

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659150

研究課題名(和文) 加齢に伴い変動するアミロイド凝集体の網羅的プロテオーム解析

研究課題名(英文) Comprehensive Proteome Analysis of Age-related Changes in Amyloid Like Aggregates

研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20173156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：若齢から老齢に至るマウスからアミロイド線維/凝集体を分取し、網羅的プロテオーム解析を行った。マウスを2ヶ月齢～28ヶ月齢で屠殺し、肝臓、脳、心臓及び筋肉を採取した。またマウスにアミロイド線維を投与しアミロイドーシスを誘発して4～10ヶ月後に臓器を採取した。これらの臓器よりアミロイド線維/凝集体を分取し、LC/MS/MSシステムで蛋白質の網羅的同定と定量を行った。

1. 老齢マウス脳で有意に増加する凝集体蛋白質は全部で40種同定された。
2. アミロイドの肝臓への沈着に伴い出現するアミロイド線維以外の蛋白質を同定した(ApoE, Clusterin, Vitronectinなど)。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive and quantitative proteome analysis using LS/MS/MS system was performed to amyloid fibrils /amyloid like aggregates protein fractions which were isolated from 1) the brain, liver, heart and muscle of young and old mice, and 2) the livers of mice induced amyloidosis with the injection of amyloid fibrils.

- 1) Over 40 proteins which were increased significantly in the old mouse brain were identified in amyloid fibrils/amyloid like aggregates fractions.
- 2) Apolipoprotein E, clusterin, vitronectin and polyubiquitin were increased in amyloid fractions associated with APOAII amyloid deposition in the liver.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：加齢医学 老化 アミロイド 疾患モデル動物 質量分析 蛋白質 プロテオーム解析 凝集体

1. 研究開始当初の背景

蛋白質の恒常性 (proteostasis) の維持は最も基本的な生命現象である。その破綻による蛋白質の異常凝集 / 不溶化蛋白質蓄積は蛋白質の機能低下や細胞毒性の獲得を招き、多様な変性疾患の原因となる。特に加齢に伴う異常構造蛋白質の増加は、老化の進行を促進し、癌、心・血管系疾患、糖尿病に続く次世代の加齢性疾患「蛋白質構造異常病」を引き起こすと考えられている。中でも『アミロイド線維 / 凝集体』は急速に知識の集積がなされた異常凝集体のグループであり、1) シート構造に富んだ規則的なアミロイド線維の形成と 2) 線維核を seed にした「伝播」によって急速に自己と同一な異常構造が増殖し、細胞に障害を与えるのが特徴である。一方で典型的なアミロイド線維は毒性の強い中間凝集体 (オリゴマーなど) の無毒化や、コンパクトで安定な構造から生理活性物質の貯蔵や、伝播を利用した情報伝達に重要な役割を果たしていると考えられているが、体系的解析は行われていない。研究代表者は長年に渡りマウスの全身性老化アミロイドーシスを用いてアミロイド蛋白質の解析システムを構築した経験を活かし、加齢に伴う『アミロイド線維 / 凝集体』の変動を網羅的に解析し、加齢における proteostasis の変動の俯瞰的理解から、疾患予防に関する画期的な情報を得ることが目的である。

2. 研究の目的

アミロイド線維 / 凝集体は、異常構造を持つ蛋白質が線維状に集合したもので、蛋白質恒常性 (proteostasis) の破綻を引き起こすが、一方では生理的及び防御的役割も果たすと考えられている。研究代表者はユニークなアミロイド線維抽出法を用いて、若齢から老齢に至るモデルマウスからアミロイド線維 / 凝集体を採取し、網羅的プロテオーム解析を試みる。若年、壮年、中年、老年の標準系統 C57BL/6、老化アミロイドーシスを発症する *Apoa2c* 過剰発現マウス、*Apoa2* 欠損マウス、の心臓、筋肉、脳、肝臓を解析する。同定された蛋白質の量的加齢変化、アミロイド線維形成能、細胞内分布、さらに機能の解析を行う。成功すれば、加齢と疾患における、アミロイド線維 / 凝集体の時間的、空間的変遷 (生々流転) が果たすダイナミックな役割に関する多大な情報が得られ、加齢研究に大きな貢献をもたらす。

3. 研究の方法

加齢に伴うアミロイド線維・凝集体のダイナミクスを解析するために、ユニークなマウス系統群を使用して以下のような研究を行う。系統 a) 老化研究の標準系統である C57BL/6、系統 b) 老化アミロイドーシスのモデルマウス *Apoa2c* トランスジェニックマウス、系統 c) *Apoa2* 欠損マウスを使用する。各系統マウスの若年、壮年、中年、老年 (2,

12, 18, 24 ヶ月齢) の心臓、筋肉、脳、肝臓を採取し、生理的食塩水可溶性蛋白質を除去した後に、蒸留水懸濁ミセルとして抽出されるアミロイド線維 / 凝集体分画について可溶化処置とトリプシン消化後に、プロテオーム解析を行う。蛋白質の同定と各マウス系統、各臓器における月齢による量的変動は信州大学に設置されたナノフロー LC/MS/MS 解析システムを用いて行う。同定された蛋白質に関して、抗体を用いた細胞内・組織分布や機能の解析を行う。

4. 研究成果

1) プロテオームの加齢依存的な変化を追う為に、若齢 (2 ヶ月齢)、中齢 (12 ヶ月齢)、高齢 (24-26 ヶ月齢) の 3 群のマウスを用意した。マウス系統は C57BL/6J とマウスの主要なアミロイド蛋白質である ApoA-II の欠損 (*Apoa2*^{-/-}) マウスを用いた。*Apoa2*^{-/-} の 2 カ月齢若齢群 (8 匹) と 24-26 ヶ月齢高齢群 (4 匹) の全脳 (半球) から抽出したアミロイド分画について LC/MS/MS (信州大学 AB SC IEX TOF/TOF 5800 システム: Waters) を用いて解析を行い、若齢、高齢の両群間で特異的な蛋白質や加齢依存的に増減する蛋白質の探索を行った。

1) -1. 加齢依存的に増加するタンパクの同定: データの解析には Waters のソフトウェア PL GS 2.5 を用い、マウスの蛋白質データベースとして "uniprot-10090 mouse_120313" の一部を改変したもの (各種アミロイド線維蛋白質や isoform を追加) を用いた。加齢に伴い増加する蛋白質は全部で 40 個同定されたが、大半は高齢群で 10-30% 増加する程度の違いであった。それらの蛋白質の機能的な分類を解析したところ、3 つの分類 (group1: intermediate filament, group2: ATP metabolic process, group3: calmodulin-dependent protein kinase activity) が同定された。特に同定された中間系フィラメント蛋白質 (Nefl, Nefm, Nefh, Ina, Gfap) に注目して、western blot 解析等で、研究を継続中である (表 1)。

表 1. 加齢に伴い増加するアミロイド粗分画蛋白質

Gene Group 1	Enrichment Score: 5.7196996143749805
OFFICIAL_GENE_SYMBOL	Gene Name
Nefl	neurofilament, light polypeptide
Gfap	glial fibrillary acidic protein
Nefm	neurofilament, medium polypeptide
Krt5	keratin 5
Krt7	keratin 7
Nefh	similar to neurofilament protein; neurofilament, heavy polypeptide
Ina	interneuron neuronal intermediate filament protein, alpha
Gene Group 2	Enrichment Score: 5.646703718114248
OFFICIAL_GENE_SYMBOL	Gene Name
Atp1a3	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 3 polypeptide
Atp5a1	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, alpha subunit, isoform 1
Atp4a	ATPase, H ⁺ /K ⁺ exchanging, gastric, alpha polypeptide
Atp12a	ATPase, H ⁺ /K ⁺ transporting, nongastric, alpha polypeptide
Atp1b1	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta 1 polypeptide
Atp1a2	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 2 polypeptide
Atp1a1	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 1 polypeptide
Atp1a4	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 4 polypeptide
Gene Group 3	Enrichment Score: 2.7323974896356176
OFFICIAL_GENE_SYMBOL	Gene Name
Camk2a	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, alpha
Camk2g	similar to Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II gamma chain [CaM-kinase II gamma chain] [CaM kinase II gamma subunit] [CaMK-II subunit gamma]; calcium/calmodulin-dependent protein kinase II gamma
Camk2d	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, delta
Camk2b	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, beta

さらに、これらの相互作用ネットワークに加齢依存的に減少する蛋白質を加えたところ、減少する蛋白質群単独で強く相互作用を示すことに加え、増加する蛋白質群のノード間を繋ぐ蛋白質(Dnm1: dynamin ,Cltc: clathrin ,Tub: tubulin等) が同定された。

1)-2. 若齢および高齢群に特異的な蛋白質

質：アミロイドーシスとして発症はしないが、潜在的にアミロイド線維形成能を持つ新規蛋白質を検索するために、高齢群特異的な蛋白質を同定した。これらの蛋白質群では機能的な分類はほとんど見られず、分画中の量としても比較的少量のものが大半であった。高齢群のアミロイド分画についてアミロイド線維量を定量する ThT assay では若齢群と変化が見られず、電顕による線維の発見にも成功していないため、現状では新規アミロイドタンパク同定を目指したプロテオーム解析には成功していない。逆に若齢群特異的に同定された蛋白質群を抽出したところ、高齢群と比較して多くの蛋白質が同定された。

2)アミロイド沈着部位にはアミロイド原性蛋白質以外に、種々のアミロイドーシスに共通した幾つかの蛋白質の共沈着が認められている。これらの蛋白質の生体内における共沈着の過程、またアミロイド線維形成への関与に対しての明確な答えは見出されていない。

2)-1. 肝臓での AApoAll アミロイド沈着に伴い増大する蛋白質の同定：我々はマウス AApoAll アミロイドーシス誘発モデルを用い、誘発後の様々な沈着程度の肝臓より採取されたアミロイド粗分画について、LC/MS/MSによる関連蛋白質の網羅的な解析を行った。沈着前のアミロイド粗分画からは細胞骨格系蛋白質や histone が多量に同定された。門脈周辺部でアミロイド線維の沈着が進行した中度の沈着状態では、ApoE がそれらの含有量を上回り、加えて少量の clusterin が同定された。多くの肝細胞がアミロイドに置換されたような重度の沈着状態においては、clusterin の含有量が細胞骨格蛋白質に匹敵し、それに次いで vitronectin , CD81 が同定された。また ubiquitin は沈着前からアミロイド粗分画中に存在したが、沈着増大に伴って増加が確認された。組織学的な観察から、ApoE の染色部位は沈着の初期状態からアミロイド沈着部位との完全な一致が見られたのに対し、clusterin は中度の沈着部位では共染色されず、重度な沈着状態のアミロイドでのみ部分的に共染色された。これまで多くのアミロイドーシスで、共沈着が報告された ApoE, clusterin は、AApoAll アミロイドーシスにおいても沈着が重度に進行した際に共に沈着が認められたが、その前段階ではそれぞれで局在が異なることが観察された。

2)-2. Westernblot での解析:ApoE, clusterin

vitronectin, ubiquitin 等のアミロイド沈着に伴う増加が、western blot 解析等でも確認された(図1)。

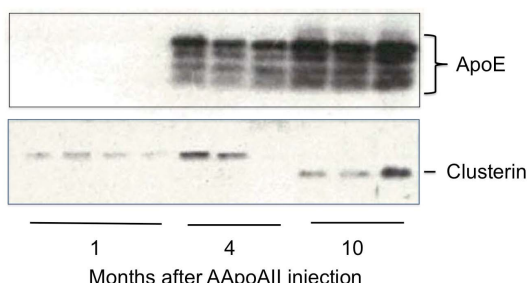


図1. アミロイド沈着に伴い増加するアミロイド粗分画中の ApoE, Clusterin 蛋白質

種々のアミロイドーシスにおける沈着過程のメカニズムを解明するために、研究代表者らの解析システムを駆使して、これらの共沈着蛋白質が果たす役割を明らかにする必要があると考えている。

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11件)

- 1) 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. (査読有) DOI: <http://dx.doi.org/10.1538/expanim.63.99>
- 2) Mori M, Tian 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. (査読有) DOI: 10.3109/13506129.2013.852529
- 3) Higuchi K: Transmission of AA amyloidosis may cause outbreaks of amyloid A amyloidosis in chickens. *Amyloid*. 20(2): 59-60, 2013. (査読有) DOI:10.3109/13506129.2013.792802.
- 4) Murakami T, Ishiguro N, Higuchi K: Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. *Vet Pathol.* 51(2): 363-371. 2013. (査読有) DOI: 10.1177/0300985813511128
- 5) 樋口 京一：全身性アミロイドーシスは伝播するか？ (チーター及びマウス)。 *Dementia Japan*, 27(1): 54 - 61, 2013. (査読無)
- 6) 吉田 邦広、樋口 京一、池田 修一。神経変性疾患は個体伝播するか -アミロイドーシスモデルからの推論- *BRAIN and NERVE* 64(6): 665 - 674, 2012. (査読無)
- 7) Chen L, Une Y, Higuchi K, Mori M: Cheetahs have 4 Serum Amyloid A genes evolved through repeated duplication events. *J Hered.* 103(1): 115-129, 2012.

- (査読有) DOI:10.1093/jhered/esr105.
- 8) Higuchi K, Qian J, Yan J, Ge F, Zhang B, Fu X, Tomozawa H, Sawashita J, Mori M: Mouse apoA-II amyloid fibrils deposit in skeletal muscle and exhibit amyloidosis-enhancing activity. *Amyloid*. 18 Suppl 1: 37-39, 2011. (査読有) DOI: 10.3109/13506129.2011.574354015
 - 9) Sawashita J, Kametani F, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Higuchi K: Amyloid fibrils formed by selective N- and C-terminal sequences of mouse apolipoprotein A-II. *Amyloid*. 18 Suppl 1: 14-16. 2011. (査読有) DOI: 10.3109/13506129.2011.574354006.
 - 10) Wall JS, Richey T, Stuckey A, Donnell R, Macy S, Martin EB, Williams A, Higuchi K, Kennel SJ: In vivo molecular imaging of peripheral amyloidosis using heparin-binding peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(34): E586-594, 2011. (査読有) DOI: 10.1073/pnas.1103247108
 - 11) Wang Y, Sawashita J, Qian J, Zhang B, Fu X, Tian G, Chen L, Mori M, Higuchi K: ApoA-I deficiency in mice is associated with redistribution of apoA-II and aggravated AApoAII amyloidosis. *J Lipid Res*. 52(8): 1461-1470, 2011. (査読有) DOI:10.1194/jlr.M013235

[学会発表](計 33 件)

- 1) 羅 宏敏、錢 金澤、王 耀勇、田 耕、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド(AApoAII)の沈着は小胞体ストレスを誘導する。第 8 回臨床ストレス応答学会大会、松本市、2013 年 11 月 15-16 日。
- 2) 樋口 京一、田 耕、澤下 仁子、森 政之、細川 昌則、竹田 俊男: 老化促進モデルマウス(SAM)を用いた老化および抗老化研究。(招待講演) 第 22 回腸内フローラシンポジウム、東京都港区、2013 年 11 月 1 日。
- 3) 樋口 京一: Seeding 反応による伝播現象から見たアミロイドーシスの病態。(招待講演)(シンポジウム) 第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京都千代田区、2013 年 8 月 30 日。
- 4) 劉 穎業、田 耕、羅 宏敏、李 琳、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド線維(AApoAII)の構造と伝播性の解析。第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京都千代田区、2013 年 8 月 30 日。
- 5) 澤下 仁子、張 蓓茹、李 琳、田 耕、龜谷 富由樹、樋口 京一: マウス F 型 ApoA-II の C 末ペプチドは AApoAII アミロイドーシスを軽減する。第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京都千代田区、2013 年 8 月 30 日。
- 6) 樋口 京一: アミロイドーシスの分子機構と治療法開発に向けた戦略。(招待講演) 厚生労働省アミロイドーシス研究班夏のワークショップ、別府市、2013 年 7 月 25-26 日。
- 7) Higuchi K: Prion-like transmission of systemic amyloidoses. (招待講演) Asian Pacific Prion Symposium (APPS) Nagasaki, Japan, 2013.7.21-22.
- 8) 羅 宏敏、澤下 仁子、田 耕、劉 穎業、森 政之、樋口 京一: R1.P1-Apoa2c マウスにおける老化アミロイド(AApoAII)の沈着は小胞体ストレスを誘導する。第 28 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、名古屋市、2013 年 7 月 6 日。
- 9) 劉 穎業、田 耕、羅 宏敏、李 琳、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド線維(AApoAII)の構造と伝播性の解析。第 28 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、名古屋市、2013 年 7 月 6 日。
- 10) 羅 宏敏、錢 金澤、王 耀勇、田 耕、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド(AApoAII)の沈着は小胞体ストレスを誘導する。日本基礎老化学会第 36 回大会、大阪市、2013 年 6 月 4-6 日。
- 11) 澤下 仁子、李 琳、田 耕、森 政之、樋口 京一: マウス F 型 ApoA-II の C 末ペプチドによるアミロイド線維形成阻害機序とアミロイドーシス発症軽減効果。日本基礎老化学会第 36 回大会、大阪市、2013 年 6 月 4-6 日。
- 12) 樋口 京一: 伝播性(感染性)アミロイドーシス。(招待講演) お茶の水 Brain Science Seminar, 東京都文京区、2012 年 12 月 7 日。
- 13) 樋口 京一: アミロイドーシスは伝播するか?-蛋白質フォールディング病の共通メカニズムとしての伝播現象-(招待講演) 京都大学再生医科学研究所セミナー、京都市、2012 年 11 月 2 日。
- 14) Higuchi K: Animal Models to Study Aging and Age-Related Diseases. Pathogenesis of Amyloidosis; Findings from animal models of systemic amyloidosis. (招待講演) 老年医学研究進捗国際研究会、湖北宜昌(武漢) 中国、2012. 10. 26-28,
- 15) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスの伝播。(招待講演) 第 3 回神経科学と構造生物学の融合研究会、吹田市、2012 年 10 月 4 日。
- 16) 王 耀勇、錢 金澤、田 耕、羅 宏敏、劉 穎業、森 政之、澤下 仁子、樋口 京一: アポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の加齢に伴う再分配と老化 AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う。日本基礎老化学会第 35 回大会、船橋市、2012 年 7 月 16 日。
- 17) 王 耀勇、錢 金澤、田 耕、羅 宏敏、劉 穎業、森 政之、澤下 仁子、樋口 京一: マウスアポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリ

- ポ蛋白質 A-II の再分配と AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う。第 27 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、東京都文京区、2012 年 7 月 6 日。
- 18) Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K: The C-terminal sequence of type F apolipoprotein A-II inhibits the polymerization of apolipoprotein A-II into amyloid fibrils in mice. XIIIth International Symposium on Amyloidosis. Groningen, The Netherlands, 2012.5.6-10.
- 19) Qian J, Hirose M, Zhang B, Wang Y, Tian G, Luo H, Liu Y, Fu X, Ge F, Sawashita J, Mori M, Fujimoto M, Nakai A, Higuchi K: Heat shock factor 1 (Hsf1) plays a key role in AApoAII cardiac amyloidosis in mice. Groningen, The Netherlands, 2012. 5. 6-10.
- 20) 樋口 京一、王 耀勇、銭 金澤、田 耕、陳 磊、森 政之、澤下 仁子: マウスアポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の再分配と AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う。第 101 回日本病理学会総会、東京都新宿区、2012 年 4 月 26 日。
- 21) Hirose M, Qian J, Shimojo H, Kashihara T, Hongo M, Yamada M, Higuchi K: Heat shock transcription factor 1 improves amyloid deposition-induced cardiac remodeling in a mouse model of senile cardiac amyloidosis. 第 89 回日本生理学会大会。松本市、2012 年 3 月 29-31 日。
- 22) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスを伝播という視点から考える; -マウスやチーターのアミロイドーシス-。(招待講演)。第 10 回日本腎病理協会研究会、東京都文京区、2012 年 1 月 7 日。
- 23) Higuchi K: Transmission of amyloidoses in mouse and cheetah: Implications in human systemic amyloidoses. (招待講演) "Transmissible Amyloidoses" Cold Spring Harbor, U.S.A. 2011.11.29-12.2.
- 24) Higuchi K: Plasma apolipoprotein A-II deposits as amyloid fibril in mouse transmissible systemic amyloidosis. (招待講演)。The 27th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium. "Plasma Proteins: Its Function and Toxicity". Kumamoto, Japan, 2011.11. 23.
- 25) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシス(チーター・マウス)。(招待講演)(シンポジウム) 第 30 回日本認知症学会、東京都江戸川区、2011 年 11 月 11 日。
- 26) Hirose M, Qian J, Shimojo H, Toshihide Kashihara T, Hongo M, Yamada M, Higuchi K: Roles of heat shock transcription factor 1 gene (Hsf1) expressions in cardiac remodeling in a mouse model of senile cardiac amyloidosis. European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France, 2011. 8. 27-31.
- 27) 樋口 京一、張 蓓茹、銭 金澤、王 耀勇、田 耕、澤下 仁子、森 政之、池田 修一、宇根 有美、内木 宏延、安東 由喜雄: アミロイドーシスの伝播に対する提言-どこまでわかっているのか? どう対処すべきか? (招待講演)アミロイドーシス夏のワークショップ 2011、熊本市、2011 年 7 月 29 日。
- 28) 樋口 京一: モデル動物から学ぶ老化と予防医療: 老化促進モデルマウス(SAM)の特性と抗老化研究。(招待講演) 第 5 回日本聴覚医学会聴覚アンチエイジング研究会。東京都新宿区、2011 年 7 月 4 日。
- 29) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスの播: 異常構造アミロイド蛋白質はプリオンのように自己増殖するか? (招待講演) 第 12 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、富山市、2011 年 6 月 18 日。
- 30) 澤下 仁子、王 耀勇、田 耕、羅 宏敏、陳 磊、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド蛋白質(apolipoprotein A-II) トランスジェニックマウスは促進老化を示す? 日本基礎老化学会第 34 回大会、東京都新宿区、2011 年 6 月 15 日。
- 31) 樋口 京一: アミロイドーシスの伝播: 蛋白質の異常構造は自己増殖するか?。(招待講演)(ワークショップ) 第 11 回日本蛋白質科学会年会、吹田市、2011 年 6 月 9 日。
- 32) 樋口 京一、銭 金澤、弘瀬 雅教、張 蓓茹、王 耀勇、付 笑影、澤下 仁子、森 政之、中井 彰: 心臓への老化アミロイド沈着と熱ストレス反応: HSF1 ノックアウトマウスを用いた解析 第 100 回日本病理学会総会、横浜市、2011 年 4 月 28 日。
- 33) 王 耀勇、亀谷 富由樹、銭 金澤、張 蓓茹、付 笑影、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: 老化アミロイドーシスにおける伝播性の強い糞中 AApoAII アミロイド線維の解析 第 100 回日本病理学会総会、横浜市、2011 年 4 月 28 日。
- [図書](計 5 件)
- 1) 森 政之、樋口 京一: 老化のモデル生物が果たす役割。石井直明、丸山直記編、老化の生物学、化学同人 京都市、2014 (印刷中)
- 2) Higuchi K, Mori M, Sawashita J: Mouse senile systemic AApoAII amyloidosis: pathology, genetics and transmission. Takeda T et al, eds. The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): Achievements and Future Directions. Elsevier B.V. Amsterdam, The Netherlands, pp 301-310, 2013.
- 3) Qian J, Hirose M, Zhang B, Wang Y, Tian G, Luo H, Liu Y, Fu X, Ge F, Sawashita

- J, Mori M, Fujimoto M, Nakai A, Higuchi K: Heat shock factor 1 (Hsf1) plays a key role in AApoAII cardiac amyloidosis in mice. Hazenberg B.P.C & Bijzet J eds, XIIIth International Symposium on Amyloidosis From Molecular Mechanisms Towards the Cure of Systemic Amyloidosis, Zalsman, Groningen B.V, The Netherlands. pp 122-125. 2013.
- 4) Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K: The C-terminal sequence of type F apolipoprotein A-II inhibits the polymerization of apolipoprotein A-II into amyloid fibrils in mice. Hazenberg B.P.C & Bijzet J eds, XIIIth International Symposium on Amyloidosis From Molecular Mechanisms Towards the Cure of Systemic Amyloidosis. Zalsman, Groningen B. V., The Netherlands. pp126-129. 2013
- 5) Higuchi K, Fu X, Zhang P, Sawashita J, Zhang Z, Qian J, Wang Y, Mori M: Mouse Models to Study Systemic Amyloidoses: Is Prion-Like transmission a common pathogenic mechanism? Saranstseva S. ed, "Amyloidosis Mechanism and Prospects for Therapy" pp 163-180. INTEC, Rijeka, Croatia, 2011.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byota/>

信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医学系 加齢生物学 ホームページ

samrc.md.shinshu-u.ac.jp/index.html

老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会ホームページ

6. 研究組織

(1)研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)

信州大学：医学系研究科・教授

研究者番号：20173156

(2)研究分担者

澤下 仁子 (SAWASHITA, Jinko)

信州大学：医学系研究科・助教

研究者番号：40359732

(3)連携研究者

亀谷 富由樹 (KAMETANI, Fuyuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・主席研究員

研究者番号：70186013

角田 茂 (KAKUTA, Shigeru)

東京大学・農学生命科学研究科・准教授