

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06194

研究課題名(和文) アミロイド オリゴマーの形成阻害機構に関する構造有機化学的研究

研究課題名(英文) Structural organic chemistry in inhibitory mechanism of amyloid beta oligomerization

研究代表者

村上 一馬 (Murakami, Kazuma)

京都大学・農学研究科・准教授

研究者番号：80571281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド(A₄₂)は、オリゴマー化することで神経細胞毒性を示す。予防効果が指摘されている生薬由来のウンカリン酸Cは、28位のカルボキシ基を介してA₄₂の2-4量体とイオン結合することで毒性オリゴマー化を阻害していることをSOFAST NMRやIM-MS法で明らかにした。また約1,000種の天然物ライブラリーから、オリゴマー化阻害物質の迅速スクリーニング法を確立した。一方で、人工RNAライブラリーからオリゴマー化を抑制するアプタマー3種を単離し、病態脳の染色ツールに応用した。その他、大阪変異やMet35に係るオリゴマー形成機構の知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、生薬由来のウンカリン酸Cおよびワルファリン、RNAアプタマーがA₄₂のオリゴマー化阻害能を示すことを初めて見いだした点において学術的意義があると考えている。また社会的意義としては、オリゴマー選択的な阻害物質の迅速スクリーニング法を提案し、既存薬であるワルファリンや身近な食品由来成分に治療薬としての可能性を見いだした点が挙げられる。今後、RNAアプタマーを用いた体外診断法に基づいた、オリゴマー化阻害剤による疾患予防が期待できる。これらの成果は、国際アルツハイマー病学会や日本食品科学工学会で招待講演などを行い、広く社会への還元を試みた。

研究成果の概要(英文)：Aggregation of amyloid A_{42} (A_{42}) is one of the hallmarks of Alzheimer's disease (AD). The mechanism of A_{42} aggregation mainly consists of two phases, nucleation and elongation. A_{42} oligomerization related to the elongation induces the neurotoxicity in AD pathogenesis. Herein we report that a preferable inhibition of toxic oligomer formation of A_{42} by uncarinic acid C (UA-C), a triterpenoid from medicinal herbs, originates from a salt bridge of their carboxy groups with A_{42} -Lys16. We also proposed a method of classifying compounds into 9 groups based on their ability to modulate the nucleation and/or elongation phases. By screening natural product and shoyaku libraries or metabolomics, several compounds such as warfarin and quercetin 3-O-glucuronide that prevented A_{42} -induced neurotoxicity were identified. Moreover, we developed RNA aptamers with higher affinity toward A_{42} oligomers, which strongly recognized brain oligomers.

研究分野：生物有機化学

キーワード：脳神経疾患 アルツハイマー病 有機合成化学 漢方生薬 オリゴマー アミロイド NMR 質量分析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景 *文献番号は項目5「主な発表論文等」に対応する。

アルツハイマー病 (AD) の最も初期に現れる病理学的特徴として老人斑が知られている。その構成成分である 40, 42 残基のアミロイド β タンパク質 (A β 40, A β 42) は、2 あるいは 3 量体を基本構成単位としてオリゴマー化 (2~24 量体, 2 or 3 x *n*-mer) することによって神経細胞毒性を示す (オリゴマー仮説)。従って、A β 42 の 2 あるいは 3 量体に結合し、毒性オリゴマー化を阻害する化合物は AD の予防・治療薬として有望である。しかしながら、既存の阻害剤の多くは、平面構造を有するフラボノイドや色素であり、A β 42 の分子間 β シート形成に関与する領域を標的とすることから、毒性オリゴマーと非毒性の単量体やアミロイド線維を明確に区別できなかった。A β 42 の単量体には、神経細胞の保護等の生理的に必要な役割も指摘されていることから、毒性オリゴマー特異的な薬剤の開発が強く望まれている。一般に、A β 42 の凝集過程は、凝集核が時間をかけて生成する「核形成過程」と、凝集核が連鎖的に伸長する「線維伸長過程」からなる (図 1)。これまで本研究代表者らは、A β 42 の凝集阻害に不可欠な構造因子として、①カテコール構造 (溶存酸素によって酸化された *o*-キノンが Lys16,28 とマイケル付加する) および②平面性 (縮環構造と芳香環に共役した α,β -不飽和カルボニル構造が Ph19,20 の側鎖芳香環と π/π スタッキングする) を明らかにしていた (図 2) [文献①,③]。

研究開始当初 (平成 25-26 年度の若手研究 B 終了頃)、所属研究室の山口、入江らは、A β 42 の凝集を阻害する物質として、伝統的な生薬であるチョウトウコウのアセトン抽出物からウンカリン酸 A~D を同定した。その後の詳細な研究により、ウンカリン酸 C (図 2 左: UA-C) がオリゴマー形成の初期段階である核形成過程を選択的に阻害することが明らかになった (Yoshioka, T., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2521)。UA-C の誘導体 5 種を合成し、構造活性相関を調べた結果、27 位フェルラ酸エステルおよび 28 位カルボキシ基は、いずれも核形成阻害に不可欠な構造因子であることが判明したことから、さらなる作用機構に興味を持たれた。一方で、老人斑の存在が初めて報告された頃、A β への付着物として mRNA が検出されている (Ginsberg, S. D., *et al.*, *Ann. Neurol.* **1999**, *45*, 174 等)。これより、A β に対する人工 RNA 結合分子として核酸アプタマーの開発事例がいくつか報告されたが、いずれも毒性の低いアミロイド線維やオリゴマー形成能が低い A β 40 の凝集体に対するものであり、A β 42 オリゴマーに対するものは皆無であった。

2. 研究の目的

上述した研究背景より、本研究は、A β 42 と UA-C との結合様式を NMR および質量分析法をそれぞれ駆使して明らかにし、類似のトリテルペン骨格あるいはアントラキノン骨格をもつ化合物にその適用を広げることで、その作用機序を分子レベルで詳細に検討することを目的とした。さらに、よりオリゴマー形成阻害能が強力な化合物を探索するために、A β 42 の「核形成過程」と「線維伸長過程」への影響に着目した凝集阻害剤の新しい分類法を考案し、複数の天然物ライブラリーからオリゴマー化阻害剤をスクリーニングした。また多様な高次構造を取ることで標的分子に対して高い選択性と結合性を示す 1 本鎖の RNA アプタマーに着目し、A β 42 の安定なオリゴマーモデルに対する RNA アプタマーの開発を行った。

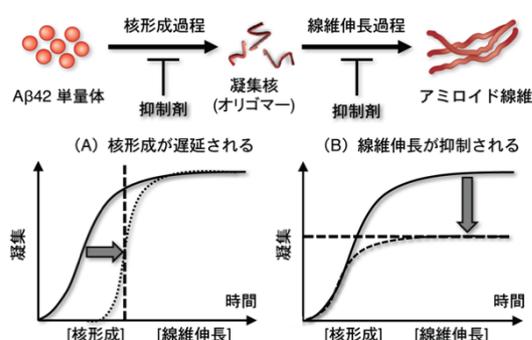


図 1 A β 42 の核形成依存型凝集モデル

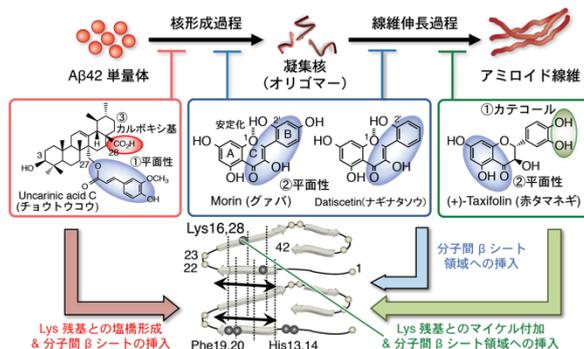


図 2 A β 42 凝集阻害剤に関する 3 つの構造的特徴

3. 研究の方法

(1) Aβ42 の凝集能およびオリゴマー形成能の解析

凝集能はチオフラビン T あるいはチオフラビン S 蛍光法で 24 時間連続的に調べた。凝集体の形態は、電子顕微鏡で観察した。オリゴマー形成能の解析は抗 Aβ 抗体 (抗 N 末 82E1 あるいは抗オリゴマー A11) を用いた Western blot あるいは dot blot でそれぞれ実施した。

(2) Aβ42 と化合物との作用部位に関する NMR 解析

天然物と相互作用している Aβ42 単量体のアミノ酸残基を同定するために、2 次元 ¹H-¹⁵N SOFAST-HMQC を用いた NMR 実験によって化学シフトの摂動を調べた。

(3) Aβ42 オリゴマーと化合物との相互作用に関する質量分析

天然物の核形成阻害能について、標的である Aβ42 オリゴマーの分子量を明らかにするために、イオンモビリティ質量分析 (IM-MS) を行った。IM-MS では、電荷が等しい 2 つのイオンのドリフトチューブ内の移動時間 (ドリフトタイム) を比較した場合、分子の衝突断面積が大きいほど、抵抗を強く受けることから、ドリフトタイムが大きくなる。

(4) 化合物による Aβ42 の二次構造への影響

Aβ42 の二次構造変化は CD スペクトルおよび ATR-FTIR 法で評価した。

(5) 化合物による Aβ42 の神経細胞毒性への影響

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y あるいはマウス神経芽細胞腫 Neuro-2a を用いた MTT 試験によって、24 時間培養後の Aβ42 の神経細胞毒性を調べた。

(6) Aβ42 オリゴマーに対する RNA アプタマーの作製

Aβ42 の安定なオリゴマーモデルとして、所属研究室の入江らが提唱している Aβ42 の毒性オリゴマーを形成しやすい E22P-Aβ42 に着目して、オリゴマー化に重要な C 末端の 40 番目を L,L-2,6-diaminopimelic acid (DAP) で架橋した 2 量体モデル (図 7 左) を合成した (Murakami, K. *et al.*, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29038). 本モデルはインキュベーションすると準安定なオリゴマーであるプロトフィブリル (PF) を形成することで、神経細胞毒性を示すことから、PF に対する RNA アプタマーを試験管内人工進化実験 (図 6 : SELEX 法) で作製した。

(7) Aβ42 に対する RNA アプタマーの結合試験

RNA をセンサーチップに固定化し、Aβ を液相側にしたバイオレイヤー干渉 (BLI) 測定を行い、結合定数を算出した。

(8) RNA アプタマーによる AD モデルマウスの脳組織染色

AD モデルである Tg2576/PS2 マウス (6 か月齢) および *App*^{NL-G-F/NL-G-F} マウス (4 か月齢) の脳切片を用いて、RNA アプタマーによるアミロイド染色を調べた。

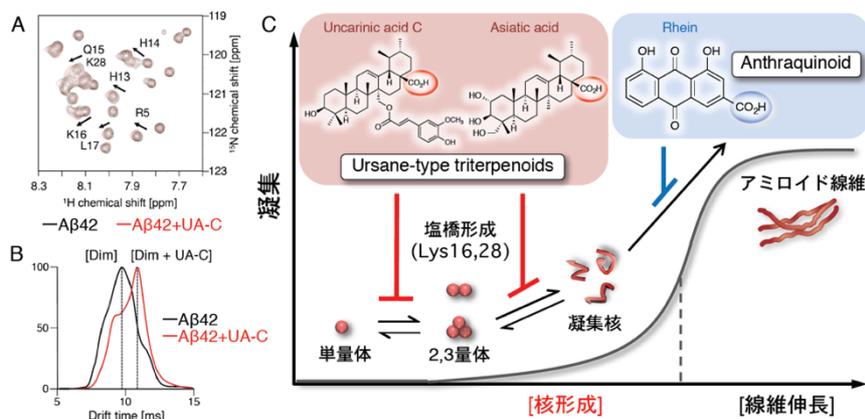


図 3 UA-C による Aβ42 の核形成的阻害 (A) ¹H-¹⁵N SOFAST-HMQC を用いた NMR 実験 (B) IM-MS 測定におけるドリフトタイム比較 (C) トリテルペノイドのカルボキシ基を介した核形成選択的阻害機構

4. 研究成果

(1) 生薬由来成分による Aβ42 オリゴマー阻害機構の構造解析

通常 Aβ42 オリゴマーの質量分析では、イオン化過程や有機溶媒との接触によってオリゴマー構造が保持されずに、測定が難航することが多い。Aβ42 の IM-MS 測定では、2~3 量体が観測されたが、UA-C 存在下ではこれらのオリゴマーと UA-C との付加体が検出されるとともに、オリゴマーのシグナル強度が大きく低下した。しかしながら、UA-C の 27 位フェルラ酸エステルおよび 28 位カルボキシ基の各種誘導体を用いると、オリゴマー形成阻害は起こらなかった。また Aβ42 の単量体および 2 量体と UA-C との結合体のドリフトタイムをそれぞれ測定したところ、いずれの結合体も非結合体と比べて遅れており、その傾向は 2 量体でより顕著であった (図 3B)。次に、UA-C 存在下の Aβ42 の 2 次元 ¹H-¹⁵N SOFAST-HMQC を測定した結果、His13,14, Lys16,28, Arg5 の化学シフトが大きく変化するとともに、その周辺の Gln15~Leu17 を含む分子間 β シート形成に関与する領域の化学シフトの変動が認められた (図 3A)。本結果は、UA-C 存在下の Aβ42 の CD 測定において、β シート形成速度が遅れていたこととよく一致する。さらに、UA-C は Aβ42 の細胞毒性を顕著に緩和するだけでなく細胞保護作用も示した。

さらに、トリテルペンカルボン酸のアシアチン酸とトリテルペンアルコールの α-アミリンを比較したところ、カルボキシ基の重要性が明らかになった。アントラキノイド骨格をもつレイン (カルボキシ基あり) とクリソファン酸 (カルボキシ基なし) の比較からもカルボキシ基は高い平面性を有する骨格に結合した場合、核形成抑制だけでなく線維伸長抑制にも一部寄与していることが判明した。以上より、これまでに解明したフェルラ酸部分由来の②平面性に加えて、第 3 の構造要因として③カルボキシ基を同定した (図 3C)。なお、カルボキシ基は主として核形成阻害に関与しているが、その強さや特異性は各々の母核構造に依存しているものと考えられる。本研究で得られた知見は、生薬成分による AD 緩和機序の解明だけでなく、Aβ42 のオリゴマー化を効率的に抑制する新規阻害剤を開発する上で基礎となるものである [文献②,④]。

オリゴマー形成阻害剤を生薬以外にも広く天然物から探索することを目的として、理研 NPDepo のパイロットライブラリー400 種およびアルプル薬品工業から供与いただいた生薬ライブラリー400 種について凝集阻害能のスクリーニングを行った。Aβ42 の「核形成過程」と「線維伸長過程」への影響に着目した凝集阻害剤の 9 つの分類法 (図 4) に基づいて分類した結果、核形成過程を阻害し、細胞毒性への寄与が低い線維伸長過程を促進するユニークな活性をもつ化合物を複数見いだした。活性が顕著であった薬用植物ムラサキウマゴヤシを由来とするワルファリンは、Aβ42 の神経細胞毒性およびオリゴマー形成能も阻害した。ヒット化合物の構造的特徴として、クマリン骨格 (2-ピロン) あるいはクロモン骨格 (4-ピロン) がオリゴマー抑制に関与していることが示唆された (図 5)。阻害活性を示した生薬抽出物のメタボロミクスからも、ケルセチンのグルクロン酸抱合体を活性本体として見いだした。さらに、青ジソに含まれるオリゴマー阻害物質として DDC を同定し、代謝された酸化体がその活性本体であることが判明した。そこで、推定される代謝物候補 3 種およびその抱合体をすべて化学合成した結果、真の活性本体をつきとめることができた。以上より、有機化学的な手法を駆使することによって、Aβ42 のオリゴマー形成阻害剤の同定ならびにその作用機構を明らかにすることに成功した。

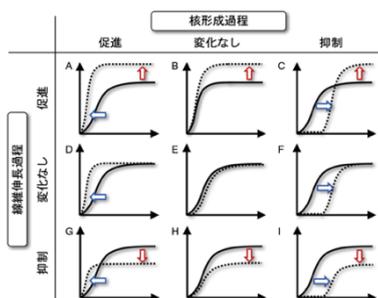


図 4 凝集阻害剤の 9 分類

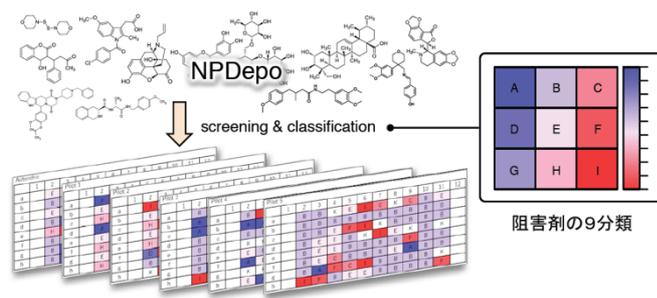


図 5 天然物ライブラリーのスクリーニング

(2) Aβ42 オリゴマーに対する RNA アプタマーの開発

まず、N末端をビオチン化した2量体モデルに対してDNAアプタマーの選抜をカラム法（固相—液相反応）で行った。しかしながら、DNAプールの濃縮が少し見られたが、モノクローンの樹立には至らなかった。濃縮率の低さの原因として、ビオチン標識されているN末が構造内部に埋もれているため、結合DNAが十分に回収されなかった可能性が考えられる。そこで、2量体モデルを溶液状態で核酸と反応させるために、ビオチン標識せずにプレインキュベーションすることでPFを調製し、結合したRNAと非結合RNAの分子量の違いに着目して、メンブランフィルター法（図6：液相—液相反応）で分離を試みた。その結果、7ラウンド後に結合活性の顕著な増大が見られ、クローニングの結果、フィブリルにはほとんど結合せず、PFに強く結合する3種のRNAアプタマー（E22P-AbD4、-AbD31、-AbD43）を得た。PFに対する結合能が最も強かったE22P-AbD43 ($K_D = 150$ nM)に着目し、各種Aβに対する結合試験を行ったところ、WT-Aβ42とE22P-Aβ42のモノマー ($K_D = 80, 50$ nM)と比べて、2量体モデル ($K_D = 20$ nM)に対して強い結合活性を示した。一方で、WT-Aβ42から作成したフィブリルにはまったく結合しなかった。さらに、これらの結合能は対応するWT-Aβ40のモノマーおよびPF ($K_D = 130, 300$ nM)に対しても、強いことが明らかになった。同様に、WT-Aβ40のフィブリルには結合しなかった。

E22P-AbD43のCD測定で240 nm付近に負ピークを、265 nm付近に正ピークを示したことから、G四重鎖構造を形成している可能性が示唆された。さらにATR-FTIRにおいても、G四重鎖構造を示唆する 1650 cm^{-1} 付近に強いピークを示した。本結果は、QGRS Mapperによる計算予測の結果とも概ね一致した。E22P-AbD43存在下では、Aβ42のアミロイド線維がほとんど形成されず、断片的な構造体が観察された。チオフラビンS蛍光試験では、2量体モデルのPF形成速度が遅れた。さらにSH-SY5Yを用いたMTT試験において、2量体モデルの神経細胞毒性はE22P-AbD43によって濃度依存的に改善した。最後に、大脳皮質ならびに海馬の領域において、PF由来するオリゴマー蓄積物が検出されたのに対して、アミロイド線維からなる老人斑は染まらなかった。一方、Aβ42のN末端を認識する市販抗体(82E1)では老人斑が染まった。PF形成能が高いArctic変異(E22G)をもつノックインマウス ($App^{NL-G-F/NL-G-F}$)の病態脳でもオリゴマー蓄積物が認められた（図7）【文献⑤,⑦】。

(3) その他の関連する成果

RNAアプタマーの核酸医薬としての応用を目指して、分解しにくい修飾核酸の合成研究を展開した。モデル化合物として、インスリン分泌阻害酵素のアンチセンス核酸による選択的な抑制作用に着目し、ミスマッチ認識と生体内における安定性の低さを改善したペプチド核酸(PNA)を設計した。長らく長鎖PNAの合成は困難であったが、固相合成機における縮合剤や洗浄条件を改善することで、20残基以上の長鎖PNAおよびステロイドとの複合体を高純度・高収率で得た。これらのPNAはエキソヌクレアーゼに対する高い分解耐性およびDNA相補鎖との高い熱安定性を示した【文献⑧】。その他、Aβ42の毒性発現への寄与が大きいMet35のパースルフィド化とオリゴマー形成能に関する知見についても明らかにした【文献⑥】。

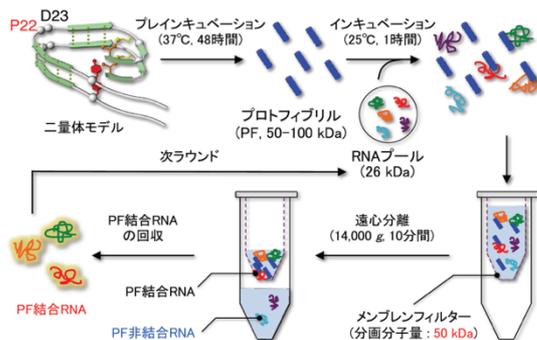


図6 RNAアプタマーのメンブラン液相分離法

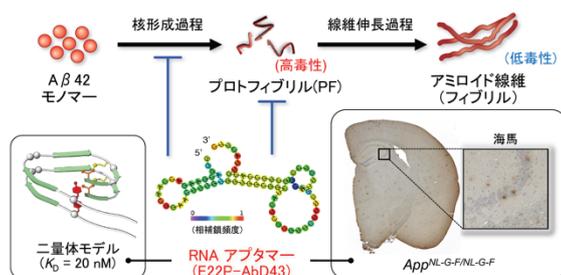


図7 RNAアプタマーのオリゴマーへの作用機序

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 村上一馬、*入江一浩	4. 巻 31
2. 論文標題 食品・生薬成分によるアミロイド 42の凝集抑制機構の系統的解析	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 351-360
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Kazuma, Yoshioka Takuya, Horii Shiori, Hanaki Mizuho, Midorikawa Satohiro, Taniwaki Shinji, Gunji Hiroki, Akagi Ken-ichi, Kawase Taiji, Hirose Kenji, *Irie Kazuhiro	4. 巻 54
2. 論文標題 Role of the carboxy groups of triterpenoids in their inhibition of the nucleation of amyloid 42 required for forming toxic oligomers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6272 ~ 6275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c8cc03230k	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hanaki Mizuho, Murakami Kazuma, Katayama Sumie, Akagi Ken-ichi, *Irie Kazuhiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Mechanistic analyses of the suppression of amyloid 42 aggregation by apomorphine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1538 ~ 1546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmc.2018.01.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 *Murakami Kazuma, *Irie Kazuhiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Three structural features of functional food components and herbal medicine with amyloid 42 anti-aggregation properties	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2125 ~ 2125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24112125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 *Murakami Kazuma, Obata Yayoi, Sekikawa Asa, Ueda Haruka, Izuo Naotaka, Awano Tatsuya, Takabe Keiji, Shimizu Takahiko, *Irie Kazuhiro	4. 巻 295
2. 論文標題 An RNA aptamer with potent affinity for a toxic dimer of amyloid 42 has potential utility for histochemical studies of Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4870 ~ 4880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010955	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 *Murakami Kazuma, Kato Haruka, Hanaki Mizuho, Monobe Yoko, Akagi Ken-ichi, Kawase Taiji, Hirose Kenji, *Irie Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Synthetic and biochemical studies on the effect of persulfidation on disulfide dimer models of amyloid 42 at position 35 in Alzheimer's etiology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 19506 ~ 19512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA03429K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Obata Yayoi, *Murakami Kazuma, Kawase Taiji, Hirose Kenji, Izuo Naotaka, Shimizu Takahiko, *Irie Kazuhiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Detection of amyloid oligomers with RNA aptamers in AppNL-G-F/NL-G-F mice: a model of Arctic Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 21531 ~ 21537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c02134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagita Ryotaro, *Murakami Kazuma, Ikeda Hisafumi, *Irie Kazuhiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Synthesis and physicochemical properties of 20-mer peptide nucleic acid conjugates with testosterone 17 -carboxylic acid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151781 ~ 151781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151781	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 村上一馬, 入江一浩
2. 発表標題 天然ポリフェノールによるA _β 42凝集阻害機構の解明とアルツハイマー病予防の可能性
3. 学会等名 第35回日本認知症学会学術集会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉岡卓也, 村上一馬, 花木瑞穂, 緑川諭弘, 谷脇慎治, 郡司祐樹, 川瀬泰司, 廣瀬賢治, 入江一浩
2. 発表標題 漢方由来ウンカリン酸によるアミロイド _β 42核形成阻害メカニズム
3. 学会等名 2017年度日本農芸化学会大会（京都）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuma Murakami, Kazuhiro Irie
2. 発表標題 Inhibitory mechanism of amyloid aggregation by traditional herbal medicine and functional food components
3. 学会等名 Zhejiang University-Kyoto University Joint Workshop (Kyoto) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂口嘉紀, 村上一馬, 花木瑞穂, 泉尾直孝, 小澤裕介, 栗野達也, 高部圭司, 川瀬泰司, 廣瀬賢治, 三羽伸明, 久米利明, 清水孝彦, 入江一浩
2. 発表標題 青ジソに含まれるアミロイド _β 42の凝集阻害物質の作用機構とマウスにおける生体内代謝（トピックス賞受賞）
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会（名古屋）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上一馬, 吉岡卓也, 堀井詩織, 花木瑞穂, 緑川諭弘, 谷脇慎治, 郡司祐樹, 赤木謙一, 川瀬泰司, 廣瀬賢治, 入江一浩
2. 発表標題 天然物によるアミロイド の毒性オリゴマー形成阻害機構
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会(札幌)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井詩織, 村上一馬, 花木瑞穂, 粟野達也, 高部圭司, 川瀬泰司, 廣瀬賢治, 入江一浩
2. 発表標題 アミロイド の毒性オリゴマー形成阻害能を有する生薬化合物のカルボキシ基の役割
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakami Kazuma, Obata Yayoi, Sekikawa Asa, Ueda Haruka, Izuo Naotaka, Awano Tatsuya, Takabe Keiji, Shimizu Takahiko, Irie Kazuhiro
2. 発表標題 Strategy for development of RNA aptamers that target the toxic oligomers of A ₄₂
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2019 (Los Angeles, USA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuma Murakami
2. 発表標題 Strategy for development of RNA aptamers targeting the toxic oligomers of A ₄₂
3. 学会等名 UCLA Integrative Center for Neural Repair Seminar (Mini-symposium: "Oligomers in Alzheimer's disease: Elucidation of disease mechanisms and development of therapeutics") (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上一馬、入江一浩
2. 発表標題 アミロイド の凝集を抑える天然物の3つの特徴
3. 学会等名 第2回日本食品科学工学会関西支部大会「脳機能に影響を与える食品成分」シンポジウム（近畿大学）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上一馬、小畑弥生、関川あさ、上田遥、泉尾直孝、粟野達也、高部圭司、清水孝彦、入江一浩
2. 発表標題 アミロイド 42のプロトフィブリルを認識するRNAアプタマー（学会奨励賞候補演題（基礎））
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会（東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上一馬、堀井詩織、定光達斗、花木瑞穂、郡司祐樹、入江一浩
2. 発表標題 アミロイド の凝集阻害機構に基づいた天然物ライブラリーの分類（ポスター発表演題選出）
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会（福岡）*講演要旨の公表のみ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Murakami Kazuma, Obata Yayoi, Kawase Taiji, Hirose Kenji, Izuo Naotaka, Shimizu Takahiko, Irie Kazuhiro
2. 発表標題 RNA aptamers recognize amyloid oligomers with in AppNL-G-F/NL-G-F mice as a model of Arctic Alzheimer disease
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2020 (Virtual)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上一馬、小畑弥生、関川あさ、上田遥、川瀬泰司、廣瀬賢治、泉尾直孝、清水孝彦、入江一浩
2. 発表標題 アミロイド 42の毒性オリゴマーを認識するRNAアプタマーの開発
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会（口頭、名古屋、オンライン）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上一馬、加藤春花、花木瑞穂、物部容子、赤木謙一、川瀬泰司、廣瀬賢治、入江一浩
2. 発表標題 A 42のパースルフィド化に関する化学研究
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（名古屋、ハイブリッド）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上一馬、八木田凌太郎、池田 壽文、入江一浩
2. 発表標題 アンチセンス治療を指向した長鎖ペプチド核酸の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会（仙台、オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷輪厚太、村上一馬、坂口嘉紀、入江一浩
2. 発表標題 青ジソに含まれるアミロイド 42 の凝集阻害物質・DDC の代謝物の合成と活性
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会（仙台、オンライン）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻生命有機化学分野(研究代表者の所属研究室)ホームページ <http://www.orgchem.kais.kyoto-u.ac.jp>
京都大学教育研究活動データベース(村上一馬)
<https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/zP8kX>
受賞：2018年度日本農芸化学会大会トピックス賞（共同受賞、筆頭発表者：坂口嘉紀）

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------