

オミックス情報を基盤としたバイオマーカー分子の探索研究(23-9)

主任研究者 新飯田俊平 国立長寿医療研究センター 副バイオバンク長

NCGG バイオバンク・オミックスユニットでは生体試料の解析と解析情報の活用の一環として疾患の予測・診断・治療法開発に役立つ疾患関連分子の探索を行っている。本研究では認知症の半数以上を占めると言われるアルツハイマー病(AD)の血液バイオマーカー(biomarker, BM)分子の探索を目的に、AD 患者、軽度認知障害(MCI)者、健常者の3群の血漿中の①miRNA プロファイリング情報、②メタボロミクス情報、③プロテオミクス情報を活用し、AD/MCIを予測するBM分子の抽出を行った。また、④血中 microparticles(MP)の生物学的な意義、⑤AD モデルマウスの脳組織の miRNA プロファイリング等について検討を行った。その結果、複数の microRNA や代謝産物において、その発現相関が有意に変化をする分子ネットワークを BM とする方法が疾患の発症を予測する上で有効であることが示された。MP の解析では、脳血管内皮細胞由来の MP(EMP)に着目した。細胞からの EMP の産生は、炎症惹起で増加するだけでなく、内包される miRNA プロファイルにも変化が生じることが示された。このことは脳血管内皮細胞で炎症が生じた場合、血中に EMP 由来の miRNA が存在する可能性を示唆する。⑤AD モデルマウスの脳組織では、野生型に比べ、5つの microRNAs 発現が低下していた。その中には脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現に関与する microRNA が含まれていた。

主任研究者

新飯田俊平 国立長寿医療研究センターバイオバンク・副バイオバンク長

分担研究者

滝川 修 国立長寿医療研究センターRI 管理室・室長

渡辺 淳 国立長寿医療研究センター共同利用推進室・室長

徳田治彦 国立長寿医療研究センター病院・部長 (平成 23～24 年度)

山本誠士 富山大学助教

松原悦朗 弘前大学・准教授* (平成 23～24 年度) (*現大分大学医学部・教授)

富本秀和 三重大学病院・教授 (平成 23～24 年度)

浦上克哉 鳥取大学医学部・教授 (平成 25 年度のみ)

茅野光範 帯広畜産大学・講師 (平成 25 年度のみ)

研究期間 平成 23 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

A. 研究目的

NCGG バイオバンク・オミックスユニットでは、複数の研究助成の支援の下で、認知症などの高齢者に多い疾患の予測・診断・治療法開発に役立つ疾患関連分子の同定を行っている。本研究課題では、認知症の60%以上を占めると言われるアルツハイマー病（AD）の血液バイオマーカー（biomarker, BM）候補分子の探索を目的として、AD患者および軽度認知障害（MCI）者血漿のmiRNA、タンパク質、代謝産物のオミックス解析で得られたプロファイル情報を基に、in silico 解析を行ってADまたはMCIの予測・診断に役立つ候補分子の絞り込みを行った。①血漿miRNAのプロファイリング解析とBM探索については新飯田・徳田・茅野が、②血漿メタボミクス情報に基づくBM探索は、滝川・徳田・松原・浦上・茅野が担当した。③渡辺はプロテオミクスを担当し、④山本はmiRNAを内包すると考えられているmicroparticle（MP）の生物学的意義について検討した。また、⑤ADモデルマウス（APPマウス）の脳組織の網羅的miRNA解析情報の分析は富本が担当した。

B. 研究方法

解析材料は、当センターバイオバンクならびに分担研究者の所属機関から提供されたADおよびMCI患者血漿と健診受検者で異常を認めなかった健常者の血漿とした。オミックス解析は血中miRNA解析、プロテオーム解析、メタボローム解析の3層とし、①miRNA解析ではEXIQON社の定量的マイクロアレイ（miRNA Ready-to-use PCR panel I+II（qPCR: Roche Light Cycler 480II））を採用した。②メタボローム解析には、合同プロジェクトで得られたイオン性代謝産物の解析データと我々が個別に解析したデータを活用し、専門医の立場から診療情報を加味した分析と考察を行った。③プロテオミクスでは、前処理法を確立し、サンプルをHu-14 Multiple Affinity Removal Column（Agilent）を用いて多量タンパクの除去を行ったのち、当センター設置のLC-MS/MS（LCQ Advantage Max（thermo scientific））を用いて分析した。それぞれの解析で得られたオミックス情報は、BM探索のための複数のアルゴリズム（発現差解析、相関解析等）による解析に活用した。④脳血管内皮細胞b. End5細胞を培養し、炎症惹起物質（炎症性サイトカイン、LPS等）で刺激後、同細胞由来のMP（EMP）に内包されるmiRNAのプロファイル解析を行った。また、刺激後のEMPをペリサイトに作用させ、発現するタンパク質の変化を観察した。⑤10月齢と17月齢のAPPマウス脳（全脳）を材料としてAgilent社のマイクロアレイシステムで解析を行った。解析情報はさらにGeneSpring GXを用いて解析を行った。なお、上記オミックス情報を合理的に解析し、有効な結果を導くための試みとして、⑥相関解析によるインフォマティクスを実施した。

（倫理面への配慮）

臨床試料の使用に当たっては、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査委員会の承認を得て実施した。試料は、提供者本人の自由な意思（インフォームドコンセント）によってバイオバンクに提供されるもので、個人情報には厳重に保護されるため、倫理的問題は

生じないと考えられた。本研究は多施設共同研究であり、各研究協力機関・施設においても当該研究計画が倫理委員会等の承認された上で実施された。検体試料の移送は、当該施設間で Material transfer agreement (MTA)を交わし、試料管理の責任の所在を明確化した上で行った。また動物を用いた研究については、国立長寿医療研究センター動物実験倫理委員会の承認を経、同センターの動物実験指針に従った。

C. 研究結果と考察

研究期間の前半は試料収集と解析を実施、後半から解析情報の二次解析等を行った。①の血漿 miRNA 解析は新飯田らが中心となって実施。一般的な発現差解析から22種類の miRNA を抽出した。しかしながら、どれが最も BM として有効かについてはまだ結論が出ていない。興味深い点として、Pathway 解析によって、22種類のうち13種類はインスリンを取り巻く遺伝子群に関与する miRNA であった。近年、AD と糖代謝との関わりが指摘されており、興味深い。次に、数理学者の茅野が加わり、新たな方法（発現相関解析 ($r > 0.7$)) で解析を試みた。まず、すべての群で発現する21種類を抽出した。次に健常群における21種類の相関関係を基本として、MCI 群、AD 群のそれぞれにおける相互の発現相関を比較した。その結果、前者で30%、後者で約50%が相関性を失っていることが示された。すなわち、至適分子を絞り込むのではなく、複数の分子をまとめて BM とすることで、疾患を予測することができることが示唆された（分担報告書参照）。また、徳田は臨床情報と miRNA プロファイルを比較し、脳の萎縮や骨粗鬆症と連動する miRNA の抽出を試み、miR-223、miR-451 を同定した。②メタボロミクス情報による BM 探索では、異なる施設から提供された試料の解析情報を、それぞれの機関の専門医（松原・浦上）が解析を行った。その結果、両者とも BM 候補として同じ神経伝達物質関連代謝物 5 種類を同定した。このことは、メタボロミクスの再現性が示されたと同時に、標記の 5 つの代謝物は BM になりうることを示唆していると考えられた。さらに滝川・茅野らは、70代謝産物の 2 つずつの組み合わせ 2,415 組の相関解析を行い、相関係数の差の大きい代謝産物 (MCI 5 種と AD 7 種) について ROC 解析を行った結果、MCI で $AUC = 0.944$ 、AD で $AUC = 0.987$ といずれも高い精度で診断が可能であることを示した。③プロテオミクスは、センター設置の質量分析装置の不具合で解析が計画通り進まなかったが、本年度終盤に AD 群 7 例、対照群（正常圧水頭症患者）8 例の解析が実施された。その結果、AD 群で減少するタンパク質として SERPINA1 を、増加するタンパク質として ITIH2 を同定した。過去に SERPINA1 は AD で増加するという報告がある。今回の解析で対照とした症例が正常圧水頭症患者のものであったことが原因なのか、健常者の血漿を用いて検証が必要である。ITIH2 については AD マーカーとしての特許申請の情報はあるが、学術論文については検索でヒットしなかった。例数を増やしても同じような傾向が示されれば BM の可能性がある。④山本らは AD の BM 探索という目的に合わせ、脳血管内皮細胞株 b.End5 細胞を用いて解析を行った。炎症惹起物質が b.End5 細胞を刺激すると細胞から分泌される MP 内の miRNA プロファイルは変化を示した。このことは、脳内環境の変化が血中の miRNA プ

ロファイルに影響する可能性を示唆する。さらに山本らは今回の実験で有意に発現変化した miRNA のうち let-7 family の一つに着目した。この miRNA の標的遺伝子探索から *Yy1* を同定した。炎症惹起 b.End5細胞由来の MP をペリサイトに作用させたところ、*Yy1* に発現が制御されている VEGF family の一つが発現亢進していた。このことから、MP はそれ自体が脳内で生物学的機能を発揮する可能性を示唆している。ちなみに、ペリサイトは脳内血流を制御している細胞である。⑤富本らは、AD モデルの一つである APP マウスの脳組織の miRNA プロファイル解析を行った。初年度は発症17ヶ月、2年目は10ヶ月後の脳を解析し、同月齢の野生型マウス脳のものと比較した。両者共通で変化（2倍以上の減少）を示していた miRNA は5種類であった（増加するものはなかった）。これらの中には、miR-206 が含まれていた。この miRNA は脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現に関与する。AD 患者血中では BDNF が増加することから、注目したい結果である。⑥近年、ビッグデータの解析アルゴリズムの研究が盛んである。茅野は複数のアルゴリズムで健常人メタボロミクス情報を解析し、相関係数の計算等から加齢で変化する2つの「加齢マーカー」を数学的に抽出した。

D. 結論

- ① AD/MCI を予測する21個の microRNA を同定した。
- ② メタボロミクス情報の発現差解析により5つの BM 候補分子を同定した。また、相関解析は高い精度で疾患を判定する可能性が示された。
- ③ プロテオミクスにより、AD 群で変化する2タンパク質を同定した。
- ④ MP 内の miRNA は脳内環境の変化を反映する可能性がある。また、それらの miRNA は生物学的な機能を有している可能性がある。
- ⑤ APP マウス脳では、野生型マウス脳に比べ5種類の miRNA の発現が低下していた。その一つに、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現に関与する miR-206 が含まれていた。
- ⑥ 発現相関解析は新たな BM 探索に有効と考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

●平成 23 年度

- 1) Ihara M, Tomimoto H. Lessons from a mouse model characterizing features of vascular cognitive impairment with white matter changes. *J Aging Res* 2011: 978761, 2011
- 2) Tomimoto H. Subcortical vascular dementia. *Neurosci Res* 71:193-199, 2011
- 3) Kageyama S, Yokoo H, Tomita K, Kageyama-Yahara N, Uchimido R, Matsuda N, Yamamoto S, Hattori Y: High glucose-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells involves up-regulation of death receptors. *Cardiovasc Diabetol* 10: 73, 2011
- 4) Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, Ina K, Maeda M, Kotani H, Iguchi A, Ignarro LJ, Hattori Y: Dose-dependent modulatory effects of insulin on glucose-induced endothelial senescence in

- vitro and in vivo: a relationship between telomeres and nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 337:591-599, 2011
- 5) Takano K, Yamamoto S, Tomita K, Takashina M, Yokoo H, Matsuda N, Takano Y, Hattori Y: Successful treatment of acute lung injury with pitavastatin in septic mice: potential role of glucocorticoid receptor expression in alveolar macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 336: 381-390, 2011
 - 6) Matsuno K, Yamazaki H, Isaka Y, takai K, Unno Y, Ogo N, Ishikawa Y, Fujii S, Takikawa O, Asai A: Novel candesartan derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors. *Med Chem Comm* 3:475-479, 2012
 - 7) Nakano S, Takai K, Isaka Y, Takahashi S, Unno Y, Ogo N, Matsuno K, Takikawa O, Asai A: Identification of novel kynurenine production-inhibiting benzenesulfonamide derivatives in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 419:556-561, 2012
 - 8) Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E: Extracellular and Intraneuronal HMW-AbetaOs Represent a Molecular Basis of Memory Loss in Alzheimer's Disease Model Mouse. *Mol Neurodegener* 20: 6, 2011
 - 9) Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E: The Dissociation of A β from Lipoprotein in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease accelerates A β 42 assembly. *J Neurosci Res* 89:815-21, 2011
 - 10) Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, Matsushita, K, Nakamura H, Nakashima M: Complete Pulp Regeneration After Pulpectomy by Transplantation of CD105(+) Stem Cells with Stromal Cell-Derived Factor-1. *Tissue Eng Part A*, 17: 1911-20, 2011
 - 11) Nakamura H, Kawagishi H, Watanabe A, Sugimoto K, Maruyama M, Sugimoto M: Cooperative role of the RNA-binding proteins Hzf and HuR in p53 activation. *Mol Cell Biol* 31: 1997-2009, 2011
 - 12) Kato K, Otsuka T, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kozawa O, Tokuda H. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Mol Med Rep* 4:297-300, 2011
 - 13) Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Natsume H, Otsuka T, Kozawa O. Enhancement of basic fibroblast growth factor-stimulated VEGF synthesis by Wnt3a in osteoblasts. *Intern. J Mol Med* 27:859-864, 2011
 - 14) Kato K, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Minamitani C, Natsume H, Mizutani J, Tokuda H, Kozawa O, Otsuka T. Regulation by heat shock protein 27 of osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Endocrinology* 152:1872-1882, 2011
 - 15) Natsume H, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Yamakawa K, Otsuka T, Kozawa O. Wnt3a up-regulates transforming growth factor- β -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts. *Cell Biochem Funct* 29:371-377, 2011
 - 16) Natsume H, Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Minamitani C, Mizutani J, Otsuka T, Kozawa O. Wnt3a regulates tumor necrosis factor- α -stimulated interleukin-6 release in osteoblasts. *Mol Cell Endocrinol* 331:66-72, 2011
 - 17) Kato K, Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Yamauchi J, Natsume H, Minamitani C, Mizutani J, Otsuka T, Kozawa O. Role of heat shock protein 27 in transforming growth factor- β -stimulated vascular endothelial growth factor release in osteoblasts. *Int J Mol Med* 27:423-428, 2011
 - 18) Kato K, Otsuka T, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kozawa O, Tokuda H. Rho-kinase regulates thrombin-stimulated interleukin-6 synthesis via p38 mitogen-activated protein kinase in osteoblasts. *Int J Mol Med* 28:653-658, 2011
 - 19) Kato K, Tokuda H, Mizutani J, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kozawa O, Otsuka T. Role of HSP27 in tumor necrosis factor- α -stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Int J Mol Med* 28:887-893, 2011

●平成 24 年度

- 1) Inomata M, Niida S, Shibata KI, Into T: Regulation of Toll-like receptor signaling by

- NDP52-mediated selective autophagy is normally inactivated by A20. *Cell Mol Life Sci* 69: 963-979, 2012
- 2) Niida S: New Type of Nucleic Acid Drugs: Recent trends in micro RNA research. *SCIENCE & TECHNOLOGY TRENDS* 42:22-31, 2012
 - 3) Fukuhara K, Ohno A, Ota Y, Senoo Y, Maekawa K, Okuda H, Kurihara M, Okuno A, Niida S, Saito Y, Takikawa O: NMR-based Metabolomics of Urine in a Mouse Model of Alzheimer's Disease: Identification of Oxidative Stress Biomarkers. *J Clin Biochem Nutr.* 52:133-138, 2013
 - 4) Takamura A, Sato Y, Watabe D, Okamoto Y, Nakata T, Kawarabayashi T, Oddo S, Laferla FM, Shoji M, Matsubara E: Sortilin is required for toxic action of A β oligomers (A β Os): Extracellular A β Os trigger apoptosis, and intraneuronal A β Os impair degradation pathways. *Life Sci* 91(23-24):1177-86, 2012
 - 5) Matsubara E, Takamura A: Molecular mechanism underlying A β immunotherapy: implications for the toxic action of A β oligomers. *J Gerontol Geriat Res* S2:001. Doi: 10.4172/2167-7182. S2-001, 2012
 - 6) Murakami M, Imabayashi K, Watanabe A, Takeuchi N, Ishizaka R, Iohara K, Yamamoto T, Nakamura H, Nakashima M: Identification of novel function of vimentin for quality standard for regenerated pulp tissue. *J Endod.*, 38: 920-926, 2011
 - 7) Kato K, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kozawa O, Tokuda H: AMP-activated protein kinase regulates PDGF-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts: involvement of mitogen-activated protein kinase. *Life Sci.* 90: 71-76, 2012
 - 8) Mizutani J, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Kondo A, Natsume H, Kozawa O, Otsuka T: Involvement of AMP-activated protein kinase in TGF- β -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts. *Intern. J. Mol. Med.* 29: 550-556, 2012
 - 9) Kondo A, Tokuda H, Mizutani J, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T: Wnt3a up-regulates prostaglandin F_{2 α} -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts. *Mol Med Report* 6: 421-425, 2012
 - 10) Kato K, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Natsume H, Kondo A, Ito Y, Kozawa O, Otsuka T: TAMPK limits IL-1-stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: involvement of I κ B/NF- κ B pathway. *Cell Signal* 24:1706-1712, 2012
 - 11) Tokuda H, Kato K, Natsume H, Kondo A, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Ito Y, Otsuka T, Kozawa O: Involvement of AMP-activated protein kinase in thrombin-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J Mol Endocrinol* 49:47-55, 2012
 - 12) Kondo A, Otsuka T, Natsume H, Kuroyanagi G, Mizutani J, Ito Y, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H: AMP-activated protein kinase inhibitor decreases prostaglandin F_{2 α} -stimulated interleukin-6 synthesis through p38 MAP kinase in osteoblasts. *Intern J Mol Med* 30:1487-1492, 2012
 - 13) Kondo A, Tokuda H, Kato K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T: Rho-kinase negatively regulates thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Biochimie* 95: 719-724, 2013
 - 14) Kondo A, Otsuka T, Kato K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Mizutani J, Tokuda H, Kozawa O: AMP-activated protein kinase regulates thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Int J Mol Med* 31:1457-1462, 2013
 - 15) Ii Y, Maeda M, Kida H, Matsuo K, Shindo A, Taniguchi A, Tomimoto H: In vivo detection of cortical microinfarcts on ultrahigh-field MRI. *J Neuroimaging* 23: 28-32, 2013
 - 16) Aoki Y, Hatakeyama N, Yamamoto S, Kinoshita H, Matsuda N, Hattori Y, Yamazaki M: Role of ion channels in sepsis-induced atrial tachyarrhythmias in guinea pigs. *Br J Pharmacol* 166: 390-400, 2012
 - 17) Icutani M, Yanagibashi T, Ogasawara M, Tsuneyama K, Yamamoto S, Hattori Y, Kouro T, Itakura A, Nagai Y, Takaki S, Takatsu K: Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity. *J Immunol* 188:703-713, 2012
 - 18) Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M: PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metabol* 32:353-367, 2012

●平成 25 年度

- 1) Fukuhara K, Ohno A, Ota Y, Senoo Y, Maekawa K, Okuda H, Kurihara M, Okuno A, Niida S, Saito Y, Takikawa O: NMR-based metabolomics of urine in mouse model of Alzheimer's disease: Identification of oxidative stress biomarkers. *J Clin Biochem Nutr* 52(2):133-8, 2013
- 2) Tajima Y, Ishikawa M, Maekawa K, Murayama M, Senoo Y, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H, Ikeda K, Arita M, Taguchi R, Okuno A, Mikawa R, Niida S, Takikawa O, Saito Y: Lipidomic analysis of brain tissues and plasma in a mouse model expressing mutated human amyloid precursor proteins/tau proteins for Alzheimer's disease. *Lipids Health Dis* 12:68, 2013
- 3) Kayano M., Shiga M., Mamitsuka H,: Detecting differentially coexpressed genes from labeled expression data: a brief review. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics. In Press*
- 4) 茅野光範, 新飯田俊平:インフォマティクス解析によるバイオマーカーの検出.アンチエイジング医学 10(1):2月号, 2014
- 5) Kayano M, Imoto S, Yamaguchi R, Miyano S: Multi-omics approach for estimating metabolic networks using low-order partial correlations. *J Computational Biology* 20(8): 571-582, 2013.

学会発表

●平成 23 年度

- 1) Yamamoto S, Azuma E, Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Dohmoto M, Muramatsu M, Niida S, Hattori Y: Endothelial microparticles behave as a bioactive carrier in the cellular interaction. The 19th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization/The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting, December 8-10, 2011 (Tokyo, Japan)
- 2) Yamamoto S, Azuma E, Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Dohmoto M, Muramatsu M, Niida S, Hattori Y: Elucidation of the nature of the endothelial microparticles. 第 34 回日本分子生物学会年会 (横浜), 2011 年 12 月 13~16 日
- 3) 山本誠土, 東英梨月, 柳橋努, 生谷尚土, 長井良憲, 高津聖志, 宮崎賢治, 堂本光子, 村松昌, 新飯田俊平, 服部裕一: Endothelial microparticles(EMP)の生物活性の解析. 第 21 回日本循環薬理学会 (岡山), 2011 年 12 月 2 日
- 4) Takikawa O, Niida S, Soga T: Detection of urine, blood, and brain biomarkers for Alzheimer's disease by capillary electrophoresis/mass spectrometry (CE-MS)-based metabolomic analysis. Seventh International Conference of the Metabolomics Society. June, 2011 (Cairns, Australia)
- 5) Okuno A, Zhang G, Yokoi H, Takikawa O: Astrocytes but not neurons are responsible for the hippocampal increase of amyloid β peptide induced by neurotoxin quinolinic acid. AAIC 2011. July, 2011 (Paris, France)
- 6) 滝川修, 新飯田俊平, 曾我朋義: CE/MS メタボロミクスによるアルツハイマー病の尿, 血液及び脳バイオマーカーの検出. 第 6 回メタボロームシンポジウム (大阪), 2011 年 10 月 13 日
- 7) 滝川修:アルツハイマー病根本治療薬の開発を目指して. 第 47 回シグナル伝達医学グローバル COE 学術講演会 (神戸), 2011 年 8 月 12 日
- 8) 松原 悦朗: アルツハイマー病モデルマウスに対するメラトニンの効果, 第 11 回日本抗加齢医学会分科会共催シンポジウム (京都), 2011
- 9) 松原 悦朗: 抗体医療開発の現状, 第 48 回日本老年医学会学術集会 Aging Science Forum 「アルツハイマー病研究の up-to-date」 (東京) 2011
- 10) Muramatsu M, Moriwaki S, Gong JS, Yamamoto S, Watanabe A, Tokuda H, Takikawa O, Motoyama N, Niida S. Circulating microRNA expression in the aging, Sixteenth Annual Meeting of The RNA Society RAN 2011, June, 2011 (Kyoto)
- 11) Zou K, Liu J, Watanabe A, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Oba R, Michikawa M, Komano H. Two active domains of ACE are essential for Abeta43-converting activity, ISN-ESN, Aug, 2011 (Athens, Greece)
- 12) Liu, J., Liu, S., Watanabe, A., Tanabe, C., Maeda, T., Michikawa, M., Zou, K., Komano, H. Abeta43-converting activity requires two active domains of ACE. 第 84 回日本生化学会大会 (京都), 2011 年 9 月
- 13) Adachi K, Kunimoto S, Takeda K, Ohtani T, Watanabe A, Takikawa O, Maruyama W, Wakita H. Development of prophylaxis and therapy for vascular dementia by anti-E-selectin antibody using

the mouse model, Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011, Nov.17-18, 2011 (Toyohashi)

- 14) 渡邊 淳, 足立香代, 新飯田俊平, 丸山和佳子, 脇田英明. 血管性認知症モデル動物のプロテオーム解析. 第30回日本認知症学会(東京), 2011年11月

●平成24年度

- 1) Yamamoto S, Azuma E, Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Dohmoto M, Muramatsu M, Matsuda N, Niida S, Hattori Y: Inflammatory endothelial microparticles (EMPs) contribute to cellular interaction as a bioactive carrier. The 17th International Vascular Biology Meeting, 2012年6月4日, Wiesbaden, Germany
- 2) 福原 潔, 大野彰子, 太田庸介, 前川京子, 奥田晴宏, 栗原正明, 奥野海良人, 新飯田俊平, 斎藤嘉朗, 滝川 修: NMRを用いたアルツハイマー病モデルマウスのメタボローム解析. 第65回日本酸化ストレス学会(徳島), 2012年6月7-8日
- 3) Okuno A, Zhang G, Yoshimi T, Mikawa R, Takikawa O: A β Production from Reactive Astrocytes Induced by Endogenous Neurotoxin Quinolinic Acid : A New Aspect of Alzheimer's Disease. Alzheimer's disease Association International Conference (AAIC) 2012年7月7-8日 Vancouver, Canada
- 4) 新飯田俊平, 山本誠土, 村松 昌, 東 英梨月, 本山 昇, 滝川 修: 血中 miRNA と Endothelial Microparticles. 第4回日本RNAi研究会(広島), 2012年8月31日
- 5) Tajima Y, Maekawa K, Ishikawa M, Murayama M, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H, Ikeda K, Arita M, Taguchi R, Gong J, Okuno A, Niida S, Takikawa O, Saito Y: Lipidomic analysis of brain and plasma from a mouse model of Alzheimer's disease. 第53回国際脂質生化学会, 2012年9月4日 Banff, Canada
- 6) 松原悦朗: 生化学, 病理学的バックグラウンド. シンポジウム2「アルツハイマー病の早期診断・治療のためのガイドラインに向けて: preclinical AD, pre-MCI」第31回日本認知症学会学術集会(つくば), 2012年10月26日
- 7) 松原悦朗: 生化学, 病理学的バックグラウンド. シンポジウム2「アルツハイマー病の早期診断・治療のためのガイドラインに向けて: preclinical AD, pre-MCI」第31回日本認知症学会学術集会(つくば), 2012年10月26日
- 8) 松原悦朗: 学会奨励賞候補演題講演「SortilinがA β 重合体の神経毒性発現を制御している」第31回日本認知症学会学術集会. 2012年10月26日(つくば)
- 9) 松原悦朗: トピックス徹底討論, 免疫療法. 第31回日本認知症学会(つくば), 2012年10月28日
- 10) Matsubara E: A β oligomer immunotherapy as a potential disease-modifying therapy for Alzheimer's disease. The 15th MNRC International Symposium, Nov. 13, 2012, Shiga
- 11) 渡邊 淳, 國本正子, 高橋慶吉: 変異型 Notch3 ノックインマウスの生化学的解析. 第31回日本認知症学会(つくば), 2012年10月
- 12) 鄒 鶴, 劉 俊俊, 渡邊 淳, 劉しゅ余, 田邊千晶, 前田智司, 寺山靖夫, 高橋 智, 道川 誠, 駒野宏人: Early deposition of A β 43 in APP transgenic mouse brain. 第31回日本認知症学会(つくば), 2012年10月
- 13) Yamamoto S, Azuma E, Muramatsu M, Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Dohmoto M, Matsuda N, Niida S, Hattori Y: Functional analysis of miRNA contained in the endothelial microparticles (EMPs). The 20th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization(徳島), 2012年12月7日
- 14) 山本誠土, 東英梨月, 村松 昌, 柳橋 努, 生谷尚士, 長井良憲, 高津聖志, 堂本光子, 松田直之, 新飯田俊平, 服部裕一: Endothelial microparticles (EMPs)由来 miRNA の機能解析. 第35回日本分子生物学会年会(福岡), 2012年12月12日
- 15) 田島陽子, 前川京子, 石川将己, 村山真由子. 妹尾勇弥, 最上(西巻)知子, 中西広樹, 池田和貴, 有田誠, 田口 良, 檜垣小百合, 奥野海良人, 新飯田俊平, 滝川修, 斎藤嘉朗: アルツハイマー病モデルマウスの脳組織及び血漿における脂質メタボローム解析. 第85回日本生化学会大会(福岡), 2012年12月15日

●平成25年度

- 1) 山本誠土, 東英梨月, 村松昌, 濱島丈, 石井陽子, 新飯田俊平, 笹原正清: 血管内皮細胞が産生する

- Endothelial microparticles の病態生物学的解析. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸) 2013
- 2) 東英梨月, 山本誠土, 村松昌, 濱島丈, 石井陽子, 新飯田俊平, 笹原正清: マウス創傷治癒モデルにおける血管新生および恒常性に関与する multifunctional macrophage の機能解析. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸) 2013
 - 3) 山本誠土, 東英梨月, 村松昌, 新飯田俊平, 笹原正清: 中枢神経系の血管網を被覆するペリサイトの由来とリクルートメント方式に関する研究. 生理研研究会 (心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略 Session 5) (岡崎) 2013
 - 4) 山本誠土, 東英梨月, 村松昌, 濱島丈, 石井陽子, 新飯田俊平, 笹原正清: 血管内皮炎症によって産生される EMP の機能解析. 第 21 回日本血管生物医学会 (大阪) PB1-22, 2013
 - 5) 山本誠土, 東英梨月, 村松昌, 濱島丈, 石井陽子, 新飯田俊平, 笹原正清: 血管内皮細胞の炎症病態に関連する miRNA の解析. 第 102 回日本病理学会総会 (札幌) 2-G4-5, 2013
 - 6) Kayano M., Matsui H, Imoto S, Yamaguchi R, Miyano S,: Gene set differential analysis of time course expression profiles via sparse estimation in functional logistic model. 2nd Joint Conference on Informatics in Biology (東京) 2013 年 10 月 30 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし