

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293084

研究課題名(和文)伝播現象から見たアミロイドーシスの実験病理学的把握と予防・治療法の開発

研究課題名(英文)Development of preventive and therapeutic treatments based on the pathogenesis of the transmission of amyloidosis

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) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：AApoAIIアミロイドーシスなどのモデル動物及び *in vitro*線維形成解析システムを駆使して、『伝播』現象を基盤としたアミロイドーシス発症のメカニズムを解明することにより、予防・治療法の開発を行った。その結果、1) アミロイド線維の伝播活性末端をブロックする線維形成阻害ペプチドの投与によるアミロイドーシスの抑制、2) 臓器間の伝播において血球が果たす役割の解明、3) 食餌制限によるアミロイドーシスの抑制、4) 家族性アミロイドーシス(FAP)患者からマイクロダイセクションによって切り出した微小組織部分を用いたアミロイド沈着蛋白質(TTRその他)の同定、の成果を得た。

研究成果の概要(英文)：We investigated mouse AApoAII amyloidosis and *in vitro* fibril formation to understand the pathogenesis of the transmission of amyloidosis and develop new therapeutic treatments. We revealed that 1) Treatment with the fibril-formation-inhibitory peptide which blocks the active ends of amyloid fibrils for seeding reaction prevented amyloid deposition in amyloidosis induced mice. 2) Amyloid deposition could be induced by the injection of white blood cells (lymphocyte and monocyte) or red blood cells isolated from amyloid-laden mice. 3) Caloric restriction (60% CR) improved ApoA-II metabolism, inflammation and mitochondria function, and suppressed amyloid deposition. 4) Wild and variant TTR amyloid proteins were identified in the small area cut out from tissue sections of patients with accelerated amyloid deposition after domino liver transplantation using laser micro dissection and mass spectrometry analysis.

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 蛋白質 疾患モデル動物 伝播 ApoA-II トランスサイレチン 治療

1. 研究開始当初の背景

研究代表者はマウス全身性老化アミロイドーシス(AApoAII)を発見し、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。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が主に細胞外に沈着する病態で、1854年の最初の報告(Virchow)以来、長らく実態は不明であった。しかし線維状蛋白質の沈着が明らかになり(Glenner, 1986)、蛋白質が正常構造からβシートに富んだ異常(病的)線維構造へ変換し沈着する『蛋白質構造異常病』として、多くの研究者の注目を集めている。現在までに老人性アミロイドーシス、アルツハイマー病、炎症性アミロイドーシスなど30種類以上が報告されているが、患者数が非常に多く、高齢化の進行に伴い急増しているため、病態の解明と予防・治療法の開発が希求されている。これまで *in vitro* 線維形成システムによる蛋白質化学的解析と動物モデルシステムを用いた実験病理学的解析がすすめられ、多くの成果も得られているが、病態や治療法の十分な解明には至っていない。研究代表者はAApoAII アミロイドーシス等のモデル動物を用いて、(1)プリオン病と類似した『アミロイド線維の伝播』がアミロイドーシス発症の重要な原因であることに加え、(2)アミロイドーシス発症にはアミロイド蛋白質の変異等の遺伝的要因と年齢や炎症等の環境要因が重要であることを示した。特に(1)の知見は国内、外で高く評価され(Science News 2008他)、『伝播性アミロイドーシス: Inducible Proteopathy』という疾患概念を生み出した。すなわち、アミロイドーシスでは『伝播性』と『蛋白質恒常性維持機構の破綻』が最も重要な要因であることを示し、その基本的要因の把握に基づく予防・治療法開発と食品、環境の安全性検証の必要性を主張してきた。

本研究ではAApoAII アミロイドーシスを中心とした各種のアミロイドーシスの既存および新たに作成するモデルマウスと独自の *in vitro* 線維形成解析システムを駆使できる横断的な研究組織を構築して、アミロイドーシスの包括的な実験病理学的把握を達成し、アミロイドーシスに最適な治療、予防法の開発を目指す。

2. 研究の目的

アミロイドーシスとは蛋白質が病的構造を取り、アミロイド線維として沈着し生体に障害を与える疾患群である。高齢化に伴い患者数が急増し病態の解明と治療法の開発が希求されている。研究代表者はマウスAApoAII アミロイドーシス等のモデル動物を用いて、(1)プリオン病と類似した『アミロイド線維の伝播』が、アミロイドーシス発症の重要な要因であること(伝播性アミロイドーシス: Quan et al, PLoS Pathog 2010)、及び(2)アミロイドーシス発症はアミロイド蛋白質の変

異などの遺伝的要因と加齢や炎症などの環境要因が引き起こす蛋白質恒常性維持機構の破綻の結果であることを示してきた。

本研究ではAApoAIIを中心とした各種アミロイドーシスの既存および新規作成モデルマウスと *in vitro* 線維形成システムを駆使して、

①個体間及び組織間の伝播の担体(分子種及び細胞)と経路を明らかにする。

②蛋白質恒常性の維持と破綻がアミロイドーシスの発症・治療に及ぼす効果を解析する。

これらの研究によってアミロイドーシスの分子から個体まで、基礎から臨床までの横断的把握を達成し、各種アミロイドーシスの新たな治療、予防法の開発を目指す。

3. 研究の方法

研究代表者が独自に開発してきたマウスAApoAIIやAAアミロイドーシスなどの既存あるいは新規作成モデル動物及び *in vitro* 線維形成解析システムを駆使して、『伝播』現象を基盤としたアミロイドーシス発症のメカニズムを解明し、予防・治療法を開発するために以下のような研究を行う。

(1)伝播を担う分子種の解析:伝播性の強いアミロイド分子種の構造、出現時期、存在部位を解明する。

(2)個体・臓器・細胞間伝播経路の解析:アミロイドが体内へ侵入し、全身へと沈着が拡大する「経路」と「伝播の担体や細胞」を明らかにするために、血液細胞に注目してアミロイドーシス誘発(伝播)能力について解析する。

(3)アミロイド伝播調節因子の解析: *in vitro* 線維形成解析システムとモデル動物システムを活用してアミロイド線維形成、伝播、治療に関与する物質(阻害ペプチド)とそのメカニズムを解析する。

(4)ヒトアミロイドーシスへの展開:神経変性疾患や老人性アミロイドーシスなどの伝播現象に関する解析を顕微切断法(laser micro dissection)や質量分析を用いて行う。

(5)予防・治療法の解析:運動や抗老化処方、線維伸張抑制ペプチドがアミロイド沈着を抑制する機構を解析する。

4. 研究成果

(1)AApoAIIアミロイドーシスの伝播性を担う分子種(モノマー~オリゴマー~線維)の解析を行なった。アミロイド線維沈着の初期から、重度な沈着が認められた肝臓まで沈着程度の異なる肝臓からアミロイド線維分画を抽出して、recipientマウスに投与して伝播力を解析した。また分取したアミロイド線維分画を非変性ポリアクリドアミド電気泳動で、分子種(モノマー~オリゴマー~線維)に分画して、それぞれをrecipientマウスに投与して伝播力を解析した。その結果、不溶性でチオフラビンTと結合して特異的な蛍光を示す「アミロイド線維」が主要な伝播性分子

であることを明らかにして、論文発表を行った (Liu Y et al. *Shinshu Med J* 2016)。プリオンやアルツハイマー病の Aβ では可溶性で分子量の小さいオリゴマーなどが最も感染力が高いことが示されていたが、AApoAII では、沈着程度と関係なく、アミロイド線維構造が重要であることが示唆された。

(2) アミロイドーシスの伝播を担う「血液中の物質」の解析をおこなった。白血球(リンパ球と単球)や赤血球の不溶性分画に、アミロイドーシスを誘発する物質が存在し、アミロイドーシスの進行に伴い含有量が増加した。このことは AApoAII アミロイドーシスの臓器間や個体間伝播に血球が重要な役割を果たす可能性を示唆している。一方、血漿中にもアミロイドーシスを誘発する物質の存在が示されたが、アミロイドーシス発症の有無に関係していなかった (図 1) (論文投稿中)。

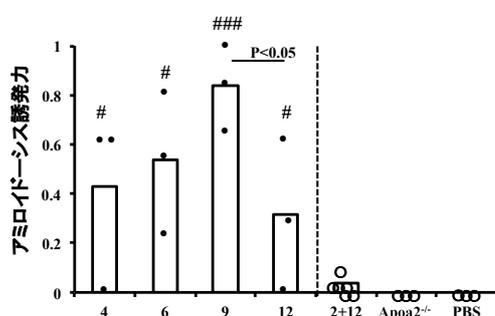


図1 アミロイド誘発後、4, 6, 9, 12ヶ月のマウス白血球(リンパ球+単球)のアミロイドーシス誘発力は4~9ヶ月で増加し、12ヶ月で減少する。対照的にアミロイド沈着のないマウス(2, 12ヶ月齢、ApoA2^{-/-})の白血球には誘発力が認められない。

(3) アミロイドーシス発症の予防法として、摂取カロリーの制限による個体の老化抑制が有効であることを明らかにした。そのメカニズム(アミロイド蛋白質である ApoA-II の代謝改善とミトコンドリア機能促進や抗炎症及び抗酸化ストレス作用など)を明らかにした (図 2)。(Li L and Sawashita J et al. *PLoS ONE* 2017)

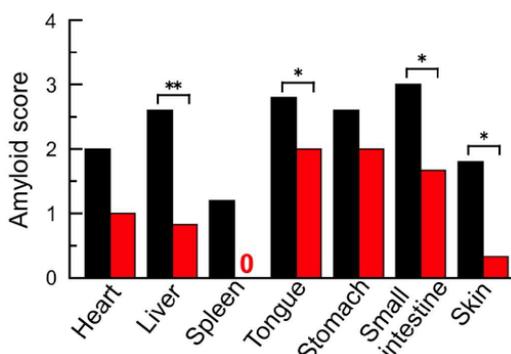


図2 アミロイド誘発後、16週間 60%の摂取カロリー制限を行い、各臓器におけるアミロイド沈着程度(Amyloid Score)を調べた。ほぼ全ての臓器でのアミロイド沈着程度が優位に減少した。

(4) ヒトのアミロイドーシスの研究として、FAP(家族性アミロイドポリニューロパチー)ドミノ肝移植 recipient 患者での発症促進(伝播)現象を明らかにして、論文発表をおこなった (Yoshinaga T et al *J Pathol: Clin Res* 2016)。また、肝臓移植治療を受けた FAP 患者の眼内外組織部位を用いてアミロイド沈着蛋白質(正常型と変異型 TTR)を同定した(Yoshinaga T et al. *Amyloid* 2017)。さらに、我が国で初めての fibrinogen Aα 鎖の変異に基づくアミロイドーシスを発見し、報告した (Yazaki M et al. *Amyloid* 2015)。

(5) 血清アミロイド A (SAA)の乳がん組織での腫瘍随伴マクロファージにおける発現程度と予後との関連を明らかにし、論文発表をおこなった。(Yang M et al *Oncotarget* 2016)

(6) AApoAII 線維の線維形成 seeding 活性末端に結合する強力な形成阻害ペプチドを開発し、その AApoAII アミロイドーシス抑制効果をマウスを用いて確認した (図 3) (Sawashita J et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015)。

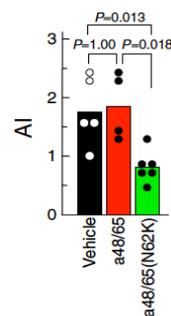


図3 アミロイド線維形成阻害ペプチドの投与群(緑色カラム)ではアミロイド沈着が優位に抑制された。赤色カラムは、アミロイド線維形成ペプチド、黒色カラムはペプチドの溶媒のみを投与したマウス群で circleは個々のマウスのアミロイド沈着程度(AI)を示す。

(7)新規のアミロイドーシス病態解析モデルとして ApoA-II の C 末端に Myc-Tag を付加した *ApoA2^c-Myc* トランスジェニック(Tg)マウスと重篤なアミロイドーシスを発症するヒト変異体 β2M(D76M)の Tg マウスを作成し、SAMR1 及び C57BL 系統への戻し交配を行い、*ApoA2^c-Myc* 及び hβ2M(D76M)の発現やアミロイド沈着を解析した。

(8)活性酸素の産生抑制剤(Apocynin, Tempol)を投与し、アミロイド沈着を軽度ではあるが抑制することに成功した。

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 16 件)

- (1) Li L, Sawashita J, Liu Y, Ding X, Yang M, Xu Z, Miyahara H, Mori M, Higuchi K. Caloric restriction plays a preventive role against mouse senile AApoAII amyloidosis. *PLoS ONE* 12: e0172402, 2017. 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0172402
- (2) Yoshinaga T, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, Iesato Y, Miyahara T, Tsuchiya-Suzuki A, Sano K, Higuchi K, Ikeda SI. Marked biochemical difference in amyloid proportion between intra- and extraocular tissues in a liver-transplanted patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid* 13: 1-7, 2017. 査読有 DOI:10.1080/13506129.2016.1276055
- (3) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Pathol Clin Res.* 2: 72-79, 2016. 査読有 DOI:10.1002/cjp.2.36.
- (4) Yang M, Liu F, Higuchi K, Sawashita J, Fu X, Zhang L, Zhang L, Fu L, Tong Z, Higuchi K. Serum amyloid A expression in the breast cancer tissue is associated with poor prognosis. *Oncotarget.* 7: 35843-35852, 2016. 査読有 DOI:10.18632/oncotarget.8561
- (5) Liu Y, Sawashita J, Wang Y, Li L, Miyahara H, Ding X, Yang M, Higuchi K. Distribution of transmissible amyloid proteins in the liver with apolipoprotein A-II amyloidosis. *Shinshu Med J* 64: 183-194, 2016. 査読有
- (6) 樋口京一. アミロイド線維の伝播とアミロイドーシスの発症。臨床検査学教育、8: 20-26, 2016. 査読無
- (7) 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。医学のあゆみ (アミロイドーシスの最新情報), 258: 621-627, 2016. 査読無
- (8) 樋口京一. アミロイドーシス伝播の動物モデル。Neuroinfection、21: 80-87, 2016. 査読無
- (9) Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K. C-terminal sequence of amyloid-resistant type F apolipoprotein A-II inhibits amyloid fibril formation of apolipoprotein A-II in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 12: E836-E845, 2015. 査読有 DOI:10.1073/pnas.1416363112.
- (10) Luo H, Sawashita J, Tian G, Liu Y, Li L, Ding X, Xu Z, Yang M, Miyahara H, Mori M, Qian J, Wang Y, Higuchi K. Extracellular deposition of mouse senile AApoAII amyloid fibrils induced different unfolded protein responses in the liver, kidney and heart. *Lab Invest* 95: 320-333, 2015. 査読有 DOI:10.1038/labinvest.2014.158.
- (11) Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Nishio S, Kanizawa Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Higuchi K, Ikeda S. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. *Amyloid.* 22:142-144, 2015. 査読有 DOI:0.3109/13506129.2015.1037389.
- (12) 樋口京一. AApoA II アミロイドーシス。Clinical Neuroscience, 33: 337-341, 2015. 査読無
- (13) Zhang B, Bian X, He P, Fu X, Higuchi K, Yang X, Li D. The toxicity mechanisms of action of A β 25-35 in isolated rat cardiac myocytes. *Molecules* 19: 12242-12257, 2014. 査読有 DOI:10.3390/molecules190812242.
- (14) 樋口京一, 池田修一. アミロイド (伝播する蛋白質: プリオノイド仮説)。神経内科 81: 602-609, 2014 査読無
- (15) 小野賢二郎, 山田正仁, 樋口京一. 脳アミロイドーシスの病態と伝播。Dementia Japan 28: 267-274, 2014. 査読無
- (16) 矢崎正英, 樋口京一. 老人性全身性アミロイドーシス。Brain and Nerve, 66: 817-828, 2014. 査読無
- [学会発表] (計 33 件)
- (1) 樋口京一. 速く年取るネズミのはなし。早稲田大学人間科学学術院生命科学系シンポジウム「生命の理解から始まる人間科学—遺伝子と生老病死—、埼玉県立所沢北高校 (所沢市) 2016.10.23. (招待講演)
- (2) Sawashita J. Analysis of amyloid fibril formation and challenge to develop new preventive treatments using AApoAII amyloidosis mice. JSPS Bilateral Joint Research Project/Seminar. University College London (London, United Kingdom) 2016. 9.17-21 (国際学会)
- (3) 丁欣, 李琳, 宮原大貴, 澤下仁子, 森政之, 樋口京一. マウス血中には AApoAII アミロイドーシスを誘発・伝播する物質が存在する。日本アミロイドーシス研究会第4回学術集会、KKR ホテル東京 (東京都千代田区) 2016.8.19.
- (4) 楊沐, 劉穎業, 李琳, 宮原大貴, 丁欣, 代健, 澤下仁子, 森政之, 樋口京一. Apolipoprotein A-II の反応性 (AA) アミロイドーシスに及ぼす効果。日本アミロイドーシス研究会第4回学術集会、KKR ホテル東京 (東京都千代田区) 2016.8.19.
- (5) 樋口京一. SAM の老化/抗老化研究: from 1981 to 2016. 老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会・第31回研究発表会、京都大学医学部芝蘭会館 (京都市) 2016.7.9-10. (招待講演)
- (6) 丁欣, 李琳, 宮原大貴, 澤下仁子, 森政之, 樋口京一. マウス血中には AApoAII アミロイドーシスを誘発・伝播する物質が存

- 在する。老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会・第 31 回研究発表会、京都大学医学部芝蘭会館 (京都市) 2016.7.9 -10.
- (7) Sawashita J, Li L, Liu Y, Ding X, Yang M, Xu Z, Higuchi K. Caloric restriction prevents the progression of senile AApoAII amyloidosis in mice. The XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala Konsert and Kongress (Uppsala, Sweden) 2016. 7. 3-7. (国際学会)
- (8) Yang M, Liu Y, Li L, Miyahara H, Ding X, Dai J, Sawashita J, Mori M, Higuchi K. Apolipoprotein A-II accelerates reactive AA amyloidosis. The XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala Konsert and Kongress (Uppsala, Sweden) 2016. 7. 3-7. (国際学会)
- (9) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Hachiya N, Higuchi K, Ikeda S. The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. The XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala Konsert and Kongress (Uppsala, Sweden) 2016.7.3-7. (国際学会)
- (10) Higuchi K, Sawashita J. Prion-like transmission of mouse systemic amyloidosis. The 15th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting. Hotel Laonzena (Daegu, Korea) 2016.6.16-17. (国際学会、招待講演)
- (11) 楊 沐、劉 穎業、李 琳、宮原大貴、丁 欣、代 健、澤下仁子、森 政之、樋口京一. Apolipoprotein A-II の反応性 (AA) アミロイドーシスに及ぼす効果 (第 2 報)。第 105 回日本病理学会総会、仙台国際センター (仙台市) 2016.5.12-14.
- (12) 楊 沐、劉 芳、樋口佳代子、澤下仁子、付 笑影、張 麗、張 瀾静、傳 麗、Tong 仲生、樋口京一. 乳がん組織での血清アミロイド A の発現は予後不良に関連する。第 105 回日本病理学会総会、仙台国際センター (仙台市) 2016.5.12-14.
- (13) 宮原大貴、劉 穎業、丁 欣、澤下仁子、森 政之、樋口京一. マウス AApoAII アミロイドーシス関連タンパク質の動態と機能の解析。BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生科学大会合同大会)。神戸国際会議場 (神戸市) 2015.12.1-4. (シンポジウム)
- (14) Higuchi K. Aging and anti-aging studies using Senescence-Accelerated Mouse (SAM). The third BIT's Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology. Kaohsiung Exhibition Center, Kaohsiung Taiwan, 2015. 11.26-28. (国際学会)
- (15) 樋口京一. アミロイドーシス伝播の動物モデル。第 20 回神経感染症学会総会・学術大会、メルパルク長野 (長野市)、2015.10.22-23. (招待講演)
- (16) 澤下仁子. アミロイドーシスモデルを用いたアミロイド線維形成機構の解析と予防・治療法の構築をめざして。静岡県立大学第 248 回月例薬学セミナー、静岡県立大学 (静岡市)、2015.10.13. (招待講演)
- (17) Higuchi K. Aging Research Using Mouse Models : Senescence-Accelerated Mouse (SAM) and Prion-like Transmission of Amyloidosis. Special lecture in The First Hospital of Hebei Medical University. (Shijiazhuang, China) 2015.9.12-13. (招待講演、国際学会)
- (18) Miyahara H, Yang M, Igarashi Y, Zhang P, Li L, Sawashita J, Thian G, Mori M, Higuchi K. Transgenic mouse models of WT and D76N β 2-microglobulin amyloidosis. Japan-Italy-UK: Mini-workshop on Amyloidosis. University College London (London, UK). 2015. 9. 28-30. (招待講演、国際学会)
- (19) 宮原大貴、劉 穎業、丁 欣、澤下仁子、森 政之、樋口京一. マウス AApoAII アミロイド共沈着タンパク質の動態と機能の解析。第 3 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 KKR ホテル東京 (東京都千代田区) 2015.8.21.
- (20) 樋口京一. アミロイド線維の伝播とアミロイドーシスの発症。第 10 回日本臨床検査学教育学会学術大会 信州大学医学部 (松本市) 2015.8.19-21. (招待講演)
- (21) 澤下仁子、矢崎正英、樋口京一. マウス F 型 ApoA-II の C 末配列は AApoAII アミロイド線維の活性末端に結合して線維伸長を阻害する。第 30 回老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会研究発表会、岐阜大学サテライトキャンパス (岐阜市) 2015.7.4-5.
- (22) 宮原大貴、劉 穎業、丁 欣、澤下仁子、森 政之、樋口京一. AApoAII アミロイド沈着に伴い経時的に変化するアミロイド関連タンパク質の網羅的探索。第 30 回老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会研究発表会、岐阜大学サテライトキャンパス (岐阜市) 2015.7.4-5.
- (23) 澤下仁子、矢崎正英、樋口京一. マウス F 型 ApoA-II の C 末配列は AApoAII アミロイド線維の活性末端に結合して線維形成・伸長を阻害する。第 38 回日本基礎老化学会大会、パシフィコ横浜 (横浜市) 2015.6.12-14.
- (24) Higuchi K. Aging and anti-aging studies using Senescence-accelerated mice (SAM). 第 38 回日本基礎老化学会大会、パシフィコ横浜 (横浜市) 2015.6.12-14. (招待講演、国際学会)
- (25) 李 琳、澤下仁子、劉 穎業、丁 欣、楊 沐、徐 哲、森 政之、樋口京一. 運動とカロリー制限はマウス老化 (AApoAII) アミロイドーシスの発症を軽減する。第 38 回日本基礎老化学会大会、横浜 パシフィコ横浜 (横浜市) 2015.6.12-14.
- (26) 李 琳、澤下仁子、森 政之、樋口京一. 運

動はマウス老化 (AApoAII) アミロイドーシスを抑制する。第 104 回日本病理学会総会、名古屋国際会議場 (名古屋市) 2015.4.30-5.2.

- (27) Higuchi K. Pathogenesis of transmission in systemic amyloidosis. Japan-Hungary Joint Seminar "Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation" Osaka University (Suita, Osaka, Japan) 2014.11.17-20. (招待講演、国際学会)
- (28) 宮原大貴、劉 穎業、丁 欣、澤下仁子、森政之、樋口京一。AApoAII アミロイドーシスの肝アミロイド沈着に伴って継時的に変化する共沈着タンパク質の網羅的探索。第 2 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、KKR ホテル東京 (東京都千代田区) 2014.8.22.
- (29) 李 琳、澤下仁子、劉 穎業、丁 欣、楊 沐、徐 哲、森 政之、樋口京一。運動は AApoAII アミロイド沈着を抑制する。第 2 回日本アミロイドーシス研究会学術集会。KKR ホテル東京 (東京都千代田区) 2014.8.22.
- (30) 李 琳、澤下仁子、森 政之、樋口京一。運動は AApoAII アミロイド沈着を抑制する。第 29 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会研究発表会、東京都健康長寿医療センター (東京都板橋区) 2014. 7. 5-6.
- (31) Sawashita J, Zhang B, Kametani F, Naiki H, Higuchi K. The C-terminal sequence of mouse type F apolipoprotein A-II may inhibit AApoAII amyloid fibril formation by blocking the seeding activity of amyloid fibrils. The 14th International Symposium on Amyloidosis, JW Marriott Indianapolis (Indianapolis, USA) 2014.4.27-5.2.
- (32) Luo H, Sawashita J, Tian G, Liu Y, Li L, Ding X, Xu Z, Yang M, Miyahara H, Mori M, Qian J, Wang Y, Higuchi K. Deposition of mouse senile AApoAII amyloid fibrils induced unfolded protein responses in the liver, kidney, and heart. The 14th International Symposium on Amyloidosis, JW Marriott Indianapolis (Indianapolis, USA) 2014.4.27-5.2.
- (33) 樋口京一、羅 宏敏、澤下仁子、劉 穎業、森 政之。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 103 回日本病理学会総会、広島国際会議場 (広島市) 2014.4. 24-26.

[図書] (計 2 件)

- (1) 樋口京一。医歯薬出版、動物のアミロイドーシス (アミロイドーシスのすべて ; 診療ガイドライン 2017 と Q&A : 安東由喜雄、植田光晴編) 2017, 250 (pp. 237- 243)
- (2) 樋口京一、森 政之。化学同人、老化のモデル生物が果たす役割 (老化の生物学 : 石井直明、丸山直記編) 2014, 351 (pp306-321)

[その他]

ホームページ等

- ① <http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/departament/doctor/grdkarei/i-byotai/> (信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学 ホームページ)
- ② <http://www.samrc.jp> (老化促進モデルマウス (SAM)学会ホームページ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号 : 2 0 1 7 3 1 5 6

(2) 研究分担者

澤下 仁子 (SAWASHITA, Jinko)
信州大学・学術研究院医学系・助教
研究者番号 : 4 0 3 5 9 7 3 2

森 政之 (MORI, Masayuki)
信州大学・学術研究院医学系・准教授
研究者番号 : 6 0 2 7 3 1 9 0

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・認知症プロジェクト・主席研究員
研究者番号 : 7 0 1 8 6 0 1 3

矢崎 正英 (YAZAKI, Masahide)
信州大学・学術研究院医学系・准教授
研究者番号 : 7 0 3 7 2 5 1 3

(3) 連携研究者

中村 宗一郎 (NAKAMURA, Soichiro)
信州大学・役員等・理事
研究者番号 : 0 0 1 0 5 3 0 5