

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04063

研究課題名(和文) アミロイドーシスの統合病理学：伝播現象の把握から新たな治療法を探る

研究課題名(英文) Integrative pathology of Amyloidosis: Exploratory research on the basis of transmission phenomena

研究代表者

樋口 京一 (Higuchi, Keiichi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：20173156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：各種アミロイドーシスの重要研究課題である、「プリオンと類似した伝播メカニズムの解明」、「個体の老化によるタンパク質恒常性維持機構の破綻の制御」に関して、マウスAApoAIIアミロイドーシスを用いて、分子から個体レベルでの統合的把握を目指した。マウスの血球及び血漿中に伝播能力をもつ物質が存在することを示した。腸管でC末端が切断されたAApoAIIがまず沈着し、他の臓器で全長AApoAIIのSeedとなることを明らかにした。摂取カロリー制限、運動、抗酸化物質などの老化を遅延する処方はアミロイドーシスの進行を抑制することを明らかにした。C57BL/6Jマウスの老化アミロイドーシスを解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

30種類以上報告されているアミロイドーシスには、アミロイド線維がseedとして作用し、自己増殖するという「伝播現象」と、年齢(老化)が最も大きな発症危険因子であるという「共通点」が認められている。本研究では、血球及び血漿中に伝播力を持つ物質が存在すること、腸管で末端が切断されたアミロイド原性が高い前駆タンパク質が最初にアミロイド線維を形成し、その後全身へ伝播することを示したことは、アミロイドーシスに共通した発症抑制方法の開発での意義は大きい。高齢化の進行が進む現状において、老化を遅延させる食事制限、運動、抗酸化剤の投与などが、アミロイドーシスの発症を抑制することを示したことは社会的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：We investigated "Prion like transmission" and "Age-related disruption of proteostasis" of amyloidosis using mouse AApoAII amyloidosis.

We found fibrillar molecules having amyloidosis inducing activity in white blood cells and serum of amyloid laden mice, and amyloid fibrils made of short ApoA-II without C-terminal in intestine in which the earliest deposition is observed. We believe that more amyloidogenic N-terminal ApoA-II fragments polymerize to amyloid fibrils first in intestine and blood transports these fibrils to other organs in which fibrils works as templates for full length ApoA-II to make amyloid fibrils. We used calorie restriction, exercise and treatment with anti-oxidative stress reagents for decelerating aging and revealed that these treatments prevented amyloidosis significantly. We investigated the age-related amyloidosis of C57BL/6 mice that is a standard mouse strain for aging research in various institutes.

研究分野：実験病理学

キーワード：実験病理学 アミロイドーシス 疾患モデル動物 老化 蛋白質化学 マウス 伝播 リポ蛋白質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) アミロイドーシスとはアミロイド線維と呼ばれる微細な線維状蛋白質が、主として細胞外に沈着する病態である。蛋白質が正常構造から β シートに富んだ線維状異常構造へ変換し、沈着する『蛋白質構造異常疾患』として、多くの研究者の注目を集めている。現在までにアルツハイマー病、プリオン病、炎症性 AA アミロイドーシス、老人性 ATTR アミロイドーシス、など 30 種類以上が報告されている。現在、アミロイドーシス研究は、第 4 の大きな波を迎えている。第 1 波はアミロイド線維と各種アミロイド蛋白質の発見。第 2 波はプリオンや A β など様々のアミロイド蛋白質のアミロイド線維形成機構の解析が行われ、その中で異常構造蛋白質が線維形成の Seed となる「伝播現象」の提唱と認知が行われた。第 3 波は「伝播 J Biol Chem」が、全身性アミロイドーシスのみならず、アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患の病態進行に果たす役割の発見 (Pruciner, ノーベル賞 1997; Jucker, Nature 2013)。そして、第 4 の波として、従来不可能とされたアミロイドーシスの治療法が次々と開発されているのが現状である。

(2) 研究代表者の樋口らはマウス全身性老化アミロイドーシス(AApoAII)を発見し(Higuchi, J Biol Chem 1986)、これを用いてアミロイドーシスの病理学的、遺伝学的、生化学的解析システムを構築し、様々な知見を得てきた。特に、試験管内でのアミロイド線維形成の *in vitro* 解析 (Naiki, Lab Invest 1991, Sawashita, BBA 2009)、およびモデル動物を用いた *in vivo* 解析 (Xing, J Biol Chem 2002; Zhang, Proc Natl Acad Sci USA 2008)のユニークなアミロイドーシス研究システムを構築して、非プリオンアミロイドーシスでもアミロイド線維による「伝播現象」が起こることを世界に先駆けて明らかにし、『伝播性アミロイドーシス』という疾患概念を生み出した。

(3) 30 種類以上報告されているアミロイドーシスには、上述の「伝播現象」が、発症や進行に関与すること、「年齢(老化)が最も大きな発症危険因子」であるという『共通点』が認められている。このような学術的背景から、マウス AApoAII アミロイドーシスを用いて、「プリオンと類似した伝播メカニズムの解明」と「老化によるタンパク質恒常性維持機構の破綻の抑制」によって、分子から個体レベルでの統合的把握と治療、予防法の提案を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、専門領域が異なる研究者による融合的研究を実施し、蛋白質分子から動物、さらに臨床までのアミロイドーシスの統合的把握を達成して、各種アミロイドーシスに応用可能な予防、治療法を提示することが目的である。具体的には独自のアミロイドーシスの研究システムである、マウス老化 AApoAII アミロイドーシスを用いて、動物での *in vivo* 解析、と試験管と細胞を用いた *in vitro* での線維形成解析を実施して、(1) 線維伸長の末端をブロックするペプチドの開発、(2) 食餌制限、運動、抗酸化剤などの抗老化処方による治療法の開発と効果のメカニズムの解析、(3) 末端が除去されたアミロイド蛋白質による線維形成と伝播仮説の検証、(4) 血液による伝播現象の解明、(5) 新たな動物及び細胞モデルの作成を実施し、アミロイドーシスの統合的把握の進展が目的である。

3. 研究の方法

(1) アミロイド線維の伸長末端をブロックする(Capping)ペプチドの探索と応用：樋口らは ApoA-II 蛋白質のアミロイド線維形成に必須な Core 領域 (C 末端 48-65 アミノ酸) 領域に変異を持つペプチド (17 アミノ酸: a48/65(N62K)が線維伸長の Seeding 活性部位(線維の末端)に結合して(Capping)、*in vitro* およびマウスで線維形成を効率よく抑制することを明らかにした (Sawashita, Proc Natl Acad Sci USA 2015)。同様なシステムで Core 領域に変異を持つ線維形成抑制ペプチドをデザインして、他のアミロイドーシス (AA など) の抑制を試みた (樋口と分担研究者の澤下、宮原、森が実施)。

(2) アミロイドーシス予防治療法の開発：樋口らのマウス AApoAII アミロイドーシスの解析システムは微量のアミロイド線維 (1 μ g/匹)の投与によって、アミロイド線維の沈着を短期間で確実に誘発するため(伝播による誘発)、アミロイド沈着の予防、治療法を迅速かつ再現性よく探索することが可能である。この解析システムを用いて老化の進行を遅延するとされる、食餌制限(ダイエット)、運動、抗酸化ストレス剤、のマウスの老化などの生理状態とアミロイドーシスの発症への効果を解析した。2ヶ月齢雌 SAMR1C マウス (SAMR1 マウスへアミロイドーシス好発性の C 型 ApoA-II 遺伝子を導入したコンジェニックマウス)へ 1 μ g のアミロイド線維を尾静脈へ投与してアミロイドーシスを誘発し、各老化遅延処方を行なった。2~4ヶ月後に安楽死させてアミロイド沈着を解析した(樋口、澤下、宮原が実施)。

(3) 伝播現象に注目したアミロイドーシスの病態解明：

各臓器でのアミロイド蛋白質の断片化の解析：糞中の伝播性の高い断片化アミロイド線維の発見 (Zhang, Proc Natl Acad Sci USA 2008) や各種アミロイドーシスでのアミロイド蛋白質の切断の重要性が提唱されていた。C 末端に Myc-tag を結合した ApoA-II のトランスジェニック(Tg)マウス(Apoa2c-MycTg)を作成し、各臓器に沈着したアミロイド線維を解析して、アミロイド線

維の断片化が沈着や伝播に及ぼす効果について解析を行なった(樋口、森、宮原、亀谷が実施)
 血液を介した臓器間の伝播の解析：2ヶ月齢マウスにアミロイド線維投与によるアミロイドーシス誘発後、4、6、9、12ヶ月で屠殺し、分離した血液・血球成分を recipient マウスに投与して、アミロイドーシス誘発活性を解析した。(樋口、澤下、宮原が実施)

(4) 新たな動物及び細胞モデルの作成：家族性全身性β2M アミロイドーシスの変異β2M(D76N)をCAGGプロモーターによる過剰発現するトランスジェニックマウス(hβ2M(D76V)Tg)を作成し、アミロイド沈着を解析した。またマウスマウス単球・マクロファージ様細胞株を用いたアミロイド線維の生成、分解の解析システムの構築を行った(樋口、森、宮原、矢崎が実施)

4. 研究成果

(1) アミロイド線維の伸長末端をブロックするペプチドの探索と応用：AApoAIIと同様に、マウスSAA1蛋白質のアミロイド原性領域(Core領域)を、予測アルゴリズムで検出した(N末端領域とC末端領域)。AAアミロイドーシスを発症しないCE/JマウスのSAAがこの領域に持つ変異を導入した合成ペプチド(N末1-15:wild:GFFSFVHEAFLGAGD、C末54-69:wild:AEKISDARESFEFFGとCE/J:AEKISDGRFAFEFFG)を作成した。両ペプチドを用いてアミロイド線維形成を試みたが、Thioflavin Tによる蛍光測定によるアミロイド線維の定量が可能な線維形成条件の確立に時間がかかり、主に研究を担当した研究分担者澤下の転出があったためシステムの構築ができなかった。

(2) アミロイドーシス予防療法の開発：

食事制限；マウスへ食事を60%に減少させる食餌制限を行うとアミロイドーシスの進行が抑制された(Li, PLoS ONE 2017)。老化の遅延によって、炎症、酸化ストレスの減少、ミトコンドリア機能の上昇などの老化抑制と小胞体ストレスの減少が観察されたが、沈着抑制メカニズムはまだ不明である。血清ApoA-II濃度の減少とApoA-Iの減少によるHDL組成の変化が直接的な沈着抑制メカニズムと考えられるが、マウス個体の様々な老化に伴う生理機能の活性化も重要だと考えられる。

運動；SAMR1Cマウスへ定速継続運動(トレッドミルによる最大走行速度の50%で30min/day, 4days/week)か、インターバル運動(トレッドミルで最高速度の70%で3min、30%で3minを5cycle/day, 4days/week)を4ヶ月実施すると、アミロイドーシスの発症は優位に抑制されたが、特にインターバル運動群で顕著であった(図1)。アミロイド沈着の抑制が顕著であった肝臓でのmRNAの発現変化を網羅的に解析し(RNA Sequencing)、発現量が運動によって変化する遺伝子群の機能分類や経路の解析を行なったところ、p38MAPKを介する経路と熱ストレス蛋白質のHSP27(Hspb1)の発現が顕著に増大していることが明らかになった(図1)。さらに筋肉ではIL-6やPGC-1αの発現上昇が見られた。

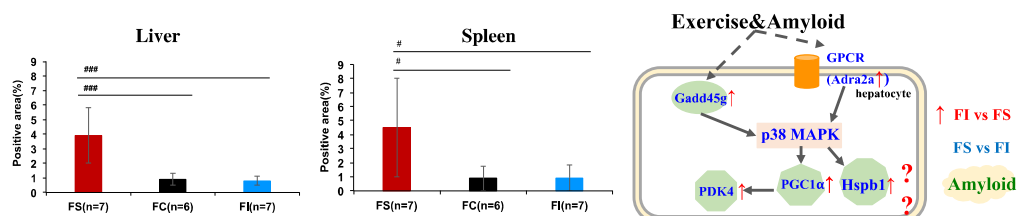


図1. 運動によるアミロイド沈着の抑制。(左) 肝臓と脾臓におけるアミロイド沈着面積(%) FS: 運動なし、FC: 定速継続運動、FI: インターバル運動。(右) 運動によるアミロイド沈着抑制のメカニズム。

抗酸化ストレス剤；酸化ストレス反応は老化や各種の老化関連疾患の重要な要因と考えられているため、老化の進行とアミロイドーシスの抑制を目的として抗酸化剤である Apocynin, Tempol, curcumin (クルクミン)、還元型 Coenzyme Q10 (CoQH2)を、マウスに投与して抑制効果とその作用機構を解析した。クルクミンは *in vitro* での線維形成阻効果、CoQH2 はミトコンドリア活性効果も報告されている。SAMR1Cマウスへ Apocynin (1.0mM) や Tempol (1.5mM) を飲水中に添加してマウスに3ヶ月与えるとアミロイド沈着は有意に減少した。メカニズムとしては、薬剤投与によって酸化ストレスの減少が観察された臓器で沈着抑制が認められるため(図2) 沈着部位の微小環境での酸化ストレス抑制が考えられるが、今後より詳細な解析が必要である。2%クルクミン含有(g/g) 混餌を与えると予想に反してアミロイド沈着が増加した。メカニズムの解析のために肝臓での RNA Sequencing 解析を行なった結果、peroxisome proliferator activated receptor (Ppar) 経路の活性化による ApoA-II の血中濃度の増加が直接の原因であることが明らかになった。一方、0.3% CoQH2 含有(g/g)混時餌を与えたマウスではアミロイドーシスの発症には明らかな変化は認められなかった。

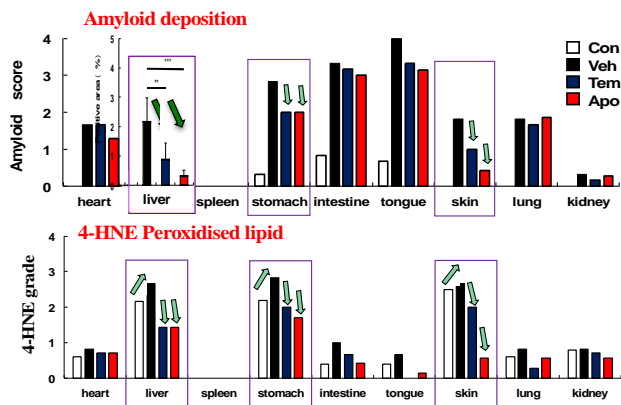


図 2. 抗酸化剤によるアミロイド沈着の抑制。(上)各臓器のアミロイド沈着程度(アミロイド評点)(下)各臓器の酸化ストレス程度(4-HNE 染色評点)Con:アミロイドーシス誘発なし、Veh: 薬剤なし、Tem: Tempol、Apo: Apocynin。

(3) 各臓器に沈着したアミロイド蛋白質の解析: ApoA-II の C 末端に Myc-tag を結合した Tg マウス(Apoa2c-MycTg)を ApoA-II ノックアウト(mApoa2c^{-/-})マウスと交配して、Apoa2c-MycTg, Apoa2c^{-/-}マウス (Apoa2-MycTg/Apoa2c^{-/-})を作成した。Apoa2-MycTg/Apoa2c^{-/-}マウスはアミロイドーシスの発症は SAMR1C と比較すると遅く、最も早く沈着する小腸のアミロイド線維は Western blot や免疫組織染色では Myc 抗体と反応せず、遅れて沈着する舌、肺では強く反応することを発見した。さらに質量分析の結果、小腸の沈着蛋白質のほぼ全てが C 末端を欠失しているのに対し、舌では 40%、肺では 10%のみが欠失していることが明らかになった。また通常の AApoAII アミロイドーシスでも腸管では ApoA-II は線維形成 Core 領域近くまで切断されているのに、肝臓では切断されていないという結果を得た。これらの事実から、の腸管で切断された ApoA-II による線維形成がアミロイドーシス発症の第一歩として重要であり、この線維が体外へ排出されて、他の個体への伝播を引き起こし、また体内では他の臓器へ運ばれて、Seed として作用しアミロイド線維形成を誘導するという仮説を提唱するに至った(図 3)。

図 3. アミロイド線維による伝播経路: 小腸で C 末端が切除された ApoA-II 蛋白質がアミロイド線維を形成し、糞中に排出されれば、他の個体へ伝播する(個体間伝播)、血液などを介して他の臓器へ運ばれれば、そこで全長 ApoA-II の Seed となって線維形成を誘発する(臓器間伝播)

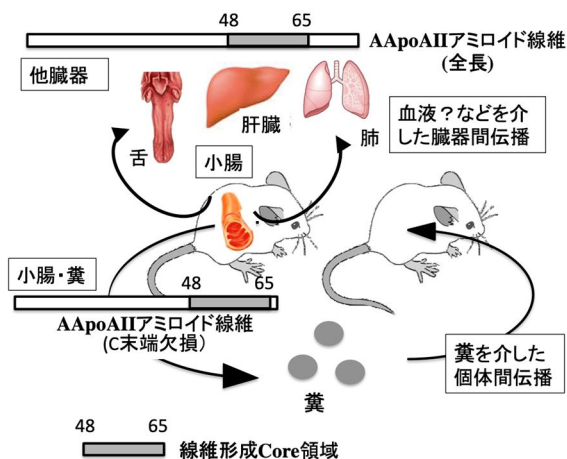


図 3. アミロイド線維による伝播経路: 小腸で C 末端が切除された ApoA-II 蛋白質がアミロイド線維を形成し、糞中に排出されれば、他の個体へ伝播する(個体間伝播) 血液などを介して他の臓器へ運ばれれば、そこで全長 ApoA-II の Seed となって線維形成を誘発する(臓器間伝播)。

(4) 血液を介した臓器間の伝播の解析: アミロイドーシスが沈着したマウスから分離した白血球分画(主に monocyte と考えられる)と血漿中にアミロイドーシス誘発(伝播)活性が検出された。白血球の伝播物質は線維状構造を持ち、アミロイドーシスを発症したマウスに特異的に検出されるが、血漿の伝播力は、発症の有無に関わらず検出されるので、これらの物質を明らかにするには、今後のより詳細な解析が必要である。

(5) C57BL/6 系統における老化アミロイドーシス: 老化研究に最も広く使われている C57BL/6 系統マウスは A 型 ApoA-II を持ち、アミロイドーシスの発症は軽度と考えられていた。複数の飼育施設における C57BL/6 系統マウスの加齢に伴うアミロイドーシスの沈着頻度とアミロイド線維や伝播性などの病態特性を検討した。A 社の 54 週齢では軽度のアミロイド沈着が観察され、それ以後、週齢に伴い沈着程度が増加し、80 週齢では重篤な沈着が観察された。しかし B 社のマウスでは高齢でもアミロイド沈着は観察されなかった。東京都健康長寿医療センターのマウスでは A 社と同様な傾向であったが、個体によるばらつきが顕著であった。高齢の C57BL/6 マウスでは予想に反して重篤な AApoAII アミロイド沈着が認められるが、飼育施設によって沈

着頻度は非常に異なることが明らかになった(図4)。C57BL/6 マウスを用いる老化研究において、老化アミロイドーシスが及ぼす影響を考慮する必要がある、またアミロイドーシスが老化のマーカーとなりうるかを検討する必要がある。

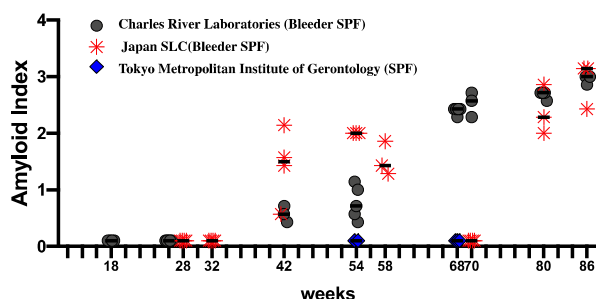


図4。異なる飼育施設でのC57BL/6系統における老化アミロイドーシスの発症程度。異なる施設で飼育されたC57BL/6マウスのアミロイド沈着を調べた、アミロイド沈着程度は7臓器(肝、脾、心、小腸、皮膚、肺、舌)のアミロイド沈着程度から計算したアミロイドインデックスで表す。

(6) 新たな動物及び細胞モデルの作成：

hB2M(D76V)Tg/mB2m^{-/-}の作成と解析：hB2M(D76V)を過剰発現する5つのラインのTgマウス(Tg56, Tg67, Tg69, Tg77, Tg82)を作成し、これまでにコンジュニック化のためのC57BL/6Jへの6回の戻し交配を終了し、遺伝的背景はC57BL/6Jに統一した。また、このうちTg69とTg82はトランスジーンの本質化が完了した。この内、Tg82ラインにおけるアミロイド自然沈着の評価を行なったが(13, 13, 14, 14, 17ヶ月齢)まだアミロイドの沈着は確認できていない。さらに上記TGマウスにアミロイド自然沈着が認められていないことから、その原因が内在性B2Mによる干渉である可能性を考え、内在性B2m遺伝子ノックアウトヘテロマウスとTg69、Tg82マウスと交配して、内在性B2Mの発現が無いhB2M(D76V)Tg/mB2m^{-/-}の2つのホモラインの作製を行なった。産仔数が少ないため、まだアミロイド沈着の解析には至っていないが、今後高月齢の個体が得られ次第、解析を行う予定である。

培養細胞でのアミロイドーシス解析システムの構築：アミロイド線維の形成と、分解の両方に関与すると考えられるマクロファージを用いた解析システムの開発を目指して、マウス単球・マクロファージ様細胞株J774A.1細胞に、AApoAII線維粗分画またはHDL分画(含ApoA-II分画)を添加して、アミロイド線維量や細胞への影響を解析した。マクロファージ細胞へのAApoAII線維分画の添加数時間後から、細胞周囲においてチオフラビンT及びコンゴレッド陽性物質の集積が観察され、細胞質リソソームの活性化と時間経過に伴う培養液中のアミロイド線維量の減少が観察された。一方で、HDLの添加ではde novoのアミロイド沈着は形成されなかったが、マクロファージ細胞の泡沫化を誘導し、上述のアミロイド様沈着物の経時的減少を阻害することが観察された。以上の結果は、J774A.1細胞を用いた解析システムは、沈着後のアミロイドの分解過程の解析、および伝播現象に基づいたアミロイドの形成過程の解析において有用なモデルである可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Dai J, Ding X, Miyahara H, Xu Z, Cui X, Igarashi Y, Sawashita J, Mori M, Higuchi K.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Suppression of mouse AApoAll amyloidosis progression by daily supplementation with oxidative stress inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1263274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/1263274	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 Yang M, Liu Y, Dai J, Li L, Ding X, Xu Z, Mori M, Miyahara H, Sawashita J, Higuchi K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Apolipoprotein A-II induces acute-phase response associated AA amyloidosis in mice through conformational changes of plasma lipoprotein structure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5620
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-23755-y	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 Ding X, Liu Y, Yang M, Li L, Miyahara H, Dai J, Xu Z, Matsumoto K, Mori M, Higuchi K, Sawashita J.	4. 巻 67
2. 論文標題 Amyloidosis-inducing activity of blood cells in mouse AApoAll amyloidosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 105-115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1538/exanim.17-0082	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 Akiguchi I, Pallas M, Budka H, Akiyama H, Ueno M, Han J, Yagi H, Nishikawa T, Chiba Y, Sugiyama H, Takahashi R, Unno K, Higuchi K, Hosokawa M.	4. 巻 37
2. 論文標題 SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 293-305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12373	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 森 政之、樋口京一	4. 巻 153
2. 論文標題 老化研究のためのモデルマウス-老化促進モデルマウスを軸にして-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 179-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.153.179	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 樋口京一	4. 巻 33
2. 論文標題 全身性アミロイドーシスの伝播	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 23-30
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 Miyahara H, Sawashita J, Ishikawa E, Yang M, Ding X, Liu Y, Hachiya N, Kametani F, Yazaki M, Mori M, Higuchi K.	4. 巻 172
2. 論文標題 Comprehensive proteomic profiles of mouse AApoAll amyloid fibrils provide insights into the involvement of lipoproteins in the pathology of amyloidosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Proteomics	6. 最初と最後の頁 111-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jprot.2017.10.003	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 Sawashita J, Li L, Liu Y, Ding X, Yang M, Xu Z, Higuchi K.	4. 巻 24 (sup1)
2. 論文標題 Caloric restriction prevents the progression of murine AApoAll amyloidosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 171-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2017.1295948	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 Yang M, Liu Y, Li L, Miyahara H, Ding X, Dai J, Sawashita J, Mori M, Higuchi K.	4. 巻 24 (sup1)
2. 論文標題 Apolipoprotein A-II accelerates reactive AA amyloidosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 147-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2017.1295949	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30件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 宮原 大貴, 代 健, 崔 小冉, 五十嵐 佑一, 劉 暢, 森 政之, 樋口京一
2. 発表標題 培養細胞系におけるAApoAIIアミロイド沈着モデルの確立
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 代 健, 崔 小冉, 五十嵐 佑一, 宮原 大貴, 森 政之, 樋口 京一
2. 発表標題 クルクミン摂取はAApoAIIアミロイドーシスの発症を促進する? 肝臓機能への影響と促進メカニズムの検討
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崔 小冉, 澤下 仁子, 代 健, 宮原 大貴, 五十嵐 佑一, 霍 佳, 丁 欣, 森 政之, 樋口 京一
2. 発表標題 運動によるAApoAIIアミロイドーシス抑制効果の解析
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 瑩、代 健、崔 小冉、五十嵐 佑一、宮原 大貴、森 政之、樋口 京一
2. 発表標題 C57BL/6JマウスにおけるAApoAIIアミロイドーシスの特徴及び伝播との関係の検討
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 代 健、崔 小冉、五十嵐 佑一、李 瑩、宮原 大貴、森 政之、樋口 京一
2. 発表標題 クルクミン摂取はAApoAIIアミロイドーシスの発症を促進する：促進メカニズムの検討
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Mouse systemic amyloidosis ; pathogenesis and prevention.
3. 学会等名 Towards a cure for amyloid diseases. A successful example of precision and translational medicine. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jian Dai, Xiaoran Cui, Yuichi Igarashi, Ying Li, Hiroki Miyahara, Masayuki Mori, Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Suppressing the progression of mouse AApoAII amyloidosis by daily supplementation with oxidative stress inhibitors.
3. 学会等名 Towards a cure for amyloid diseases: a successful example of precision and translational medicine. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Miyahara, Xiaoran Cui, Yuichi Igarashi, Ying Li, Jian Dai, Masayuki Mori, Keiichi Higuchi.
2. 発表標題 A cell culture system of mouse AApoAll amyloid deposition.
3. 学会等名 Towards a cure for amyloid diseases: a successful example of precision and translational medicine. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Seeding and transmission phenomena in systemic amyloidosis.
3. 学会等名 Ulm Meeting-Biophysics of Amyloid Formation. Ulm University, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiichi Higuchi, Hiroki Miyahara
2. 発表標題 Prion-like transmission of mouse systemic AApoAll and AA Amyloidoses.
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口 京一
2. 発表標題 老化研究のためのモデルマウス - 老化促進モデルマウスを軸にして -
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会総会 (大会) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口 京一
2. 発表標題 伝播現象の把握からアミロイドーシスでの新たな治療法を探る
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮原 大貴、森 政之、樋口 京一
2. 発表標題 マウス AApoAll アミロイド線維の包括的なプロテオーム分析結果はアミロイドーシスの病理におけるリポタンパク質の関与を示唆する
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Miyahara , Masayuki Mori, Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Comprehensive proteomic analysis of mouse AApoAll amyloidosis.
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 代 健, 丁 欣, 宮原大貴, 徐 哲, 崔 小冉, 五十嵐 祐一, 澤下 仁子, 森 政之, 樋口 京一
2. 発表標題 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウスAApoAllアミロイドーシスの進行抑制効果(2)
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 崔 小冉, 澤下仁子, 代 健, 霍 佳, 五十嵐祐一, 丁 欣, 宮原大貴, 森 政之, 樋口 京一
2. 発表標題 運動によるAApoAIIアミロイドーシス抑制効果とメカニズムの解析
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口京一、徐 哲、霍 佳、田 耕、澤下仁子
2. 発表標題 モデル動物を用いた抗老化サプリメントの検討：コエンザイムQ10の作用メカニズム。
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤下仁子、李 琳、丁 欣、徐 哲、宮原大貴、樋口京一
2. 発表標題 摂餌制限はマウスAApoAIIアミロイドーシスの全身での進行を軽減する。
3. 学会等名 老化促進モデルマウス（SAM）学会第32回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 代 健、丁 欣、宮原大貴、徐 哲、崔 小冉、五十嵐祐一、澤下仁子、樋口京一
2. 発表標題 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウスAApoAIIアミロイドーシスの進行抑制効果。
3. 学会等名 老化促進モデルマウス（SAM）学会第32回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 楊 沐、劉 穎業、李 琳、宮原大貴、丁 欣、代 健、森 政之、澤下仁子、樋口京一
2. 発表標題 Apolipoprotein A-IIが反応性(AA)アミロイドーシスの病態に及ぼす効果。
3. 学会等名 老化促進モデルマウス (SAM) 学会第32回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋口京一
2. 発表標題 アミロイドーシス研究のための動物モデル。
3. 学会等名 第5回日本アミロイドーシス研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 代 健、丁 欣、宮原大貴、徐 哲、崔 小冉、五十嵐佑一、澤下仁子、樋口京一
2. 発表標題 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウスAApoAIIアミロイドーシスの進行抑制効果。
3. 学会等名 第5回日本アミロイドーシス研究会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 代 健、丁 欣、宮原大貴、徐 哲、崔 小冉、五十嵐佑一、樋口京一、澤下仁子
2. 発表標題 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウスAApoAIIアミロイドーシスの進行抑制。
3. 学会等名 第12回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋口京一
2. 発表標題 全身性アミロイドーシスの伝播：異常構造アミロイドタンパク質はプリオンのように自己増殖するか？
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Miyahara, Xin Ding, Jinko Sawashita, Masayuki Mori, Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Comprehensive proteomic profiles of mouse AApoAll amyloid fibrils provide insights into the involvement of lipoproteins in the pathology of amyloidosis.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xin Ding, Yingye Liu, Mu Yang, Lin Li, Hiroki Miyahara, Jian Dai, Zhe Xu, Kiyoshi Matsumoto, Masayuki Mori, Jinko Sawashita, Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Amyloidosis-inducing activity of blood components in mouse AApoAll amyloidosis.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jian Dai, Xin Ding, Hiroki Miyahara, Zhe Xu, Xiaoran Cui, Yuichi Igarashi, Jinko Sawashita, Keiichi Higuchi
2. 発表標題 Suppressing the progression of mouse AApoAll amyloidosis by daily supplementation with oxidative stress inhibitors.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口京一
2. 発表標題 老化研究のためのモデルマウスー老化促進モデルマウスを軸にしてー
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口京一
2. 発表標題 伝播現象の把握からアミロイドーシスの新たな治療法を探る
3. 学会等名 第91回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiichi Higuchi, Zhe Xu, Jia Huo, Kazunori Hosoe, Hiroshi Kubo, Hiroki Miyahara, Jian Dai, Masayuki Mori, Jinko Sawashita
2. 発表標題 Coenzyme Q10 could improve healthy aging. New findings obtained in mouse models and in vitro studies.
3. 学会等名 The 9th Conference of the International Coenzyme Q10 Association. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 樋口京一、澤下仁子。全身性アミロイドーシスの疾患感受性と個体間伝播。	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 250ページ (pp.237- 243)
3. 書名 アミロイドーシスの最新情報 (全身性アミロイドーシスの疾患感受性と個体間伝播)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>信州大学医学部加齢生物学教室ホームページ http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byotai/paper2015.htm 信州大学情報オンラインシステムSOAR http://soar-rd.shinshu-u.ac.jp/profile/ja.gCfUPmAh.html</p>
--

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	森 政之 (Moi Masayuki) (60273190)	信州大学・学術研究院医学系・准教授 (13601)	
研究分担者	矢崎 正英 (Yazaki Masahide) (70372513)	信州大学・学術研究院保健学系・教授 (13601)	
研究分担者	宮原 大貴 (Miyahara Hiroki) (90823287)	信州大学・先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・助教(特定雇用) (13601)	
研究分担者	澤下 仁子 (Sawashita Jinko) (40359732)	信州大学・学術研究院医学系・助教 (13601)	削除：平成29年12月21日
研究分担者	亀谷 富由樹 (Kametani Fuyuki) (70186013)	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 (82609)	