

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02566

研究課題名(和文) 神経細胞小胞輸送系を中心とした孤発性アルツハイマー病発症機構の解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of Alzheimer's disease based on vesicular transport system in neuron

研究代表者

鈴木 利治 (SUZUKI, TOSHIHARU)

北海道大学・薬学研究院・特任教授

研究者番号：80179233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：孤発性アルツハイマー病(AD)の発症機構のうち、原因タンパク質APPの神経細胞内輸送機構と、それに伴う代謝変化に着目して、発症機構の解明を行った。ADの原因因子アミロイド(A β)はAPPから産生されるが、APPの主要機能は神経細胞で物質の輸送を担うモーター分子と輸送小胞を接続するカーゴ受容体である。これまでにAPP膜小胞の輸送の停滞がA β の産生増加を引き起こすことを示してきた。APPはアダプタータンパク質を介してモーター分子に接続すると高効率高速輸送をおこなうが、今回、直接結合が起こり低速の輸送となる場合がある事を見いだした。接続の違いとAD発症との関係性の解析を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では500万人以上の認知症患者が存在し、その70%はアルツハイマー病であるが、根本治療薬は無く予防と対処療法が中心となっている。高齢者の増加に伴い根本治療薬の開発は社会的な要請である。根本治療薬開発を妨げている要因は、孤発性のADの発症機構が多様で、発症メカニズムがよく理解されていない点である。研究代表者は、発症原因因子アミロイド β の前駆体APPの機能が、神経細胞内の軸索輸送を担うカーゴ受容体分子であることを世界に先駆けて示してきた。このAPPの機能とA β を生み出す代謝との関係を解明する研究は、根本治療薬の開発に必要な新たな創薬標的を生み出す意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：Our aim is to reveal a molecular mechanism of sporadic Alzheimer's disease (AD). We focused our analysis on the relationship APP function and metabolism. In neurons, APP serves a cargo receptor of molecular motor. When APP connects with motor molecule by mediation of adaptor protein JIP1, the membrane vesicle of APP is transported with high efficiency, which tends to suppress the neurotoxic amyloid-beta (Ab) generation from APP (our previous reports). In this study, we found that APP can directly associate with molecular motor when adaptor protein is defective. In such case, transport efficiency of APP vesicles reduced, which can induce increased generation of Ab. In aged brain, we explore whether altered transport of APP vesicles occurs along with increased Abeta generation.

研究分野：生物系薬学、生化学

キーワード：アルツハイマー病 認知症 アミロイド 軸索輸送 キネシン - 1

1. 研究開始当初の背景

高度高齢化社会を迎えた我が国では、認知症患者は約 500 万人に達し、その 60%以上はアルツハイマー病(AD)である(2012 年厚労省)。さらに患者と同数以上の発症予備群である軽度認知障害(MCI)や前臨床段階(preclinical stage)対象者が存在し、AD 発症機構の解明と予防・根本治療薬の開発は社会的に喫緊な要請となっている。AD は、前駆体 APP から生成する A β の可溶性オリゴマー(A β O)がシナプス傷害と神経毒性を現すことで発症する。原因遺伝子である *App* と APP の二段階目の切断酵素 γ セクレターゼの触媒ユニット、プレセニリン(PS)遺伝子に変異を持つ家族性 AD の解析から、発症性(高凝集性) A β の生成増加の仕組みが解明されてきたが、患者の 95%以上を占め遺伝子変異を持たない孤発性 AD の発症過程は未解明な点が多く、多様な根本発症分子機構の解明と発症機構別の創薬開発に必要な薬剤標的の同定が期待されている。

2. 研究の目的

多数の報告がある APP の機能の中で、最も重要な機能は神経軸索で微小管上の物質輸送に関わる主要分子モーターであるキネシン-1 のカーゴ受容体としての役割である。キネシン-1 は 2 本の重鎖(KHC)と 2 本の軽鎖(KLC)からなるヘテロ 4 量体であり、KLC がカーゴ小胞に、KHC が微小管に結合する事で様々な分子を神経末端へ順行輸送している。研究代表者と分担者は、APP は単にキネシン-1 によって輸送される積荷ではなく、アダプター分子 JIP1b を介して KLC と機能的に接続し、JIP1 はキネシン-1 の機能を制御する事を実証してきた。さらに APP は他のキネシン-1 カーゴ(研究代表者が発見した Alcadin α /Alc α など)よりも高速で輸送される事を見だし、高速化には JIP1b と KLC の結合制御が重要である事を報告した (*Mol. Biol. Cell* [2014] 25, 3569)。APP の輸送障害は A β の生成増加を引き起こす (*EMBO J.* [2007] 26, 1475)ため、神経細胞で高効率な APP 輸送を維持する仕組みと破綻の原因を解明することは、A β 誘導性の神経変性を理解し、治療薬の標的を探索する上で重要である。さらに、本研究では APP および Alc α が輸送する分子の同定に取り組み、AD 発症との関連性を解析する。

3. 研究の方法

(1) APP および Alc α カーゴが輸送している物質の同定と AD 発症との関連性解析

APP カーゴと Alc α カーゴは、それぞれ独自の積荷を輸送することが示唆されていたが、一方のカーゴ受容体を機能不全にした場合、もう一方のカーゴが他方のカーゴ受容体を搭載していることから両カーゴ受容体の相互補償効果が考えられた。代表的積荷分子の神経機能における役割の探索を行い、AD 発症との関連性を解析する。野生型、APP-KO、Alc α -KO、マウスから生化学的に輸送小胞分画を単離し、カーゴ受容体 APP と Alc α の特異抗体を用いて、APP カーゴおよび Alc α カーゴを単離した。それぞれのカーゴの積載タンパク質を LC-MS/MS で解析、同定し、特徴的な分子に関しては抗体を用いたイムノブロット法で解析し定量を行った。同定した分子が神経軸索末端まで輸送されていることを野生型マウスと APP/Alc α -DKO マウスの神経細胞を免疫染色することで解析した。

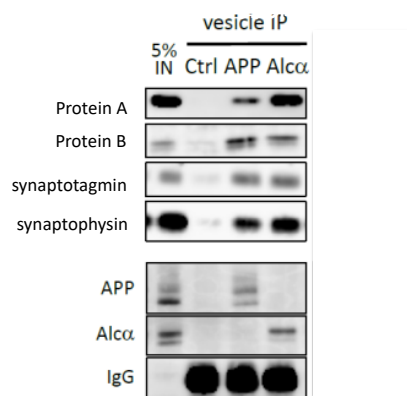
(2) APP とキネシン-1 接続の多様性解析

神経細胞では APP は JIP1b を介したキネシン-1 への結合により、高速化した順行輸送を行う。これは通常のキネシン-1 が輸送する他のカーゴと比較して極めて効率の良い順行輸送システムであり、神経機能の維持に重要であると考えられる。一方、JIP1-KO マウスでもキネシン-1 による APP 小胞の輸送は行われており、その分子機構は明らかで無かったため、本研究で解析を行った。H 鎖と L 鎖の四量体であるキネシン-1 はサブタイプが存在するため、サブタイプ別の APP 結合活性を共役免疫沈降法等を用いて生化学的に解析した。

4. 研究成果

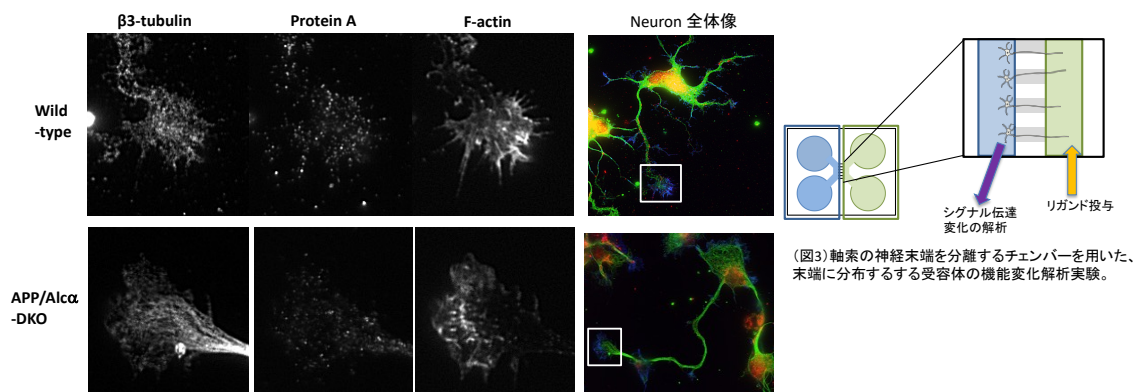
(1) APP および Alc α カーゴが輸送している物質の同定と AD 発症との関連性解析

APP および Alc α カーゴの積荷として同定したタンパク質のうち、アルツハイマー病との関係が示唆される protein A (論文執筆中のため仮名) に関して解析を進めた(図 1)。Protein A は神経成熟や機能維持に必要な因子の受容体タンパク質である。加齢に伴い Protein A を介した神経細胞内シグナル伝達が減少することが報告されており、アルツハイマー病(AD)の発症との関わりが示唆される。野生型マウス神経細胞の軸索で、protein A が APP および Alc α と共局在しているかを免疫染色により確認した (data not shown)。次に野生型マウスお

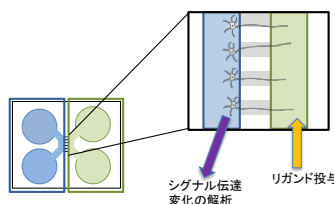


(図1) 単離した APPカーゴおよび Alc α カーゴに含まれる積荷、Protein A と B (論文投稿中のため仮名)。

よび APP/Alc α -DKO マウス神経細胞の軸索末端（成長円錐）における protein A の分布を比較した（図 2）。一般的に輸送小胞カーゴは、微小管が分布する成長円錐の内部まではキネシンモーターによる輸送を受ける、その後アクチンが局在する軸索末端の膜と融合することにより、protein A 積荷膜タンパク質を局在させる。図 2 は、右端示した軸索末端の成長円錐部を拡大した免疫染色を示す。抗体染色で認められる protein A の分布が野生型神経（上段）と比較して、APP/Alc α -DKO 神経では減少している。これは、APP と Alc α カーゴ受容体を欠失しているため、積荷である protein A が十分な軸索輸送を受けなかったことが原因と考えられる。DKO マウスの神経細胞は、軸索末端の受容体が少ないことが明らかになったため、リガンド分子を作用させることでシグナル伝達に変化が起こるかどうかが解析した。この実験では、リガンドが軸先末端だけに作用するように軸索末端を分離して培養できるチェンバーを用いた（図 3）。その結果、シグナル伝達分子の活性化が低くなる傾向が認められたが、神経細胞の成熟度によるバラツキも考えられるため、詳細な解析を行っている。



(図2) APPとAlc α の二重遺伝子欠損マウス由来の神経細胞の成長円錐で観察されたカーゴ搭載分子 protein A の減少。

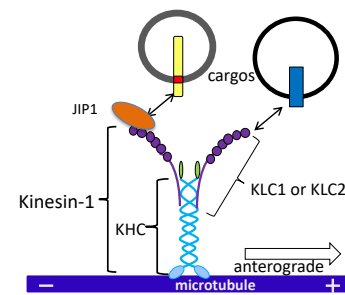


(図3) 軸索の神経末端を分離するチェンバーを用いた、末端に分布する受容体の機能変化解析実験。

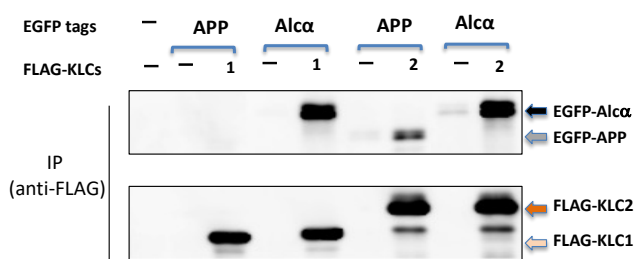
(2) APP とキネシン-1 接続の多様性解析

これまでに神経細胞における APP の高速・効率的軸索輸送は JIP1 を介したキネシン-1 への結合によって担われていることを報告してきた (*EMBO J.* [2007] 26, 1475; *Mol. Biol. Cell* [2014] 25, 3569; *Mol. Biol. Cell* [2017] 28, 3857)。一方 Alc α は、キネシン-1 の軽鎖 (KLC) に高親和性を持って直接結合することを明らかにしてきた (*Traffic* [2012] 13, 834; *Mol. Biol. Cell* [2017] 28, 3844)。

しかしながら、JIP1-KO マウスの神経においても APP は JIP1 よりも低速であるがキネシン-1 による輸送を受ける。加齢に伴い KLC はリン酸化修飾を受け、JIP1 との結合が低下することから、加齢脳の神経では APP は主に低速輸送を受ける可能性が示唆された。そこで、JIP1 非依存的な APP 輸送の仕組みの解明を行った。四量体キネシン-1 は様々なサブユニット構造を取る。カーゴ受容体と結合する KLC は神経細胞では主に KLC1 と KLC2 の 2 種類が発現している（図 4）。APP と KLC1, KLC2 の結合を詳細に解析したところ、KLC1 はこれまでの解析通り APP には直接結合しなかったが、KLC2 は結合することが明らかになった（図 5）。APP の細胞質領域欠変異体を作成して、KLC2 と直接結合する領域を決定した（論文執筆中のため data not shown）。神経細胞では、KLC1 と KLC2 が存在するが、JIP1 の存在下では、KLC1 が JIP1 を介してキネシン-1 に優先的に結合し、APP カーゴは効率的な輸送を受ける。APP が順当に輸送されているときは A β の産生は低下している (*EMBO J.* [2007] 26, 1475)。加齢したマウスの脳では KLC1 のリン酸化が増加し、JIP1 と KLC1 の結合は低下する (*Mol. Biol. Cell* [2017] 28, 3857) ため、A β の生成増加に関わる可能性が考えられた。KLC1 のリン酸化を *in vitro* で再現することは難しいが、リン酸化サイトに酸性アミノ酸を導入した KLC1 では輸送速度が低下したことから、加齢脳における APP 輸送は KLC2 が多くになっている可能性が高い。KLC アイソフォームと A β 産生は患者脳の omics 解析から示唆されており、現在生化学的な解析からさらなる実証実験を計画している (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [2014] 111, 2638)。



(図4) キネシン-1 の構造。2分子のKHCと2分子のKLCが四量体を形成する。KLCは主にKLC1とKLC2の2種類が存在する。



(図5) KLCとカーゴ受容体の結合実験。共役免疫沈降法。KLC1はAPPに直接結合できない(JIP1bを介して結合する)が、KLC2はAPPと直接結合する。

<引用文献>

- Araki, Y., Kawano, T., Taru, H., Saito, Y., Wada, S., Miyamoto, K., Kobayashi, H., Ishikawa, O. H., Ohsugi, Y., Yamamoto, T., Matsuno, K., Kinjo, M. and **Suzuki, T.** (2007) The novel cargo Alcadein induces vesicle association of kinesin -1 motor components and activates axonal transport *EMBO. J.* 26, 1475-1486.
- Kawano, T., Araseki, M., Araki, Y., Kinjo, M., Yamamoto, T. and **Suzuki, T.** (2012) A small peptide sequence is sufficient for initiating kinesin-1 activation through part of TPR region of KLC1. *Traffic* 13, 834-848. d
- Morihara, T., Hayashi, N., Yokokoji, M., Akatsu, H., Silverman, MA., Kimura, N., Saito, Y., **Suzuki, T.**, Yanagida, K., Tanaka, T., Kazui, H., Kudo, T., Kodama, TS., Sato, M., Hashimoto, R., Tagami, S., Okochi, M., Ytoh, N., Nishitomi, K., Takamura, H., Katayama, T., Hashizumi, Y., Kimura, R., Kamino, K., Takeda, M. (2014) Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid beta accumulation modifier. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA.* 111, 2638-2643.
- Chiba, K., Araseki, M., Nozawa, K., Furukori, K., Araki, Y., Matsushima, T., Nakaya, T., Hata, S., Saito, Y., Uchida, S., Okada, Y., Nairn AC, Davis, RJ., Yamamoto, T., Kinjo, M., Taru, H., and **Suzuki, T.** (2014) Quantitative analysis of APP axonal transport in neurons – Role of JIP1 in APP anterograde transport – *Mol. Biol. Cell* 25, 3569-3580 (doi:10.1091/mbc.E14-06-1111)
- Sobu Y, Furukori K, Chiba K, Nairn AC, Kinjo M, Hata S, **Suzuki T.** (2017) Phosphorylation of multiple sites within an acidic region of Alcadein α is required for kinesin-1 association and Golgi exit of Alcadein α cargo *Mol. Biol. Cell* 28, 3844-3856.
- Chiba K, Chien K-Y, Sobu Y, Hata S, Shun Kato, Tadashi Nakaya, Okada Y, Nairn AC, Kinjo M, Taru H, Wang R, **Suzuki T.** (2017) Phosphorylation of KLC1 modifies interaction with JIP1 and abolishes the enhanced fast velocity of APP transport by kinesin-1 *Mol. Biol. Cell* 28, 3857-3869.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 11件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tsukamoto M, Chiba K, Sobu Y, Shiraki Y, Okumura Y, Hata S, Nakaya T, Hata S, Kitamura A, Nakaya T., Uchida S., Kinjo M, Taru H, and Suzuki T. | 4. 巻 592 |
| 2. 論文標題 The cytoplasmic region of the amyloid β -protein precursor (APP) is necessary and sufficient for the enhanced fast velocity of APP transport by kinesin-1. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 FEBS Letters | 6. 最初と最後の頁 2716-2724 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13204 | 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 Fukuyama K., Kakio S., Nakazawa Y., Kobata K., Funakoshi-Tago M., Suzuki T. and Tamura H. | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 Roasted coffee reduces β -amyloid production by increasing proteasomal β -secretase degradation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Nutrition Food Research | 6. 最初と最後の頁 1800238 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.201800238 | 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 Motodate R., Saito H., Sobu Y., Hata S., Saito Y., Nakaya T. and Suzuki T. | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 X11 and X11L proteins regulate the level of extrasynaptic glutamate receptors. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry | 6. 最初と最後の頁 480-498 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14623 | 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 Shiraishi Takaya, Sakaitani Masahiro, Otsuguro Satoko, Maenaka Katsumi, Suzuki Toshiharu, Nakaya Tadashi | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Novel Notch signaling inhibitor NSI?1 suppresses nuclear translocation of the Notch intracellular domain | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine | 6. 最初と最後の頁 1574-1584 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2019.4280 | 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 Kushibiki Yuto, Suzuki Toshiharu, Jin Yishi, Taru Hidenori | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 RIMB-1/RIM-Binding Protein and UNC-10/RIM Redundantly Regulate Presynaptic Localization of the Voltage-Gated Calcium Channel in <i>Caenorhabditis elegans</i> | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 8617 ~ 8631 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0506-19.2019 | 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 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hata Saori, Omori Chiori, Kimura Ayano, Saito Haruka, Kimura Nobuyuki, Gupta Veer, Pedrini Steve, Hone Eugene, Chatterjee Pratishta, Taddei Kevin, Kasuga Kensaku, Ikeuchi Takeshi, Waragai Masaaki, Nishimura Masaki, (9名略), Martins Ralph N., Gandy Sam, Suzuki Toshiharu | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Decrease in p3 Alc 37 and p3 Alc 40, products of Alcadin generated by secretase cleavages, in aged monkeys and patients with Alzheimer's disease | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions | 6. 最初と最後の頁 740 ~ 750 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2019.09.015 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hata Saori, Hu Anqi, Piao Yi, Nakaya Tadashi, Taru Hidenori, Morishima-Kawashima Maho, Murayama Shigeo, Nishimura Masaki, Suzuki Toshiharu | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Enhanced amyloid- generation by -secretase complex in DRM microdomains with reduced cholesterol levels | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Human Molecular Genetics | 6. 最初と最後の頁 382 ~ 393 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz297 | 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 Seita Yasunari, Morimura Toshifumi, Watanabe Naoki, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Nakamura Shinichiro, Suzuki Toshiharu, Yanagisawa Daijiro, Tsukiyama Tomoyuki, Nakaya Masataka, Okamura Eiichi, Muto Masanaga, Ema Masatsugu, Nishimura Masaki, Tooyama Ikuo | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Generation of Transgenic Cynomolgus Monkeys Overexpressing the Gene for Amyloid- Precursor Protein | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease | 6. 最初と最後の頁 45 ~ 60 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191081 | 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 Kakuda Nobuto, Yamaguchi Haruyasu, Akazawa Kohei, Hata Saori, Suzuki Toshiharu, Hatsuta Hiroyuki, Murayama Shigeo, Funamoto Satoru, Ihara Yasuo | 4. 巻 190 |
| 2. 論文標題 -Secretase Activity Is Associated with Braak Senile Plaque Stages | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Pathology | 6. 最初と最後の頁 1323 ~ 1331 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.02.009 | 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 Gotoh Naoya, Saito Yuhki, Hata Saori, Saito Haruka, Ojima Daiki, Murayama Chiaki, Shigeta Mayo, Abe Takaya, Konno Daijiro, Matsuzaki Fumio, Suzuki Toshiharu, Yamamoto Tohru | 4. 巻 295 |
| 2. 論文標題 Amyloidogenic processing of amyloid protein precursor (APP) is enhanced in the brains of alcadein ?deficient mice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry | 6. 最初と最後の頁 9650 ~ 9662 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.012386 | 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 Nakano Masaki, Mitsuishi Yachiyo, Liu Lei, Watanabe Naoki, Hibino Emi, Hata Saori, Saito Takashi, Saïdo Takaomi C., Murayama Shigeo, Kasuga Kensaku, Ikeuchi Takeshi, Suzuki Toshiharu, Nishimura Masaki | 4. 巻 80 |
| 2. 論文標題 Extracellular Release of ILE1/FAM3C and Amyloid- Is Associated with the Activation of Distinct Synapse Subpopulations | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease | 6. 最初と最後の頁 159 ~ 174 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-201174 | 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 Kawahara Daiki, Suzuki Toshiharu, Nakaya Tadashi | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Cytoplasmic granule formation by FUS R495X is attributable to arginine methylation in all Gly rich, RGG1 and RGG2 domains | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Genes to Cells | 6. 最初と最後の頁 190 ~ 197 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12827 | 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 Gandy Sam, Suzuki Toshiharu | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Paul Greengard, Ph.D. (1925-2019) | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia | 6. 最初と最後の頁 1229 ~ 1235 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jalz.2019.08.001 | 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 該当する |

[学会発表] 計25件(うち招待講演 4件/うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuriko Sobu, Yuzuha Shiraki, Kyoko Chiba and Toshiharu Suzuki |
| 2. 発表標題 Mechanism for selective formation of Alc - and APP- transport membrane vesicles at Golgi exit zone |
| 3. 学会等名 ASCB/EMBO 2018 meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 豊田めぐみ、中矢正、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 遅発性AD (LOAD)発症に寄与するApoE4-X11L制御下下流遺伝子の同定および制御分子機構の解明 |
| 3. 学会等名 第8回 日本認知症予防学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Haruka Saito, Saori Hata, Ayano Kimura, Toshiharu Suzuki |
| 2. 発表標題 Functional analysis of p3-Alc peptides preventing neurons from the A oligomer-induced toxicity |
| 3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Anqi Hu, Yuriko Sobu, Saori Hata, Toshiharu Suzuki |
| 2. 発表標題 Phosphorylation within an acidic region of Alcadein regulates interaction with kinesin-1 |
| 3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鈴木利治、齋藤 遥、木村彩乃、大森智織、羽田沙緒里 |
| 2. 発表標題 A 毒性から神経を保護するp3-A1c を用いたアルツハイマー病治療戦略 |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 羽田沙緒里、木村彩乃、木村展之、池内健、春日健作、藁谷正明、西村正樹、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 -セクレターゼ切断産物p3-A1c ペプチドの加齢およびAD発症による産生変化 |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 林理沙、齋藤遥、羽田沙緒里、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 p3-A1c 37機能コアペプチドp3-A1c [9-19]測定法の開発 |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木下祥一、齋藤遥、木村彩乃、大森智織、羽田沙緒里、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 A 42 oligomer誘導性の神経毒性を緩和するp3-A β ペプチドの体内動態解析 |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 郭 家伶、豊田めぐみ、中矢正、道川誠、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 細胞内アダプター分子X11Lを介したApoE4による細胞内情報伝達機構の解明 |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Anqi Hu, Yuriko Sobu, Saori Hata, Toshiharu Suzuki |
| 2. 発表標題 Phosphorylation of Alcadeina is required for kinesin-1 association. |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤遥、羽田沙緒里、木村彩乃、大森智織、山本一夫、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 Icadein 代謝産物p3-A β はA β 及びNMDA誘導性神経毒性を緩和する |
| 3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 白石昂也、中矢正、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 Alcadein の神経特異的な遺伝子発現制御機構の解明 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 本田恵子、豊田めぐみ、郭家怜、中矢正、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 細胞内アダプター分子X11LによるApoE受容体Lrp8の翻訳後修飾制御機構の解明 |
| 3. 学会等名 第56回日本生化学会北海道支部例会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 満間百首、白木柚葉、齊藤 遥、羽田沙緒里、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 Aic とAPPがFrizzledの神経終末への局在を制御する |
| 3. 学会等名 第56回日本生化学会北海道支部例会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Liu Sijia, Yuka Okumura, Hidenori Taru, Toshiharu Suzuki |
| 2. 発表標題 Axonal transport of APP family cargos by kinesin-1 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 満間百音、白木柚葉、齊藤 遥、高田律子、山本 融、高田慎治、羽田沙緒里、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 キネシン-1によるFrizzledの軸索輸送が神経終末のWntシグナルを制御する |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木下祥一、齊藤 遥、齊藤貴志、西道隆臣、鈴木利治、羽田沙緒里 |
| 2. 発表標題 アルツハイマー病マウスモデルへのp3-A1c ペプチド投与と脳内A 変化の解析 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 本田恵子、豊田めぐみ、郭家怜、中矢正、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 X11-likeはLrp8の細胞内輸送を介してApoEの取り込みを制御する |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木利治、後藤直也、林 理沙、羽田沙緒里、山本 融 |
| 2. 発表標題 Alcadein 欠損マウスにおけるAPPのアミロイド生成的代謝の促進機構 |
| 3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 羽田沙緒里、齋藤遥、木村彩乃、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 新規AD治療薬候補p3-A1c の作用メカニズム解明 |
| 3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 蘇武佑里子、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 Kinesin-1により輸送されるAlcadein およびAPPの独立した神経軸索輸送機構の解析 |
| 3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 羽田沙緒里、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 アルツハイマー病新規治療法開発を目指した脳内在性ペプチドの解析 |
| 3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 羽田沙緒里、Hu Anqi、村山繁雄、森島真帆、西村正樹、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 アルツハイマー病脳におけるラフトの資質変化と セクレターゼの局在・機能変化 |
| 3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（学会奨励賞）（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 林 理沙、羽田沙緒里、斎藤貴志、春日健作、西道隆臣、池内 健、鈴木利治 |
| 2. 発表標題 P3-A1c 機能部位遺伝子変異の評価 |
| 3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 鈴木利治、白石昂也、中矢正、羽田沙緒里 |
| 2. 発表標題 鈴木利治、白石昂也、中矢正、羽田沙緒里 |
| 3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室ホームページ https://www.pharm.hokudai.ac.jp/shinkei/index.html |
|---|

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 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 羽田 沙緒里 (Hata Saori) (40581012) | 国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員 (82626) | |

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 | | | |
|---------|---|------------------------|----------------------|------|
| フランス | ManRos Therapeutics | | | |
| オーストラリア | University of Melbourne | Edith Cowan University | Macquarie University | 他1機関 |
| 米国 | Ichan School of Medicine at Mount Sinai | | | |