

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390018

研究課題名（和文） APP 小胞輸送機構の異常とアルツハイマー病発症機構

研究課題名（英文） Pathogenesis of Alzheimer's disease by aberrant APP transport

研究代表者

鈴木 利治（SUZUKI TOSHIHARU）

北海道大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80179233

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病(AD)の発症原因はアミロイドβ(Aβ)の生成とオリゴマー形成による神経毒性の発現と考えられている。Aβは前駆体タンパク質APPが二回のタンパク質分解を受けて生成する。基質であるAPPを始め切断酵素は全て膜タンパク質であり、APPは膜小胞輸送においてキネシン-1のカーゴ受容体として機能するため、APP小胞輸送とAPP代謝は密接に関わっている。APP小胞輸送の変調は、APPのアミロイド生成的な代謝を引き起こす。本研究では、APPがどのような仕組みで小胞輸送を受け、輸送システムの破綻がAβ生成の質的・量的変化を引き起こす仕組みの解明に取り組んだ。本研究から、APPがJIP1を介してキネシンモータに接続する分子機構の一端が明らかになった。これまで、キネシン軽鎖(KLC)のC末端とJIPが結合すると報告されていたが、詳細なKLC遺伝子変異導入と解析を行うことから、複数のKLC領域がJIPとの結合に必要であることが明らかになった。さらにその結合はリン酸化によって制御されていた。また、これまで、APPは他のキネシン-1カーゴよりも高速で順行輸送を受けている事を我々は明らかにしていたが、その分子機構の解明に取り組み、仕組みを明らかにしつつある。これらの解析は、APPが神経細胞で小胞輸送に果たす役割とどのような制御を受けているかを解明するために重要な知見をもたらし、その破綻とAD発症との関連性を解明する上で重要である。

研究成果の概要（英文）：Major cause of Alzheimer's disease is production of β-amyloid (Aβ) and neurotoxic oligomer formation of Aβ. Aβ is a metabolic product generated by cleavage of the amyloid β-protein precursor (APP) by the successive action of β- and γ-secretases. Mutation in the presenilin component of γ-secretase can cause alternative intramembrane processing of APP, leading to aberrant speciation of Aβ, which, in turn, can lead to familial AD (FAD). In contrast to FAD, the primary cause of sporadic type of AD remains unclear. Several membrane and transmembrane proteins have been associated with AD, and the disruption of the vesicular transport system is observed in AD brains, suggesting that defects in the membrane trafficking system, including axonal vesicular transport, may be a primitive cause of AD pathogenesis. I focused this research on the analysis of APP vesicular trafficking. APP is known to cargo-receptor of kinesin-1. Our previous studies revealed that APP is associated to KLC through JIP1 mediation. Furthermore, disruption of APP vesicular transport increased the generation of neurotoxic Aβ. However, the molecular mechanism how APP and kinesin-1 association is regulated remains unclear in detail. We revealed the association between JIP1 and KLC in detail and proposed how the association is regulated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2009年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：アルツハイマー病、APP、小胞輸送、キネシン、神経

1. 研究開始当初の背景

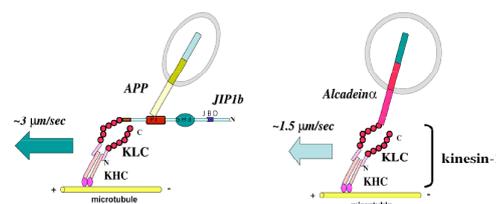
アルツハイマー病(AD)の最も有力な発症原因は、脳内 β -アミロイド($A\beta$)の生成と凝集である。 $A\beta$ は前駆体I型膜タンパク質APPが連続する二回の限定分解を受けることで生成し、細胞外に分泌された $A\beta$ 凝集体(オリゴマー)が神経毒性を示す。従って、AD発症原因を解明するには、APPの代謝機構、凝集体(オリゴマー)形成機構、凝集体(オリゴマー)の神経細胞への作用機構を解析する必要がある。

研究代表者は、APPが発見されて以来、20年にわたり米国・日本でAPPの基礎代謝機構、生理機構の解明に取り組み続け、独創性の高い研究を展開し、この分野で一定の評価を得てきた。APPのアミロイド生成的代謝は、膜タンパク質の細胞内輸送機構と深く関わっている事が多くの科学者に指摘されてきた。通常の分泌経路(ER→Golgi→細胞膜)を経る多くのAPPはアミロイド生成的代謝を受け、一定量の $A\beta$ しか生成しない。 $A\beta$ 生成酵素である β -セクレターゼが多く存在し、かつ、二回目の膜内切断を行う γ -セクレターゼの活性が高いとされるアミロイド生成的経路へより多くのAPPが搬入されると、 $A\beta$ の生成が増加すると考えられているが、APPをアミロイド生成的経路へ導く要因は未解明であった。

2. 研究の目的

(目的1)APPとキネシン-1モーターへの接続分子機構と輸送制御機構の解明。APPと協調的代謝を受けるAlc(Alc)の代謝産物AlcICDがAPPの軸索輸送を阻害するを明らかにしてきた。Alcは直接キネシン-1に接続するが、APPはアダプタータンパク質JIP1bを介してkinesin-1に結合する。従って、APPのJIP1bへの接続およびJIP1bのKLCへの接続障害がAPP輸送に影響を与える可能性が考えられる(図1)。本研究では主に、APPがJIP1bを介してKLCへ結合し解離する分子機構の解明に取り組む。(目的2)輸送障害を受けたAPP小胞の代謝経路の解析。神経細胞で軸索順行輸送が阻害されたAPP小胞は、細胞体のエンドソーム経路へ運搬され、 $A\beta$ の生成が増加すると考えられるが、証明は不十分である。細胞内に滞留したAPP小胞がエンドソーム等アミロイド生成的経路に入ることを実証する。また、

研究代表者はAPP小胞の細胞内制御に関わる分子としてX11-like(X11L)を見いだしており、X11LがAPP小胞輸送制御に関わる仕組みを解明する。(目的3)患者脳におけるAlc代謝の変化と輸送制御因子の解析。AD患者脳および脳脊髄液(CSF)を用いて、AlcICDを含むAlc代謝産物および“目的1”で解析するAPPとキネシン-1の結合解離を制御する因子の量的・質的变化(異常)を検証する。これらの変化がAPPの代謝変化や $A\beta$ 生成増加に関連することを実証する。(目的4)APPおよびAlc小胞が運ぶ物質の同定。APPおよびAlcがキネシン-1のカーゴであるとする、その輸送障害により“積み荷分子”も運ばれなくなる。これが、神経変性を助長する可能性も考えられるため、“積み荷分子”の同定に取り組む。



(図1) APP(左)とAlc(右)のキネシン-1モーターへの接続様式の違い。APPはJIP1bを介してキネシン-1のKLCへ接続する。一方、Alc(Alc)は、KLCに直接結合する。APPとAlcは、同じモーター分子を利用して順行輸送される。(EMBO J. [2007] 26, 1475-1486.)

3. 研究の方法

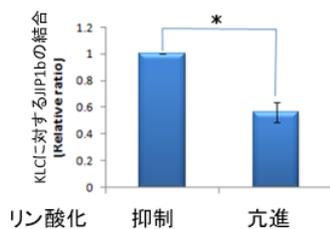
研究目的(1)は、APPとキネシン-1モーターへの接続分子機構と輸送制御機構の解明である。APPがJIP1bを介してKLCへ結合・解離する制御機構を明らかにした。APP、JIP1bおよびKLCのドメイン欠失体を用いた結合領域・結合制御領域の同定を行う。領域の機能は、GFP-APP小胞輸送を全反射顕微鏡で解析する。JIP1-KOマウスの初代神経培養細胞等を材料に用いる。研究目的(2)は、軸索輸送障害により細胞体に滞留したAPP小胞の“運命”を解析する。生化学的解析とライブイメージングによる光学解析に取り組んだ。APP小胞の細胞内輸送を制御する分子であるX11LおよびX11のKOマウスを用いた解析を行う。研究目的(3)は、APP小胞の輸送に影響を与えるAlcの代謝産物および、APP輸送に関わる因子群のAD患者における量的・質的变化を解析し、疾患との関連性を探索した。Alc

は APP と同様の代謝制御を受けるが、その他医者産物は APP よりも安定であり、APP 代謝変化を解析する surrogate marker として有用である。A β 代謝産物を検出する各種特異抗体を作製し、疾患モデルマウスおよびヒトの A β 代謝産物の同行を解析し、発症原因の解明に取り組む。

研究目的 (4) は、キネシン-1 のカーゴとして機能する APP 小胞および A β 小胞が運搬するタンパク質の同定に取り組んだ。APP と A β は独立の小胞として輸送制御を受ける事を明らかにしている。カーゴ分子も異なることが想定されており、両膜小胞の解析を行う。

4. 研究成果

(1) 生化学的な解析から APP-JIP1b と JIP1b-KLC のどちらの結合が、APP 小胞とキネシン-1 モーターの接続制御に重要であるかを解析した。APP と JIP1b の結合領域は、すでに研究代表者が明らかにしており (J. Biol. Chem. [2002] 277, 20070-20078; J. Biol. Chem. [2002] 277, 27567-27574)、今回、主に JIP1b と KLC の結合制御領域の解明に取り組んだ。JIP1b および KLC1 のドメイン欠失変異体を多数作製し、細胞に共発現後、共役免疫沈降法をおこない、結合領域を詳細に解明した。結合領域は in vitro pull down アッセイにより確認した。また、細胞内のホスファターゼ活性を抑制した状況下で、KLC および JIP1b のリン酸化状態が亢進し、両タンパク質の結合が阻害された。どちらのタンパク質のリン酸化が重要かを検討した。



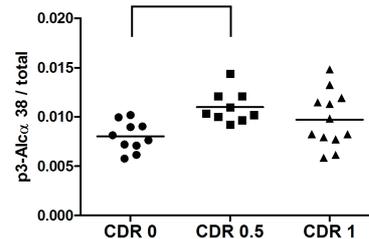
(図 2) リン酸化による KLC と JIP1b の結合制御

(2) APP と Alcadin は、同じキネシン-1 モーターで順行輸送される。研究代表者は Alcadin を過剰発現する実験系で、キネシン-1 から APP を競合的に奪い取ると、APP の輸送が停滞し、結果として A β の生成量が増加することを示してきた (EMBO J. [2007] 26, 1475-1486)。軸索輸送障害時に APP を含む膜小胞がどこへ輸送されるか光学的に解析した。生化学的な予備的解析から、輸送中の APP 小胞はアミロイド生成的代謝酵素とは一緒に輸送されていない事が示唆されている。APP 小胞の細胞内輸送を制御する X11L の機能

解析を行った。X11L には、主に二通りの機能があることを明らかにした。1つは、セクレターゼの基質となりうる mature APP に結合して、活性化セクレターゼが存在する膜ラフトへの APP の侵入を制御している機構である (J. Biol. Chem. [2008] 283, 35763-35771)。ヒト型 APP を発現する Tg マウスと X11L-KO マウスを交配させた Tg/KO マウスでは、アミロイドプラークが早期に多く観察された (Mol. Neurodegen. [2010] 5:35)。この成果は、孤発性 AD の発症機構の 1つとして X11L の機能変化があることを示唆した。

(3) AD 患者の脳脊髄液 (CSF) 中の A β および Alcadin 代謝産物 p3-A β の変動を解析した。Alcadin の代謝変化は、APP の小胞輸送に影響を及ぼすことが細胞を用いた解析から明らかになっている。Alcadin の γ セクレターゼ切断産物の p3-A β を CSF 中から免疫沈降し MALDI-TOF/MS で解析した。AD 患者では、p3-A β の生成が変化している事が明らかになった (Ann. Neurol. [2011] in press) (図 3)。p3-A β の生成変化は、AD に特徴的である可能性があり、今後診断マーカーとしての有用性を検証してゆく。

(A) Japanese subjects



(図 3) 認知症の疑い (CDR 0.5) および軽度認知障害 (MCI; CDR 1) の患者 CSF 中の主要 p3-A β である p3-A β 35 と γ セクレターゼの切断サイトが異なるマイナー分子種の p3-A β 38 を定量し、比を出した結果。MCI で有意に、マイナー分子種が増加している。同じ結果は US cohort から得られている。

(4) APP および A β 小胞は、キネシン-1 のカーゴ受容体であり、それぞれ独立した小胞として輸送制御されている。全体の研究を通して明らかになったことは、孤発性 AD の発症原因は多様であり、主な原因として、小胞輸送の変調と γ セクレターゼの機能変化が考えられた。孤発性 AD の発症機構は良く分かって織らず、患者を一括して同じ治療法を行わざるを得ない。患者を発症機構別に群分けし、最も適する治療法を行うことが AD を克服する上で重要であると考えられた。

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 21 件) 全て査読有

1. Hata, S., Fujishige, S., Araki, Y., (18 名略) Nakaya, T., Gandy, S. and Suzuki, T. (2010) Alternative γ -secretase processing of g-secretase substrates in common forms of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Evidence for γ -secretase dysfunction. *Annal Neurol. in press* (Accepted manuscript online: 1 DEC 2010 03:29PM EST | DOI: 10.1002/ana.22343)
2. Nakazawa, S., (3 名略) Suzuki, T. and Yamamoto, T. (2011) Expression of sorting nexin 18 (SNX18) is dynamically regulated in developing spinal motor neurons. *J. Histochem. Cytochem.* 59, 202-213.
3. Hoshino, T., (6 名略) Matsushima, T., Suzuki, T., and Mizushima, T. (2011) Suppression of Alzheimer's disease-related phenotype by expression of heat shock protein 70 in mice. *J. Neurosci.* 31, 5225-5234.
4. Kawai, T., Nakaya, T., and Suzuki, T. (2010) Role of the intramolecular regions of FE65 in its trans-accumulation and in p53 stabilization in the nuclear matrix of osmotically stressed cells *FEBS Lett.* 584, 765-769.
5. Mitsuishi, Y., (3 名略) Suzuki, T., Tagami, S., Ochoi, M., Takeda, M., Roepman, R. and Nishimura, M. (2010) Human CRB2 inhibits γ -secretase cleavage of amyloid precursor protein by binding to presenilin complex. *J. Biol. Chem.* 285, 14920-14931.
6. Kondo, M., (6 名略) Hata, S., Yamamoto, T., Saito, Y. and Suzuki, T. (2010) Increased amyloidogenic processing of transgenic human APP in X11-like deficient mouse brain. *Mol. Neurodegen.* 5:35.
7. Ishikawa, T., (5 名略), Suzuki, T. and Yamamoto, T. (2010) IgSF molecule MDGA1 is involved in radial migration and positioning of a subset of cortical upperlayer neurons. *Dev. Dyn.* 240, 96-107.
8. Minami, S. S., (5 名略), Suzuki, T., Tuner, R. S., Park, H-S., Pak, D. T. S., Rebeck, G. W. and Hoe, H-S. (2010) The cytoplasmic adaptor protein X11 α and extracellular matrix protein Reelin regulate ApoE receptor 2 trafficking and cell movement. *FASEB J.* 24, 58-69.
9. Hoshino, T., (6 名略) S., Suzuki, T. and Mizushima, T. (2009) Prostaglandin E2 stimulates the production of amyloid- β peptide through internalization of EP4 receptor.

J. Biol. Chem. 284, 18493-18502.

10. Nakaya, T., Kawai, T. and Suzuki, T. (2009) Metabolic stabilization of p53 by FE65 in the nuclear matrix of osmotically stressed cells.

FEBS J. 276, 6364-6374.

11. Mizumaru, C., (5 名略) and Suzuki, T. (2009) Suppression of APP-containing vesicle trafficking and production of β -amyloid by AID/DHHC-12 protein.

J. Neurochem. 111 1213-1224.

12. Hata, S., Fujishige, S., (14 名略) Nakaya, T., Gandy, S. and Suzuki, T. (2009) Alcadin cleavages by APP α - and γ -secretases generate small peptides p3-Alcs indicating Alzheimer disease-related γ -secretase dysfunction.

J. Biol. Chem. 284, 36024-36033.

13. Taru H. and Suzuki, T. (2009) Physiological function and mechanism of APP regulated by APP binding proteins.

J. Alzheimer's Disease 18, 253-265.

14. Guix, F. X., (7 名略) Suzuki, T., Fernandez-Busquets, X., Valverde, M. A., de Strooper, B. and Munoz, F. J. (2009) Amyloid-dependent triosephosphate isomerase nitrotyrosination induces glycation and tau fibrillation.

Brain 132, 1335-1345.

15. Sakuma, M., T (7 名略) and Suzuki, T. (2009) Phosphorylation the amino-terminal region of X11L regulates its interaction with APP .

J. Neurochem. 109, 465-475.

16. Sano, Y., (4 名略) Suzuki, T., Murphy, N. P. and Itohara, S. (2009) X11-like protein deficiency is associated with impaired conflict resolution in mice.

J. Neurosci. 29, 5884-5896.

17. Suzuki, T. and Nakaya, T. (2008) Regulation of APP by phosphorylation and protein interactions.

J. Biol. Chem. Minireview 283, 29633-29637.

18. Sumioka, A., (4 名略) and Suzuki, T. (2008) X11L/X11 β /MINT2 and X11L2/X11 γ /MINT3 scaffold proteins shuttle between the nucleus and cytoplasm.

Exp. Cell Res. 314, 1155-1162.

19. Nakaya, T., Kawai, T. and Suzuki, T. (2008) Regulation of FE65 nuclear translocation and function by APP in osmotically stressed cells.

J. Biol. Chem. 283, 19119-19131.

20. Arakawa, T., Iwashita, M., Matsuzaki, F., Suzuki, T. and Yamamoto, T. (2008) Paths, elongation and projections of ascending chick embryonic commissural neurons after crossing the floor plate.

Brain Res. 1223, 25-33.

21. Saito, Y., (5 名略) and Suzuki, T. (2008) X11 proteins regulate the translocation of APP into detergent resistant membrane and suppress the amyloidogenic cleavage of APP by BACE in brain.

J. Biol. Chem. 283 35763-35771.

[学会発表] (計 67 件) 他 39 件略

1. Suzuki, T., Matsushima, T., (4 名略) Alcadin as a kinesin-1 cargo receptor with motor regulation. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)

2. Gotoh, N., Maruta, C., Suzuki, T., Yamamoto, T. Intracellular dynamics of a kinesin-1 cargo Alcadin. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)

3. Hata, S. and Suzuki, T. p3-Alc peptides are generated by α - and γ -secretase cleavage of Alcadin and indicate Alzheimer's disease-related γ -secretase dysfunction. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)

4. Saito, Y., Suzuki, T. A novel secretory pathway of amyloid precursor protein mediated by X11-like. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)

5. Araseki, M., (5 名略) Suzuki, T. Role of Jip1b in the fast axonal transport of APP by kinesin-1 in neuron. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)

6. Shiono, M., Saito, Y., Suzuki, T. Functional regulation of X11-like in the regulation of APP intracellular metabolism and trafficking. The American Society for Cell Biology 50th Annual meeting (December 11-15, 2010, Philadelphia, PA USA)

7. Saito Y., Inoue, T., and Suzuki, T. Neural activity and APP metabolism in the brain of X11/X11L doubly-deficient mice. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

8. Suzuki, T., and Mizumaru, C. Regulation of APP α -secretase activity involved in protein palmitoylation by DHHC-12. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

9. Piao, Y., (5 名略) and Suzuki, T. Expression and localization of Alcadin along with X11L and APP in mouse brain. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

10. Shiono, M., Akiyama, M., Saito, Y. and Suzuki, T. Functional region of X11L in the

regulation of APP metabolism and trafficking. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

11. Hata, S., (11 名略) Gandy, S., and Suzuki, T. γ -secretase dysfunction in sporadic Alzheimer's disease suggested by p3-Alc peptide, metabolic product of Alcadin. Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

12. Konno, T., Hata, S., (7 名略), and Suzuki, T. Increased p3-Alc α , a γ -secretase reaction product of Alcadin, in plasma of sporadic Alzheimer's disease subjects. Hot Topics in Alzheimer's Association ICAD2010 (July 10-15 2010, Honolulu USA)

13. Saito, Y., Nakaya, T., & Suzuki, T. Aberrant Localization of amyloid precursor protein in X11- and X11L- deficient mice brain. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

14. Matsushima, T., Nakaya, T., & Suzuki, T. Exclusion of phosphorylated APP CTFs from membrane region rich in active γ -secretase. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

15. Araseki, M., (3 名略) & Suzuki, T. Regulatory mechanism of APP and Alcadin transport by kinesin-1. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

16. Kondo, M., (4 名略) & Suzuki, T. Amyloidogenic metabolism of human APP in X11-like deficient mice brain. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

17. Hata, S., (10 名略) Gandy, S & Suzuki, T. p3-Alc peptides produced by covariant processing of Alcadin and APP implicate γ -secretase dysfunction in sporadic Alzheimer's disease. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

18. Shiono, M., (3 名略) and Suzuki, T. Regulation of intracellular APP transport by X11L. Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

19. Gandy, S. E., Hata, S., (13 名略) and Suzuki, T. Misprocessing of multiple transmembrane substrate reveals gamma-secretase dysfunction in both familial and sporadic Alzheimer's Disease. **Hot Topics presentation.** Alzheimer's Association ICAD2009 (July 11-16 2009, Vienna Austria)

20. Suzuki, T. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting meeting "Drug Discovery in Neurodegenerative Disease" (December 4-7, 2008; Cold Spring Harbor, USA). "Alcadin processing yields fragment homologous to APP p3 peptide: a possible bio-marker for gamma-secretase dysfunction in Alzheimer

disease.

21. Saito, Y., Nakaya, T. and Suzuki, T. (2008) Inhibitory mechanism of amyloidogenic APP metabolism by X11 and X11L in brain. Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

22. Araseki, M., (4 名略) Suzuki, T. (2008) Analysis of Alcadin Metabolic Fragments in Brain Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

23. Gotoh, N., (3 名略) Suzuki, T. and Yamamoto, T. (2008) Intracellular dynamics of Alcadin family molecules and their metabolites in neuronal cells and tissues. Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

24. Furukori, K., (4 名略) and Suzuki, T. (2008) Analysis of axonal transport of APP in JIP1 gene-deficient mice. Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

25. Matsushima, T., Suzuki, T. and Nakaya, T. (2008) APP metabolism in brain of Thr668 residue mutant mice. Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

26. Hata, S., (6 名略) and Suzuki, T. (2008) Analysis of β -A β : Alcadin processing yield fragment homologous to APP P3 peptide. Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

27. Nakaya, T. and Suzuki, T. (2008) Nuclear translocation of Fe65 regulated by APP in cells with osmotic stress. Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

28. Suzuki, T. (2008) Regulation of APP trafficking and processing in neurons. Symposium Disease Mechanisms: Signal transduction (**Invited Speaker**) Alzheimer's Association ICAD 2008 (July 27-31, Chicago USA)

[図書] (計 3 件)

1. Hata, S., Saito, Y. and Suzuki, T. (2011) Alzheimer's disease as a membrane-associated enzymopathy of β -amyloid precursor protein (APP) secretases, in "Lipids and Cellular Membranes in Amyloid Disease" (Eds by Jelinek, R.) pp177-194. Wiley-VCH (ISBN: 978-3-527-32860-4)

2. Nakaya, T., Iijima-Ando, K., Suzuki, T. (2010) Cell cycle regulated phosphorylation of the Alzheimer's amyloid- β protein precursor. in "Cell Cycle Regulation in Alzheimer's Disease" (Edits by Padmanabhan, J.) pp111-122. Transworld Research Network.

3. Gandy, S., da Cruz e Silva, O., da Cruz e Silva, E., Suzuki, T., Ehrlich, M., and Small S. (2009) Amyloid precursor protein sorting and

processing: Transmitters, hormones, and protein phosphorylation mechanisms. in "Intracellular Traffic and Neurodegenerative Disease, Research and perspective in Alzheimer's disease"(Eds by Hyslop, Mobley and Christen) pp1-10. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: p3-A β 測定のための血液処理方法

発明者: 鈴木利治、(4 名略)

権利者: 北海道大学、他

種類: 特許

番号: 特願 2009-264018

出願年月日: 2009 年 11 月 11 日

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/shinkei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 利治 (SUZUKI TOSHIHARU)

北海道大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号: 80179233

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし