

令和元年6月20日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26221202

研究課題名(和文) アミロイドの毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の新しい予防戦略

研究課題名(英文) Novel Preventive Strategy for Alzheimer's Disease Based on the Toxic Conformation Theory of Amyloid beta

研究代表者

入江 一浩 (Irie, Kazuhiro)

京都大学・農学研究科・教授

研究者番号：00168535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 129,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)の原因物質と考えられているアミロイドタンパク質(A<sub>42</sub>)は、凝集することにより神経細胞毒性を示す。A<sub>42</sub>の毒性コンホマーに特徴的なターン構造を特異的に認識する抗体・24B3を用いて、AD患者の脳脊髄液を分析したところ、毒性コンホマー量がADでない人と比べて有意に高いことが判明した。同時に24B3による受動免疫をADモデルマウスに対して行なったところ、認知機能障害が緩和された。一方、毒性2及び3量体モデルを合成し、12～24量体の準安定なオリゴマーを形成することを明らかにした。さらに、フラボノイド類のA<sub>42</sub>凝集抑制に関わる3つの構造要因を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究代表者らが提唱した「毒性配座理論」に基づき、A<sub>42</sub>の準安定な2及び3量体モデルを初めて合成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、抗原構造が明確な抗毒性オリゴマー抗体・24B3を用いて、ヒト脳脊髄液による新しいAD診断法を提案したことが挙げられる。今後、デジタルELISA法(Simoa<sup>TM</sup>装置)と今回新たに作成した抗毒性2量体特異抗体・48D4を用いて検出感度を上げることにより、ADの早期血液診断につながる可能性がある。さらに、24B3ならびに48D4抗体はA<sub>42</sub>による神経細胞毒性を低濃度で抑制したことから、ヒト化することにより治療薬への応用も期待できる。

研究成果の概要(英文)：Aggregation (oligomerization) of amyloid<sub>42</sub> (A<sub>42</sub>) is considered to cause the pathogenesis of Alzheimer's disease. We identified the toxic turn at positions 22 and 23 of A<sub>42</sub> which could play an important role in the pathogenesis of AD, and developed a new anti-toxic turn antibody 24B3. Using 24B3, we proposed a new diagnostic method against AD by measuring the amount of the toxic conformer in cerebrospinal fluid. Moreover, administration of 24B3 to AD model mice mitigated their cognitive impairment.

Based on the significance of the toxic turn, we synthesized the toxic dimer and trimer models with a linker at the C-terminal region of A<sub>42</sub>, and showed that these models existed as quasi-stable oligomers with significant neurotoxicity. Cumulative investigations suggested the usefulness of flavonoids in AD prevention, thereby offering three structural features involved in the suppression of A<sub>42</sub> aggregation.

研究分野：生物有機化学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド 毒性ターン 凝集 抗体 脳脊髄液 診断 フラボノイド

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴として老人斑が知られている。AD は、40 代から始まるアミロイド  $\beta$  タンパク質 ( $A\beta$ ) の蓄積 (老人斑の形成)、タウタンパク質のリン酸化 (神経原線維変化)、神経細胞の脱落の順序で進行するとされる (図 1A)。老人斑の構成成分は、主として 42 及び 40 残基からなるアミロイド  $\beta$  タンパク質 ( $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$ ) であり、これらは凝集 (オリゴマー化) することによって神経細胞毒性を示す。近年、 $A\beta$  の毒性本体は、高分子量の凝集体 (老人斑) ではなく、準安定なオリゴマーであることが指摘されている。したがって、AD の正確な診断薬や治療薬を開発するためには、毒性を示す  $A\beta$  オリゴマーの立体構造を明らかにし、それらに対する抗体などの薬剤を合理的に設計する必要がある。

$A\beta$  に対する抗体 (抗  $A\beta$  抗体) は、AD モデルマウスにおいて老人斑を完全に消失させたことから、抗体医薬としての開発が 1999 年以降世界中で鎬を削って行われてきた。しかしながら 2010 年以降、メガファーマが抗  $A\beta$  抗体医薬の開発から相次いで撤退している。その理由は、 $A\beta$  が治療標的にならない (アミロイド仮説が間違っている) というのではなく、毒性を示す  $A\beta$  オリゴマーの形成は 40 代から始まっており、AD が発症する 70 代以降での治療がきわめて困難であることを意味している。すなわち、AD への対策としては、超早期の診断法の確立と食事や運動等の生活習慣による予防が、最も現実的な対応の一つとして考えられている。

AD を早期診断する上で留意すべき点は、 $A\beta_{42}$  の立体構造の多様性である。本研究代表者らは、毒性の高い 42 残基の  $A\beta$  ( $A\beta_{42}$ ) の系統的なプロリン置換法、電子スピン共鳴 (ESR) 法、固体の核磁気共鳴 (NMR) 法などの有機化学的手法を駆使して、「 $A\beta_{42}$  の Glu22 および Asp23 付近でのターン (毒性ターン) 形成が引き金となり、Met35 の酸化を経て毒性オリゴマーを形成する」という毒性配座理論を提唱した (図 2: Morimoto, A. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 52781; Irie, K. *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, 99, 437; Murakami, K. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15168; Murakami, K. *et al.*, *ChemBioChem* **2007**, 8, 2308; Masuda, Y. *et al.*, *ChemBioChem* **2009**, 10, 287)。

さらに本研究代表者らは、この毒性コンホマーを認識する立体構造特異抗体 (11A1) の作製に成功した (図 3: Murakami, K. *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, 1, 747)。11A1 抗体は、既製の抗  $A\beta$  抗体とは異なり、AD 病態の初期段階に見られる細胞内  $A\beta$  と強く反応するとともに、AD 脳抽出物中のオリゴマー (主に 3 量体) に結合した。従って、 $A\beta_{42}$  の毒性配座理論に基づいて開発した抗体は、停滞している  $A\beta$  研究にブレークスルーを与える可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、 $A\beta_{42}$  の毒性配座理論に基づいた新しい AD 診断法を確立することを主たる目的としている。「毒性オリゴマー」の形成には、2 及び 3 量体を最小基本単位とした 2 種類の経路 (図 1B: 2 or 3 x n-mer) が考えられることから、それぞれを特異的に認識する抗体が AD の迅速診断には不可欠である。研究開始時に、3 量体を認識する 11A1 抗体と同時に関与した 24B3 抗体の毒性ターン構造に対する結合選択性が、11A1 と比べてはるかに高いことを見いだしていた (図 3)。本研究ではまず、市販の N 末抗体・82E1 と 24B3 抗体を組み合わせたサンドイッチ ELISA を構築し、ヒト脳脊髄液を用いた新規 AD 診断法を開発する。また、毒性ターン構造をもつ  $A\beta_{42}$  (E22P- $A\beta_{42}$ ) の各種 2 量体モデルを合成し、最も毒性の高いモデルを抗原として毒性 2 量体を特異的に認識する抗体ならびに核酸アプタマーを開発する。

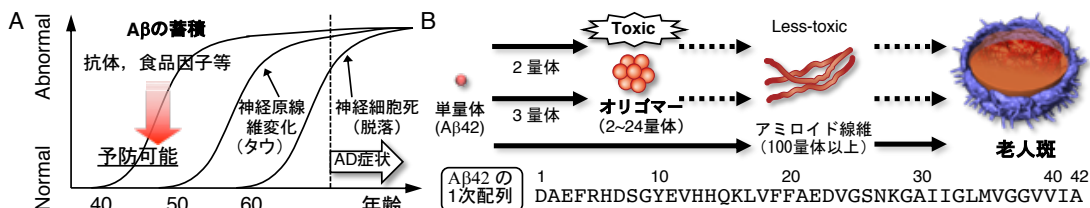


図 1 (A) AD の病理学的特徴と年齢の相関 (B) オリゴマー仮説における  $A\beta_{42}$  の凝集過程

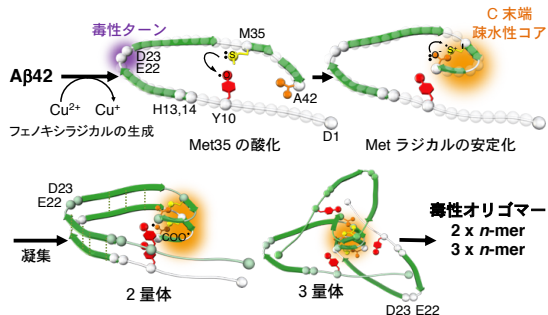


図 2  $A\beta_{42}$  の毒性配座理論によるオリゴマーの生成

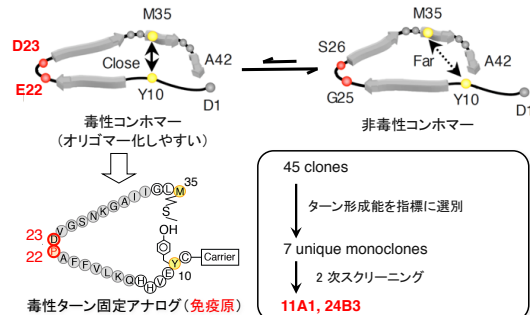


図 3 抗毒性オリゴマー抗体・11A1, 24B3 の作製

一方、ワクチン療法は、最も有望視されている AD 治療法の一つであり、進行中の臨床試験のほぼ半分を占めている。方法論として期待されているにもかかわらず、成功に至っていない原因の一つとして、抗体評価のための動物実験で、ヒト型 A $\beta$ 42 を過剰産生させたトランスジェニックマウスを使用している点が挙げられる。本研究では、A $\beta$ 42 の毒性コンホマーを形成しやすいヒト型 E22P-A $\beta$  のノックインマウスを作出し、毒性コンホマーの AD 病態における役割について調べる。同時に、この新規 AD モデルマウスを用いて、抗毒性オリゴマー抗体によるワクチン予防効果を検証する。さらに食品中の機能性成分による AD 予防の基礎研究として、A $\beta$ 42 の凝集を抑制するフラボノイド類の作用機構を *in vitro* で系統的に調べるとともに、野生型マウスを用いて体内動態を解析する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 抗毒性ターン特異抗体・24B3 を用いた AD の脳脊髄液診断と治療効果の検証

市販の N 末抗体・82E1 と 24B3 を組み合わせたサンドイッチ ELISA を構築し、ヒト脳脊髄液中の毒性コンホマー量を定量する。AD モデルマウス (Tg2576) に 3 ヶ月齢より 3 ヶ月間 24B3 を腹腔内投与 (10 mg/kg/week) 後、高架式十字迷路ならびに巣作りスコアによって認知機能改善効果进行评估する。

#### (2) 毒性配座をもつ A $\beta$ の 2 及び 3 量体モデルの合成と機能解析

2 価性の Fmoc アミノ酸である L,L-2,6-diaminopimelic acid (DAP) あるいは L,L-2,8-diaminoazelaic acid (DAZ) をリンカーとして E22P-A $\beta$ 40 の 30 番目あるいは 38 番目に、E22P-A $\beta$ 42 の 34 番目あるいは 40 番目にそれぞれ導入することにより、目的とする各種 2 量体モデルを固相合成する (Pioneer<sup>TM</sup>, Applied Biosystems を使用)。3 量体モデルは、1,3,5-phenyltris-L-alanyl linker を用いて同様に固相合成する (Initiator+ Alstra<sup>TM</sup>, Biotage を使用)。これらのモデルペプチドの凝集能はチオフラビン T 蛍光法で、2 次構造は円 2 色性スペクトル (CD) で、SH-SY5Y 細胞に対する神経細胞毒性は MTT 法でそれぞれ評価する。

#### (3) 毒性 2 量体モデルに特異的に結合する抗体の作製

免疫生物研究所 (IBL 社) にご協力いただき、最も毒性の高い 2 量体モデルをマウスあるいはラットに免疫することにより、この 2 量体モデルに特異的なモノクローナル抗体を選抜する。

#### (4) 毒性 2 量体モデルに特異的に結合する核酸アプタマーの作製

最も毒性の高い 2 量体モデルを 48 hr インキュベーションすることによって調製したプロトフィブリルに対して SELEX 法を適用し、RNA アプタマーを作製する。

#### (5) ヒト型 E22P-A $\beta$ のノックインマウスの作出と病態解析

ES 細胞での相同組換えによって遺伝子改変したキメラマウスを樹立する方法を用いて、目的とするヒト型 E22P-A $\beta$  のノックインマウス (ホモ) を作出する。得られたホモマウスについて病態解析を行う。

#### (6) フラボノイド類の A $\beta$ 42 凝集抑制機構と *in vivo* での体内動態の解析

核磁気共鳴法 (NMR) とイオンモビリティ質量分析法 (IM-MS) 等により解析する。代表的なフラボノイド類について、野生型マウスにおいて吸収ならびに脳への移行形態を検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 抗毒性ターン特異抗体・24B3 を用いた AD の脳脊髄液診断と治療効果の検証

24B3 抗体の毒性コンホマー固定アナログ (E22P-A $\beta$ 42) に対する結合能が、野生型 A $\beta$ 42 に対する結合能と比べてはるかに高いことが明らかになった。そこで、市販の N 末抗体 (82E1) を固相に担持し、24B3 を検出抗体として用いたサンドイッチ ELISA を IBL 社と共同開発し、ヒト脳脊髄液を解析した。その結果、AD 患者において毒性コンホマー量の全 A $\beta$ 42 量に対する割合が、AD でない人と比べて有意に高いことが明らかになった (図 4, 雑誌論文 9, 11, 産業財産権)。また、特発性正常圧水頭症患者においてもこの割合が高い傾向にあることが判明するとともに、AD への移行を判断する指標になりうることが示唆された (雑誌論文 5)。さらに 24B3 は、A $\beta$ 42 の神経細胞毒性を数種の市販抗体や 11A1 よりも強く抑制したことから、AD モデルマウス (Tg2576) に対する治療効果を検討した。その結果、高架式十字迷路ならびに巣作り試験において、認知機能改善効果が認められた (雑誌論文 6)。今後 24B3 をヒト配列に作り換えることにより有望な治療薬になる可能性がある。

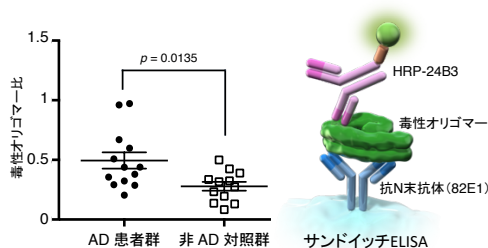


図 4 ヒト脳脊髄液による AD 診断

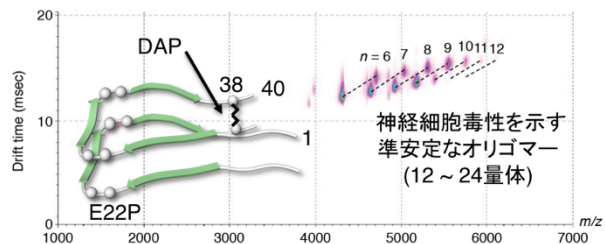


図 5 IM-MS による毒性 2 量体モデルのオリゴマー解析



## (2) 毒性配座をもつ Aβ の 2 及び 3 量体モデルの合成と機能解析

毒性配座をもつ E22P-Aβ40 及び E22P-Aβ42 の各種 2 量体モデルを合成したところ、特に C 末端付近 (G38,V40) でそれぞれ架橋した 2 量体モデルが SH-SY5Y 細胞に対して高い毒性を示すとともに、12~24 量体の準安定なオリゴマーを形成することを IM-MS 解析により初めて明らかにした (図 5, 雑誌論文 7). 各種 3 量体モデルも同様に合成したところ、C 末端付近 (G38,V40) で架橋したモデルが神経細胞毒性を示したが、2 量体モデルの毒性の方が高かった (雑誌論文 2).

## (3) 毒性 2 量体モデルに特異的に結合する抗体の作製

最も高い毒性を示した E22P-Aβ42-V40DAP dimer をラットに免疫することにより、抗毒性 2 量体モデル特異抗体・48D4 を作製できた. 本抗体は 24B3 と類似した毒性ターゲート選択性を示すだけでなく、オリゴマーのみが蓄積する AD モデルマウス (大阪変異型) に対して 24B3 を凌ぐ顕著な認知機能改善効果を示した.

## (4) 毒性 2 量体モデルに特異的に結合する核酸アプタマーの作製

最も高い毒性を示した E22P-Aβ42-V40DAP dimer を、48 hr インキュベーションすることによって調製したプロトフィブリルに対して SELEX 法を適用することにより、E22P-Aβ42 フィブリルや E22P-Aβ42 モノマーよりもこの 2 量体モデルに選択的に結合する RNA アプタマー・E22P-AbD43 の作製に成功した. AD モデルマウス (Tg2576/PS2) の脳切片を E22P-AbD43 で染色すると、プロトフィブリルに由来する diffuse aggregates が検出されたのに対して、フィブリルからなる老人斑はほとんど染色されなかった. 毒性オリゴマーに対する初めての核酸アプタマーである本クローンは、AD マウス脳切片中の Aβ オリゴマーを捉えたことから AD 診断及び治療における医薬品シーズとしての展開が期待される.

## (5) ヒト型 E22P-Aβ のノックインマウスの作出と病態解析

ヒト型 E22P-Aβ 配列をノックインしたキメラマウスの交配によって、ホモのノックインマウス 12 匹を作出することに成功した. 本マウスは、6 ヶ月齢において野生型マウスと比べて新規物体認識試験において異常行動を示すとともに、脳切片の抽出物中に Aβ 3 量体が検出された一方で、単量体はほとんど検出されなかった. これより、本ノックインマウスは、毒性オリゴマーによる異常行動のメカニズムを解明するための有用なモデルになりうる (雑誌論文 1).

## (6) フラボノイド類の Aβ42 凝集抑制機構と *in vivo* での体内動態の解析

各種フラボノイド類の Aβ42 凝集抑制メカニズムを、NMR 及び IM-MS 法等により解析した結果、① カテコール構造、② 平面性、③ カルボキシ基などから、Aβ42 の凝集抑制活性の有無とその作用機構 (リシン残基との付加体やイオン結合の形成、 $\pi$ - $\pi$  スタッキング) の予測が可能になった (図 6, 雑誌論文 4, 8, 10). また、青ジソに含まれる 2',3'-dihydroxy-4',6'-dimethoxy-chalcone (DDC) や赤玉ねぎなどに含まれるタキシフォリンをマウスに経口投与することにより、吸収ならびに脳への移行形態を調べた. その結果、タキシフォリンは主に抱合体として、一方 DDC は活性をもつ分解物として脳に移行することが判明した.

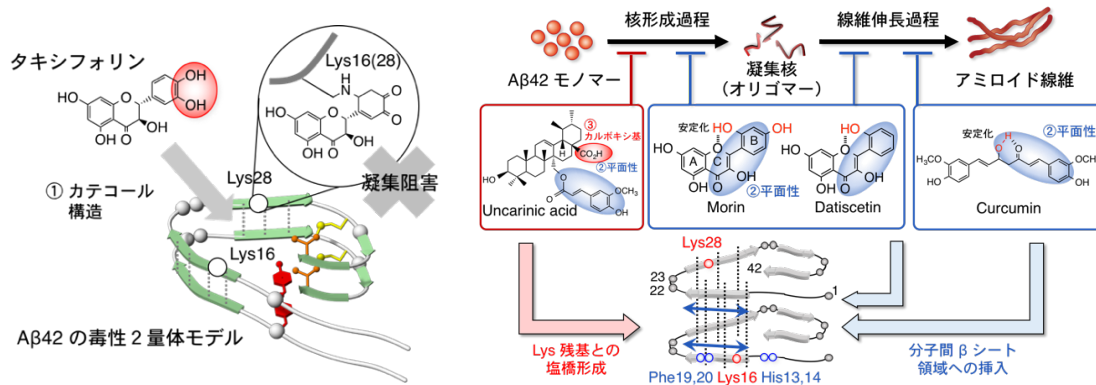


図 6 食品・生薬に含まれるフラボノイドの Aβ42 凝集抑制機構

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件のうち 11 件を掲載) \*Corresponding author

1. Izuo, N., Murakami, K., Fujihara, Y., Maeda, M., Saito, T., Saido, T. C., Irie, K., \*Shimizu, T.: An App knock-in mouse inducing the formation of a toxic conformer of Aβ as a model for evaluating only oligomer-induced cognitive decline in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2019**, 515, 462-467. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.131. (査読有)
2. Irie, Y., Hanaki, M., Murakami, K., Imamoto, T., Furuta, T., Kawabata, T., Kawase, T., Hirose, K., Monobe, Y., Akagi, K.-i., Yanagita, R. C., \*Irie, K.: Synthesis and biochemical characterization of quasi-stable trimer models of full-length amyloid β40 with a toxic conformation. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 182-185. doi: 10.1039/c8cc08618d. (査読有)
3. Kageyama, Y., Saito, A., Pletnikova, O., Rudow, G. L., Irie, Y., An, Y., Murakami, K., Irie, K., Resnick S. M., Fowler, D. R., Martin L. J., \*Troncoso, J. C.: Amyloid β toxic conformer has dynamic localization

- in the human inferior parietal cortex in absence of amyloid plaques. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 16895. doi: 10.1038/s41598-018-35004-3. (査読有)
4. Murakami, K., Yoshioka, T., Horii, S., Hanaki, M., Midorikawa, S., Taniwaki, S., Gunji, H., Akagi, K.-i., Kawase, T., Hirose, K., \*Irie, K.: Role of the carboxy groups of triterpenoids in their inhibition of the nucleation of amyloid  $\beta$ 42 required for forming toxic oligomers. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6272-6275. doi: 10.1039/c8cc03230k. (査読有)
  5. Akiba, C., \*Nakajima, M., Miyajima, M., Ogino, I., Motoi, Y., Kawamura, K., Adachi, S., Kondo, A., Sugano, H., Tokuda, T., Irie, K., Arai, H.: Change of amyloid- $\beta$  1-42 toxic conformer ratio after cerebrospinal fluid diversion predicts long-term cognitive outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Alzheimers Dis.* **2018**, *63*, 989-1002. doi: 10.3233/JAD-180059. (査読有)
  6. Izuo, N., Kasahara, C., Murakami, K., Kume, T., Maeda, M., Irie, K., Yokote, K., \*Shimizu, T.: A toxic conformer of A $\beta$ 42 with a turn at 22-23 is a novel therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 11811. doi: 10.1038/s41598-017-11671-6. (査読有)
  7. Irie, Y., Murakami, K., Hanaki, M., Hanaki, Y., Suzuki, T., Monobe, Y., Takai, T., Akagi, K.-i., Kawase, T., Hirose, K., \*Irie, K.: Synthetic models of quasi-stable amyloid  $\beta$ 40 oligomers with significant neurotoxicity. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 807-816. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00390. (査読有)
  8. 村上一馬, \*入江一浩: 食品・生薬成分によるアミロイド  $\beta$ 42 の凝集抑制機構の系統的解析. *日本認知症学会誌*, **2017**, *31*, 351-360. <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021360991>. (査読無)
  9. \*入江一浩: アルツハイマー病の正確な早期診断の実現に向けて. *化学*, **2016**, *71* (11), 41-44. [https://www.actibook.net/media/detail?contents\\_id=425447](https://www.actibook.net/media/detail?contents_id=425447). (査読無)
  10. Yoshioka, T., Murakami, K., Ido, K., Hanaki, M., Yamaguchi, K., Midorikawa, S., Taniwaki, S., Gunji, H., \*Irie, K.: Semisynthesis and structure-activity studies of uncarinic acid C isolated from *Uncaria rhynchophylla* as a specific inhibitor of the nucleation phase in amyloid  $\beta$ 42 aggregation. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2521-2529. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00392. (査読有)
  11. Murakami, K., Tokuda, M., Suzuki, T., Irie, Y., Hanaki, M., Izuo, N., Monobe, Y., Akagi, K.-i., Ishii, R., Tatebe, H., Tokuda, T., Maeda, M., Kume, T., Shimizu, T., \*Irie, K.: Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid  $\beta$ 42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29038. doi: 10.1038/srep29038. (査読有)

[学会発表] (計 51 件のうち 7 件を掲載)

1. 入江一浩: アミロイド  $\beta$  の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略. 2019 年度日本農芸化学会大会 (東京農大, 東京, 2019) 日本農芸化学会賞受賞講演 (招待講演)
2. Murakami, K., et al.: RNA aptamers targeting the toxic oligomers of A $\beta$ 42 and their application to immunohistochemistry. The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (Kyoto University, Kyoto, 2018)
3. 入江一浩: アミロイド  $\beta$  の毒性オリゴマーの構造解析に基づくアルツハイマー病の早期診断法の開発. 2018 年度日本農芸化学会大会 (名城大学, 名古屋市, 2018) (招待講演)
4. 坂口嘉紀 他: 青ジソに含まれるアミロイド  $\beta$ 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. 2018 年度日本農芸化学会大会 (名城大学, 名古屋市, 2018) (大会トピックス賞受賞)
5. 入江一浩: アミロイド  $\beta$  の毒性 2 量体モデルの合成とイオンモビリティ質量分析法による構造解析. 京都大学学際融合教育研究推進センター・生理化学研究ユニット第 7 回公開シンポジウム (京都大学農学部, 京都市, 2017) (招待講演)
6. 入江一浩: イオンモビリティ質量分析計を用いたアミロイド  $\beta$  オリゴマーの測定. 第 65 回質量分析総合討論会 (つくば国際会議場, つくば市, 2017) (招待講演)
7. Irie, K.: Inhibitory mechanism for amyloid  $\beta$ 42 aggregation by flavonoids. The 2nd Kyoto-Bordeaux Symposium 2015 (Kyoto University, Kyoto, 2015) (Invited Lecture)

[図書] (計 1 件)

1. \*入江一浩, 村上一馬: アミロイド  $\beta$  タンパク質の構造解析と診断への応用. 「認知症」, *実験医学増刊*, **2017**, *35* (12), 52-59.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: アミロイド  $\beta$  の 22 位及び 23 位のターン構造を極めて特異的に認識する抗体

発明者: 入江一浩, 村上一馬, 清水孝彦, 泉尾直孝, 清藤 勉

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許願 2015-104411, PTC/JP2015/006224

出願年: 2015 年

国内外の別： 国内及び国外

〔その他〕

1. 受賞関係

- 1) 入江一浩：2019年度日本農芸化学会賞，アミロイドβの毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略（日本農芸化学会，2019）
- 2) 入江一浩：2016年度科研費 審査委員表彰（日本学術振興会，2016）
- 3) 村上一馬：2016年度科研費 審査委員表彰（日本学術振興会，2016）

2. ホームページ：<http://www.orgchem.kais.kyoto-u.ac.jp/>

3. 報道関係

入江一浩：「アルツハイマー病特有のアミロイドβ立体構造に特異的な抗体の開発 - より正確な診断手法への応用に期待」京都新聞（2016年7月5日，朝刊29面），毎日新聞（2016年7月13日，朝刊27面）に掲載，朝日放送（2016年7月5日「おはよう朝日です」等）で放送。

4. 試薬・キットの上市

「Amyloid β 毒性オリゴマーELISA キット」：免疫生物研究所より発売（2016年11月24日），2018年度末までに124キット出荷済。

5. アウトリーチ活動（計8件のうち4件を掲載）

- 1) 入江一浩，村上一馬：アミロイドβの凝集を抑制する天然物. 京都大学アカデミックデイ 2018（京都大学，京都市，ポスター発表，2018）
- 2) 入江一浩：化学的手法に基づくアルツハイマー病の新しい予防戦略. グローバルサイエンスキャンパス京都大学（ELCAS）（京都大学吉田キャンパス，京都市，講義，2015-2017）
- 3) 入江一浩，村上一馬：アミロイドβの分子模型とその毒性立体構造を認識する抗体模型. 京都大学総合博物館 2015年度特別展「研究を伝えるデザイン」（京都大学総合博物館，京都市，分子模型の展示，2015）
- 4) 入江一浩：化学を武器にアルツハイマー病に挑む. 関西大倉高校出前講義（高槻市，2014）

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：村上 一馬

ローマ字氏名：(MURAKAMI, Kazuma)

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院農学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80571281

研究分担者氏名：清水 孝彦

ローマ字氏名：(SHIMIZU, Takahiko)

所属研究機関名：千葉大学

部局名：大学院医学研究院

職名：講師

研究者番号（8桁）：40301791

研究分担者氏名：久米 利明

ローマ字氏名：(KUME, Toshiaki)

所属研究機関名：富山大学

部局名：大学院医学薬学研究部

職名：教授

研究者番号（8桁）：10303843

研究分担者氏名：徳田 隆彦

ローマ字氏名：(TOKUDA, Takahiko)

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：80242692

研究分担者氏名：喜田 昭子

ローマ字氏名：(KITA, Akiko)

所属研究機関名：京都大学

部局名：複合原子力科学研究所

職名：助教

研究者番号（8桁）：70273430

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。