuchi, K. Extracellular deposition of mouse senile AApoAII amyloid fibrils induced different unfolded protein responses in the liver, kidney and heart. *Lab. Invest.* 95(3):320-333, 2015.
DOI:10.1038/labinvest.2014.158
Sawashita, J., Zhang, B., Hasegawa, K., Mori, M., Naiki, H., Kametani, F., Higuchi, K. C-terminal sequence of amyloid-resistant type F apolipoprotein A-II inhibits amyloid fibril formation of apolipoprotein A-II in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112(8):E836-845, 2015.
DOI:10.1073/pnas.1416363112
Inai, K., Noriki, S., Kinoshita, K., Nishijima, A., Sakai, T., Kimura, H., Naiki, H. Feasibility of liver weight estimation by postmortem computed tomography images: an autopsy study. *Pathol. Int.* 64(7):315-324, 2014.

DOI:10.1111/pin.12174
Inai, K., Noriki, S., Iwasaki, H., Naiki, H. Risk factor analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: an autopsy study. *Virchows Arch.* 465(1):109-118, 2014.
DOI:10.1007/s00428-014-1592-8
Ikenoue, T., Lee, Y-H., Kardos, J., Yagi, H., Ikegami, T., Naiki, H., Goto, Y. Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111(18):6654-6659, 2014.
DOI:10.1073/pnas.1322602111
Mori, M., Tian, G., Ishikawa, A., Higuchi, K. Diversity and complexity of the mouse Saa1 and Saa2 genes. *Exp. Anim.* 63(1):99-106, 2014.
DOI:10.1538/expanim.63.99
Mori, M., Tiang, G., Higuchi, K. AA amyloidosis-resistant CE/J mice have Saa1 and Saa2 genes that encode an identical SAA isoform. *Amyloid* 21(1):1-8, 2014.
DOI:10.3109/13506129.2013.852529
Tian, G., Sawashita, J., Kubo, H., Nishio, SY., Hashimoto, S., Suzuki, N., Yoshimura, H., Tsuruoka, M., Wang, Y., Liu, Y., Luo, H., Xu, Z., Mori, M., Kitano, M., Hosoe, K., Takeda, T., Usami, S., Higuchi, K. Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. *Antioxid. Redox Signal.* 20(16):2606-2620, 2014.
DOI:10.1089/ars.2013.5406
Murakami, T., Ishiguro, N., Higuchi, K. Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. *Vet. Pathol.* 51(2):363-371, 2014.
DOI:10.1177/0300985813511128
内木 宏延, 長谷川 一浩, 小澤 大作, 大越 忠和 . ヒトアミロイド線維形成・沈着の分子機構 , *Dementia Japan* 28:275-282, 2014 . 査読無
Hasegawa, K., Ozawa, D., Ookoshi, T., Naiki, H. Surface-bound basement membrane components accelerate amyloid- β peptide nucleation in air-free wells: An in vitro model of cerebral amyloid angiopathy. *Biochim. Biophys. Acta* 1834(8):1624-1631, 2013.
DOI:10.1016/j.bbapap.2013.04.011
Mori, M., Gotoh, S., Taketani, S., Hiai, H., Higuchi, K. Hereditary cataract of the Nakano mouse: Involvement of a hypomorphic mutation in the coproporphyrinogen oxidase gene. *Exp. Eye Res.* 112C:45-50, 2013.
DOI:10.1016/j.exer

[学会発表](計9件)

山口 格, 大越 忠和, 内田 研造, 田崎 雅義, 山下 太郎, 安東 由喜雄, 内木 宏延 . 透析アミロイド沈着部位に共

存するグリコサミノグリカン及びプロテオグリカンの検討 - 病理切片を用いた免疫組織化学的観察とプロテオーム解析 - , 第 3 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, KKR ホテル東京(東京), 8,21, 2015.

大越 忠和, 長谷川 一浩, 小澤 大作, 内木 宏延. β 2-ミクログロブリンアミロイド線維は滑膜線維芽細胞内に取り込まれ毒性を発揮する-形態解析を中心に-, 第103回日本病理学会総会, 広島国際会議場(広島), 4,24-26, 2014.

大越 忠和, 山口 格, 小澤 大作, 長谷川 一浩, 内木 宏延. 滑膜線維芽細胞に対する β 2-ミクログロブリンアミロイド線維の細胞毒性メカニズムの解析, 第2回日本アミロイドーシス研究会学術集会, KKR ホテル東京(東京), 8,22, 2014.

Naiki, H. Molecular pathogenesis of amyloid fibril formation and deposition. JSPS Japan Hungary Joint Seminar "Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation", Osaka University(Osaka), 11,18-20, 2014.

Ookoshi, T., Ozawa, D., Hasegawa, K., Naiki, H. A novel cytotoxic mechanism of amyloid fibrils: Endocytosis-dependent necrosis and apoptosis of rabbit synovial fibroblasts by β 2-microglobulin amyloid fibrils, XIVth International Symposium on Amyloidosis, Indianapolis(USA), Apr 27-May 1, 2014.

大越 忠和, 長谷川 一浩, 小澤 大作, 内木 宏延. β 2-ミクログロブリンアミロイド線維の線維芽滑膜細胞に対する細胞毒性の検討, 第 102 回日本病理学会総会, 口イトン札幌(札幌), 6,6-8, 2013.

長谷川 一浩, 小澤 大作, 大越 忠和, 内木 宏延. ピーズ表面に結合した細胞外マトリクス成分は、気液界面非存在下でアルツハイマー病 β アミロイド線維の核形成を促進させる, 第 51 回日本生物物理学年会, 国立京都国際会館(京都), 10,28-30, 2013.

内木 宏延. ヒトアミロイド線維形成・沈着の分子機構, 第 32 回日本認知症学会学術集会(アミロイドーシス:異常構造タンパク質の沈着機構と病態), キッセイ文化ホール(松本), 11,8-10, 2013.

小澤 大作. 細胞外シャペロンによるアミロイド線維形成抑制機構の解明, 第 8 回臨床ストレス応答学会(アミロイドーシスとストレス応答), 信州大学(松本), 11,15-16, 2013.

[図書](計2件)

加藤 修明, 関島 良樹, 内木 宏延. アミロイド蛋白の形成と沈着機序: 清水一之, 安倍 正博, 島崎 千尋, 鈴木 憲史, 張 高明(編): 多発性骨髄腫 Updating 第 6 巻: AL アミロイドーシス, 多発性骨髄腫の類縁疾患, (株)医薬ジャーナル社, 69-80, 2014.8.

Naiki, H. Molecular mechanisms of amyloid fibril formation: Everything started from SAM research: Takeda, T., Akiguchi, I., Higuchi, K., Hosokawa, M., Hosokawa, T., Nomura, Y.(ed.): The Senescence-Accelerated Mouse(SAM): Achievements and Future Directions, Elsevier, 311-319, 2013. 9.

[その他]

研究代表者の主宰する教室ホームページ (<http://byouri2.med.lab.u-fukui.ac.jp/>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号: 20173156

長谷川 一浩 (HASEGAWA, Kazuhiro)
福井大学・医学部・助教
研究者番号: 60324159

小澤 大作 (OZAWA, Daisaku)
福井大学・テニユアトラック推進本部・助教
研究者番号: 60554524

大越 忠和 (OOKOSHI, Tadakazu)
福井大学・医学部・助教
研究者番号: 90362037