

タウ凝集体分子イメージングPETプローブ及びタウ凝集阻害剤の開発研究 (23-37)

主任研究者 滝川 修 国立長寿医療研究センター

認知症先進医療開発センター 治療薬探索研究部 リード分子探索研究室 室長

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) において神経細胞死に直結するとされるタウ凝集体を非侵襲的にイメージングするPETプローブを開発するための新規スクリーニングシステムの開発を完了しスクリーニングを開始した。本システムでは新鮮凍結AD脳から切り出した多数の脳組織小切片に drug-like 化合物を添加し、タウ凝集体に特異的に結合する化合物を質量顕微鏡により選択する独創的な装置で特許申請の準備を進めた。将来的に質量顕微鏡より安価に高速で特殊なスクリーニングを可能にする高解像度半導体イオンイメージセンサ (128 素子 x 128 素子) の開発も行った。また、タウ凝集体阻害剤の開発研究として、アセチル化タウを標的にした cell-based のスクリーニング系及びタウ発現ショウジョウバエを使用したスクリーニングシステムの構築を試みた。

【平成25年度の研究概要】

質量顕微鏡を使用する開発が本システムの作製が完了し、ヒトAD脳切片を用いたスクリーニングを開始した。平成26年3月末までに約3000化合物の1次スクリーニングを行い、幾つかの候補化合物を得た。平成24年度に試作した高画素型 (128x128 pixel) センサ及び計測装置を改良した。タウ発現ショウジョウバエの病態モデルを使用したタウ凝集阻害剤のスクリーニングシステムの構築を行った。

主任研究者

滝川 修 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 治療薬探索研究部 リード分子探索研究室 室長

分担研究者

澤田 和明 豊橋技術科学大学・電気電子工学系・電子デバイス大講座 教授

村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所・老年病理学研究チーム (高齢者ブレインバンク)・神経病理部 研究部長

吉池 裕二 国立長寿医療研究センター アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム (プロジェクトリーダー)

A. 研究目的

高齢化が急速に進む我が国では認知症患者が急増している。現在約 200 万人の認知症患者が 25 年後には 400 万人に倍増すると予想されており、その 60% 近くを占めるのがアルツハイマー病 (AD) である。AD 患者には介護費用も含めて約 1 兆円の巨額の医療費が投じられている。その発症を 5 年間遅延させることで、2.5 兆円の医療費を削減できるという試算もある。従って、その治療法の開発が喫緊の重要課題となっており、特に、根本治療薬の開発が強く求められている。これまで「アミロイド仮説」に基づき神経変性の原因物質とされる $A\beta$ の産生を抑制する β -及び γ -セクレターゼ阻害剤や神経毒性の本体とされる $A\beta$ オリゴマー形成阻害剤の開発が進められてきたが、臨床試験で有効性を示す薬剤は未だに得られていない。また、 $A\beta$ の凝集体である老人斑の蓄積と認知症状とが必ずしも関連しないケースも PET イメージングから数多く報告されており、近年、神経細胞死に直結するタウ凝集体を分子イメージする PET プローブやタウ凝集阻害剤の開発が待たれている。このような状況を鑑み、本研究では、タウ凝集体を補足する PET プローブとタウ凝集抑制剤の開発を推進した。

B. 研究方法

タウ凝集体の蓄積した AD 脳凍結切片の利用

通常、蛋白凝集体に結合する化合物のスクリーニングでは、大腸菌等で生産した遺伝子組換え蛋白を *in vitro* で人工的に凝集させて使用する。しかし、脳のタウ凝集体は酸化やリン酸化など蛋白修飾を受けており *in vivo* と同じ構造を有する凝集体を *in vitro* で調製することは不可能である。本研究ではこの問題を克服するために、*in vivo* における凝集体の蛋白構造を維持した凍結 AD 脳を使用した。AD 脳は東京都健康長寿医療センターの高齢者ブレインバンクから提供を受けた。

脳組織小切片作製装置の開発

数万の多様な化合物から成る化合物ライブラリーをスクリーニングするには、多数の AD 脳組織切片が必要である。このために凍結切片作製装置を新規に開発した。

質量顕微鏡および半導体イオンイメージセンサーによるタウ凝集体への化合物結合の検出法の開発

本研究では凍結切片中のタウ凝集体に結合する化合物を、質量顕微鏡を使用した新規のスクリーニング装置を開発した。また、将来的に安価に高速なスクリーニングを可能にする半導体イオンイメージセンサー (分担研究者の澤田が世界初で開発に成功、国際特許出願済) の開発も並行して進めた。

タウ蛋白の凝集を抑制するリード化合物の開発

タウ蛋白のアセチル化は、その分解を抑制し細胞内での代謝速度を低下させることから、リン酸化を招き、結果として凝集を促進するとされる。従って、そのアセチル化を抑制する化合物はタウ蛋白の凝集阻害薬となり得る。アセチル化タウを標的にした **cell-based** のス

クリーニング系及びタウ発現ショウジョウバエを使用したスクリーニングシステムの構築を試みた

(倫理面への配慮)

臨床試料 (AD脳およびその対象脳) 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及び東京都健康長寿医療センター病院・研究所合同倫理委員承認を得て実施した。

C. 研究結果

タウ凝集体PETプローブの大規模スクリーニングシステムを開発

凍結AD脳を使用したタウ凝集体PETプローブの大規模スクリーニングシステムを開発した。本システムはこのシステムは、次の①から③の装置群から成る。①低温下にスクリーニングに使用する脳切片を搬送し、特殊な反応槽内に置く装置。②切片に低分子化合物溶液を添加する装置。③化合物を添加・洗浄された脳切片に特殊なイオン化剤を添加した後、イメージング質量分析装置で化合物のタウ蛋白質への結合を評価する装置。

半導体センサーによるスクリーニング法の開発

蛋白凝集体の組織分布のイメージングを高精度に行うためには、平成 24 年度に成功した高画素型 (128x128 pixel) 半導体センサの各画素間のバラツキ逡減法に加えて、長期間の時間安定性 (時間ドリフトの防止) が必要となってきた。時間ドリフトの要因として、センサ感応膜によるものとセンサの前処理によるものであることを明らかにし、その対策を検討した。前者に対しては、これまでのセンサ感応膜 (窒化ケイ素膜) を新しい酸化物半導体膜 (酸化タンタル膜) に変更することで解決を図った。後者に関しては、保管環境の条件を検討することで、時間ドリフトを10分の1に減少させることに成功した。

以上の改良を組み合わせることにより、蛋白凝集体の組織分布のイメージングを高精度に行う状態の解析を行える見通しを得ることができた。

タウ蛋白の凝集を抑制するリード化合物の開発

タウ蛋白の凝集体の出現頻度と認知機能低下の度合いが良く相関することからタウの凝集阻害は治療に結びつくことが期待される。タウの凝集性に与える因子の一つがアセチル化である。アセチル化タウは凝集性が高く、また微小管の安定化というタウ本来の機能も低下することが報告されている。そこでタウアセチル化の抑制を標的とした凝集阻害剤開発を平成 23 年度に開始し、薬剤の効果がタウに与える影響を評価するための実験系としてタウの過剰発現培養細胞株を確立に成功した。タウアセチル化を測定するためにアセチル化タウ特異的な抗体の作製を平成 24 年度前期まで継続して試みたが、特異性の高い抗アセチル抗体を得ることができなかった。そんな中アセチル化タウの報告をしたグループが彼ら自身によって作製した抗体の特異性に問題のあったことを報告したことからアセチル化

タウを標的とした凝集阻害剤の探索は平成 24 年度前期に中止した。平成 24 年度後期からタウ蛋白の分解を抑制する薬剤の探索に研究の方向性を切り替えた。薬剤の効果を多方面から解析するべくショウジョウバエモデルを用いた実験系を構築した。

【平成 25 年度の研究成果と考察】

凍結 AD 脳を使用したタウ凝集体 PET プローブの大規模スクリーニングシステムの開発を完了し、スクリーニングを開始した。本システムを将来さらに安価で高速化する基盤技術となる高画素型 (128x128 pixel) 半導体イオンイメージセンサシステムの開発を行った。タウ発現ショウジョウバエにタウ凝集体が存在することの生化学的な証明に成功した。さらにタウ凝集抑制効果があるとされるメチレンブルーの投与で不溶性タウを減少させると同時に神経障害の改善を確認した。

D. 考察と結論

凍結 AD 脳を使用したタウ凝集体 PET プローブの大規模スクリーニングシステムを開発した。平成 26 年度 3 月末までに、3090 化合物のイオン解析を行い、イオン化に適した化合物を 780 種選択した。そのうち 200 種の化合物についてイメージング質量分析装置による一次イメージスクリーニングを行い、タウが蓄積した脳小切片に高親和性を示す化合物を 1 種、中程度親和性を示す化合物を 6 種、低親和性を示す化合物を 7 種選択した。平成 27 年度に高精度な 2 次イメージスクリーニングに進み 2-3 の候補化合物に絞ったのち、構造最適化を経てタウ凝集体 PET リード化合物を得る予定である。

今回開発したタウ凝集体 PET プローブのスクリーニング装置をさらに安価で高速化する基盤技術となる改良型の高画素型 (128x128 pixel) 半導体イオンイメージセンサ及び計測装置の時間的な安定性について検討し、蛋白凝集体の組織分布のイメージングを高精度に行なう装置としての見通しを得た。

タウアセチル化阻害を標的にしたタウ凝集阻害剤の開発は、アセチル化抗体の作製が困難であること、そしてアセチル化自体がタウ凝集を惹起するという報告に疑義が生じたため中止した。これに代わり、薬剤の効果を多方面から解析するべくヒトタウ発現ショウジョウバエモデルを用いた実験系を構築した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

平成 23 年度

- 1) Croitoru-Lamoury J, Lamoury FM, Caristo M, Suzuki K, Walker D, Takikawa O, et al.: IFN- γ regulates the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells via activation of IDO.

- PLoS One. 6:e14698, 2011.
- 2) Blaschitz A, Gauster M, Fuchs D, Lang I, Maschke P, Ulrich D, Karpf E, Takikawa O et al.: Vascular endothelial expression of IDO forms a positive gradient towards the fetomaternal interface. PLoS One. 6:e21774, 2011.
 - 3) Nakazawa H, Ishida M, Sawada K : Reduction of Interference between pH and Optical Output Signals in a Multimodal Bio-Image Sensor. IEEE Sensors J. 11:2718-2722, 2011.
 - 4) Takenaga S, Tamai Y, Ishida M, Sawada K : Charge Accumulation Type Hydrogen Ion Image Sensor with High pH resolution. Jap. J Appl. Phys. 50: 027001, 2011.
 - 5) Nakazawa H, Ishida M, Sawada K.
Reduction of Interference Between pH and Optical Output Signals in a Multimodal Bio-Image Sensor. IEEE SENSORS JOURNAL, Vol. 11, No. 11, 2011.
 - 7) Takenaga S, Tamai Y, Ishida M, Sawada K.
Charge Accumulation Type Hydrogen Ion Image Sensor with High pH resolution. Japanese Journal of Applied Physics, Vol.50, No.2, 027001, 2011.
 - 8) Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. Mov Disord, 26:2300-2301, 2011.
 - 9) Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang A E, George-Hyslop P S, Goto J, Tsuji S.
Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. Journal of human genetics, 56: 671-675, 2011.
 - 10) 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.
Dissociation of beta-amyloid from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates beta-amyloid-42 assembly. J Neurosci Res, 89: 815-821, 2011.
 - 11) Murakami K, Murata N, Noda Y, Tahara S, Kaneko T, Kinoshita N, Hatsuta H, Murayama S, Barnham K J, Irie K, Shirasawa T, Shimizu T.
SOD1 deficiency drives amyloid beta oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease. J Biol Chem 286:44557-44568, 2011.
 - 12) Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. BMJ Case Reports 2011;10.1136/bcr.01.2011.3685
 - 13) Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B.
Superficial siderosis associated with abundant tau and α -synuclein accumulation. MJ Case Reports published online 1 December 2011, doi:10.1136/bcr.10.2011.4925.

平成 24 年度

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Takahashi S, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation. Oncol Rep. 28:1574-1578, 2012.
- 4) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N,

- Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol.* 2012
- 5) Wang D, Saga Y, Mizukami H, Sato N, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Indoleamine-2,3-dioxygenase, an immunosuppressive enzyme that inhibits natural killer cell function, as a useful target for ovarian cancer therapy. *Int J Oncol*, 40:929-934, 2012.
 - 6) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt Jakob disease. *BMJ Open Journal.* 2012 Jan 30;2(1):e000649.
 - 7) Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered α -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* 4:344-352, 2012.
 - 8) Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H. Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology.* 32:595-603,2012.

平成 25 年度

- 1) Tanaka M, Li X, Hikawa H, Suzuki T, Tsutsumi K, Sato M, Takikawa O, Suzuki H, Yokoyama Y. Synthesis and biological evaluation of novel tryptoline derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 21:1159-1165, 2013.
- 2) 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.
- 3) Futagawa M, Suzuki D, Otake R, Dasai F, Ishida, M, Sawada K. "Fabrication of a 128 × 128 Pixels Charge Transfer Type Hydrogen Ion Image Sensor", *IEEE TRANSACTIONS ON ELECTRON DEVICES*, 60:2634-2639 2013
- 4) Nakazawa H, Yamasaki K, Toyofuku T, Akita I, Ishida M, Sawada K. "Improvement of the detection accuracy and the detection limit of a filter-less fluorescence detector", *Applied Physics Express*, Vol.6 077001, 2013.
- 5) Nakazawa H, Ishida M, and Sawada K. "Multimodal bio-image sensor for real-time proton and fluorescence imaging", *Sensors and Actuators B: Chemical*, 180:14-20, 2013.
- 6) Nakazawa H, Otake R, Futagawa M, Dasai F, Ishida M, Sawada K. "High-Sensitivity Charge-Transfer-Type pH Sensor With Quasi-Signal Removal Structure", *IEEE TRANSACTIONS ON ELECTRON DEVICES*, 0018-9383 1-5, 2013
- 7) Sawada K, Nakazawa H, Takenaga S, Hizawa T, Futagawa M, Dasai F, Takashi Sakurai, Koichi Okumura, Toshiaki Hattori, and Makoto Ishida, "Multimodal Bioimage Sensor", *IEICE TRANSACTIONS on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*, Vol.E97-A,3726-733, 2014.
- 8) Jaime J, Benavente M, Mogami H, Sakurai T, Sawada K. "Evaluation of silicon nitride as a substrate for culture of PC12 cells: An Interfacial model for functional studies in neurons", *PLOS ONE*, vol.9, Issue2, e90189 1-13, 2014
- 9) Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S: Neuropathologic analysis of

- Lewy- related alpha- synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* 2013; 33: 47-58
- 10) Miyakawa S, Ogino M, Funabe S, Uchino A, Shimo Y, Hattori N, Ichinoe M, Mikami T, Saegusa M, Nishiyama K, Mori H, Mizuno Y, Murayama S, Mochizuki H: Lewy body pathology in a patient with a homozygous Parkin deletion. *Mov Disord* 2013; 28(3): 388-391.
 - 11) Uchida Y, Gomi F, Murayama S and Takahashi H: Calsyntenin-3 C-terminal fragment accumulates in dystrophic neurites surrounding abeta plaques in tg2576 mouse and Alzheimer disease brains: its neurotoxic role in mediating dystrophic neurite formation. *Am J Pathol* 2013; 182 (5): 1718-26
 - 12) Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y and Kuwano R: SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 35 (2): 387-94
 - 13) Kakuda N, Akazawa K, Hatsuta H, Murayama S, Ihara Y and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging, Initiative: Suspected limited efficacy of gamma-secretase modulators. *Neurobiol Aging* 2013; 34 (4): 1101-4
 - 14) Nishimoto Y, Nakagawa S, Hirose T, Okano H. J, Takao M, Shibata S, Suyama S, Kuwako K, Imai T, Murayama S, Suzuki N and Okano H: The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Brain* 2013; 6 (1): 31
 - 15) Nonaka T, Masuda-Suzukake, M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann D. M, Akiyama H and Hasegawa M: Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains. *Cell Rep* 2013; 4 (1): 124-34
 - 16) Sakurai Y, Ishii K, Sonoo M, Saito Y, Murayama S, Iwata A, Hamada K, Sugimoto I, Tsuji S and Mannen T: Progressive apraxic agraphia with micrographia presenting as corticobasal syndrome showing extensive Pittsburgh compound B uptake. *J Neurol* 260 2013; (8): 1982-91
 - 17) Tsuiji H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, Sobue G and Yamanaka K: Spliceosome integrity is defective in the motor neuron diseases ALS and SMA. *EMBO Mol Med* 2013; 5 (2): 221-34
 - 18) The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013;369:233-44
 - 19) Sugiyama M, Takao M, Hatsuta H, Funabe S, Ito S, Obi T, Tanaka F, Kuroiwa Y, Murayama S: Increased number of astrocytes and macrophages/microglial cells in the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* in press
 - 20) Sakurai Y, Ishii K, Sonoo M, Saito Y, Murayama S, Iwata A, Hamada K, Sugimoto I, Tsuji S, Mannen T: Progressive apraxic agraphia with micrographia presenting as corticobasal syndrome showing extensive Pittsburgh compound B uptake. *J Neurol* in press
 - 21) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J and Mizusawa H: Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8 (3):

e60003

- 22) Yamamoto T, Oishi T, Higo N, Murayama S, Sato A, Takashima I, Sugiyama Y, Nishimura Y, Murata Y, Yoshino-Saito K, Isa T and Kojima T. (2013) Differential expression of secreted phosphoprotein 1 in the motor cortex among primate species and during postnatal development and functional recovery. PLoS One 8 (5): e65701
- 23) Iwata A, Murayama S, Tsuji J: Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. Hum Mol Gen (in press)
- 24) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Astuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, and Hozumi I: Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. Neurology (in press)

学会発表

平成 23 年度

- 1) Takikawa O, Niida S, Soga T: Detection of urine, blood, and brain biomarkers for Alzheimer's disease by CE-MS-based metabolomic analysis. 7th International Conference of the Metabolomics Society. Australia, June, 2011.
- 2) 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. Paris, July, 2011
- 3) 澤田和明, 石田誠: スマートバイオマイクロチップの開発. バイオ・マイクロシステム研究会, 豊橋, 2011.5.30.
- 4) 中澤寛一, 石田誠, 澤田和明: イオン・蛍光マルチモーダルイメージセンサ. 2011 年秋季第 72 回応用物理学会学術講演会, 山形, 2011.8.29-9.2.
- 5) 滝川修: 反応性アストロサイトによる A β 産生-アルツハイマー病のアミロイド代謝異常に関する新知見. 日本基礎老化学会第 34 回大会, 東京, 2011. 6.15-17.
- 6) 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, 2011.8.12.
- 7) 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, 2011.10.13.
- 8) 吉池裕二, 及川尚人, 道川誠, 滝川修, 高島明彦, 柳澤勝彦: タウ関連病態に影響をおよぼす因子の解析. 第 30 回日本認知症学会・学術集会, 東京, 2011.11
- 9) Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S: CSF Biomarker Is Useful for Differential Diagnosis of Alzheimer Disease (AD) and Dementia with Lewy Bodies (DLB) - Autopsy- Confirmed Study. AAIC 2011. Paris, July, 2011, 2011.
- 10) Murayama S, Saito Y: Neuropathology of Tauopathy – Pure and Combined Form. The 7th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. Aichi, Japan, October 22, 2011.
- 11) 村山繁雄, 他 4 名: 東京都健康長寿医療センターで行われている 3 つの病理解剖由来組織バンク事業. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011.4.28-30.

平成 24 年度

- 1) 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、平成 24 年 6 月 7-8 日、徳島
- 2) 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, Vancouver, Canada, July 18, 2012.
- 3) 新飯田俊平、山本誠士、村松昌、東英梨月、本山昇、滝川修. 血中 miRNA と Endothelial Microparticles - microRNAs in the endothelial microparticles- 第4回日本 RNAi 研究会、平成 24 年 8 月 31 日、広島
 - 4) 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, September 4, 2012, Banff, Canada.
 - 5) Li X, Tanaka M, Takikawa O, Yokoyama Y. Biological Evaluation on New Inhibitors of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase. The Ninth China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, September 22, 2012, Guilin, China.
 - 6) Takikawa O. Organ Specificity of Tryptophan Metabolism in Humans. 第13回国際トリプトファン研究会サテライトシンポジウム, November 5, 2012, Brisbane, Australia.
 - 7) Okuno A, Yoshimi T, Okada K, Mikawa R, Takayanagi A, Takikawa O. Pathogenic role of IDO in Alzheimer's disease: Astrocytes but not neurons are responsible for the increase of amyloid β peptide induced by neurotoxin quinolinic acid.
 - 8) 第13回国際トリプトファン研究会, November 7, 2012, Sydney, Australia.
 - 9) 李シン(昕)、田中実、滝川修、横山祐作. 新規 IDO 阻害剤の活性評価 第40回構造活性相関シンポジウム、平成 24 年 11 月 29 日-11 月 30 日、岡崎
 - 10) 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、平成 24 年 12 月 15 日、福岡
 - 11) 吉見立也、奥野海良人、岡田健、三河隆太、高柳垂紀子、滝川修. 反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド産生機構. 第85回日本生化学会大会、平成 24 年 12 月 15 日、福岡

平成 25 年度

- 1) 澤田和明, “異分野融合により生まれたバイオイメージセンサの新潮流”, 豊橋技術科学大学シンポジウム『未来への挑戦』～グローバル時代における人材育成と価値を創造する研究大学～, 灘尾ホール, 東京, 2014.3.10
- 2) 澤田和明, “LSI トップダウンプロセスとバイオセンサ技術の融合が目指すマルチモーダルセンシングデバイス”, フレキシブル医療 IT 研究会, 一般財団法人総合研究奨励会, 東京大学, 2014.3.17
- 3) 澤田和明, “バイオイメージングセンサ最新動向★徹底解説～LSI 技術との融合で新たな産業イノベーションに～”, Electronic Journal 第2164回 Technical Seminar, 電子ジャーナル, 連合会館, 東京, 2014.3.28
- 4) Sawada K, “Developments of Non Label Chemical Image Sensor For Innovative Study of Biochemical Field”, The Irago Conference2013, Tahara, Aichi, Japan, 2013.10.24
- 5) Sawada K, “Development about MEMS based bio sensor (such as CMOS image sensor based of pH sensor and DNA sensor)”, The 8th International Conference on Robotics, Vision, Signal Processing and Power Applications (ROVISP 2013), Penang, Malaysia, 2013.11.8-10
- 6) 服部敏明, 櫻井孝司, 加藤亮, 平田幸夫, 澤田和明, “安全安心な細胞・組織の動態観察法として可塑化 PVC 膜 CCD 型イオンイメージセンサの開発”, 日本分析化学会 Separation Sciences2013, G10, 東京都産業技術センター (東京), 2013.8.2
- 7) 服部 敏明, 四家 威呂, 渡辺 翔太, 加藤 亮, 澤田和明, “CCD 型イオンイメージセンサの電位時間特性の評価”, 日本分析化学会第 62 年会, I3013, 近畿大学 (大阪), 2013.9.10-12
- 8) 大竹涼太, 藤田雅彦, 二川雅登, 太齋文博, 石田 誠, 澤田和明, “マルチ ICG 計測法による累積型イオンイメージセンサの開発”, 2013 年第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-8, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
- 9) 森田 翔, 太齋文博, 石田 誠, 澤田和明, “pH・光イメージセンサの光ノイズ除去法”,

- 2013年第74回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-9, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
- 10) 岩下彰宏, 櫻井孝司, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明, “高分解能アセチルコリンイメージセンサの提案と神経細胞応答”, 2013年第74回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-10, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
 - 11) 河野顕輝, 櫻井孝司, 奥村弘一, 服部敏明, 石田 誠, 澤田和明, “カリウムイオンイメージセンサを用いた海馬スライス K+放出測定”, 2013年第74回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-11, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
 - 12) 岩下彰宏, 櫻井孝司, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明, “酵素結合微小粒子を使用したアセチルコリンイメージセンサの製作と神経機能解析応用”, 6PM1-B-1, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 仙台, 2013.11.5-7
 - 13) 西本淳平, 高橋一浩, 上村義永, 渥美和矢, 服部敏明, 二川雅登, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明, “細胞局所イオン刺激に向けたゲート付ナノイオンチャンネルデバイス”, 6PM1-B-2, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 仙台, 2013.11.5-7
 - 14) 河野顕輝, 櫻井孝司, 服部敏明, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明, “カリウムイオンイメージセンサによる神経機能解析への応用”, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 7PM1-A-3, 仙台, 2013.11.5-7
 - 15) 坂雄介, 河野顕輝, 高橋一浩, 堀尾智子, 奥村弘一, 櫻井孝司, 服部敏明, 石田誠, 澤田和明, “PVC 感応膜の2層固定化法を用いた複数イオン種を同時検出可能なイオンイメージセンサの検討”, 17a-E14-4 第61回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川, 2014.3.17
 - 16) 河野顕輝, 櫻井孝司, 服部敏明, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明, “カリウムイオンイメージセンサによる海馬スライス薬理効果解析”, 17p-E14-1, 第61回応用物理学会春季学術講演会, 神奈川, 2014.3.17
 - 17) 澤田和明, 櫻井孝司, 二川雅登, 服部敏明, 高橋一浩 (豊橋技術科学大学), “バイオ科学と集積回路技術の融合によるスマートバイオセンサ”, 3-S28-2, 平成26年電気学会全国大会, 愛媛, 2014.3.18
 - 18) Sakurai M, Sawada K, “2D-realtime Analysis of Neuro-functions and Degenerations by an Ion Image Sensor-based Chemical Microscopy“, International Conference on Electronics Packaging (ICEP2013), FB3-5, Osaka, Japan, 2013.4.10-12
 - 19) Sakurai T, Iwashita A, Okumura K, Ishida M, Sawada K, “ACETYLCHOLINE DYNAMICS IN CORTICAL NETWORKS BY AN ION IMAGE SENSOR WITH NEUROTRANSMITTER-SENSITIVE MAGNETIC”, The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), T1B.006 pp.760-763, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
 - 20) Nakazawa H, Yamasaki K, Toyofuku T, Akita I, Ishida M, Sawada K. “Proposal of a High Accuracy Filter-Less Fluorescence Detector for Bio-Applications”, The 10th Conference on Lasers and Electro-Optics Pasific Rim, and The 18th OptoElectronics and Communications Conference / Photonics in Swiching2013(CLEO-PR & OECC/PS2013), Kyoto, Japan, 2013.6.30-7.4
 - 21) Sawada K “Photo and Ph Fused Image Sensors”, 35th Annual International IEEE EMBS Conference Minisymposia, Osaka, Japan, 2013.7.3-7
 - 22) Sakurai S, Sawada K. “2D Real-Time Analysis of Neurotransmitter Releases by an Ion Image Sensor-based Chemical Microscopy”, International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applibations 2013 & 5th Sensing Biology Symposium(Bio4 Apps2013), O-2E-2, pp.23, Tokyo, Japan, 2013.10.30-31
 - 23) 中澤寛一, 山崎敬太, 三澤宣雄, 石田誠, 澤田和明, “SNP タイピング応用に向けたフィルタレス蛍光センサによる多色蛍光検出”, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 5PM3-PSS-083, 仙台, 2013.11.5-7
 - 24) 藤田雅彦, 大竹涼太, 二川雅登, 太齋文博, 石田誠, 澤田和明, “累積技術による 128 × 128 画素高感度電荷転送型 pH イメージセンサの実現”, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 6PM3-PSS-082, 仙台, 2013.11.5-7
 - 25) 中澤寛一, 山崎敬太, 秋田一平, 石田誠, 澤田和明, “フィルタレス蛍光センサの検出

- 精度と検出限界の向上”, 第 30 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 6PM3-PSS-084, 仙台, 2013.11.5-7
- 26) A. Kono, T. Sakurai, T. Hattori, K. Okumura, M. Ishida and K. Sawada, “REAL-TIME ANALYSIS OF GLUTAMATE REGULATED FUNCTION IN NEURONS USING LABEL-FREE POTASSIUM IMAGING SYSTEM”, The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), M3P.088 pp.361-364, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
 - 27) R. Otake, M. Futagawa, F. Dasai, D. Suzuki, M. Ishida, K. Sawada, ” PRODUCTION OF 16 K PIXEL HYDROGEN ION IMAGE SENSORS WITH 0.01pH RESOLUTION”, The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), W3P.087 pp.2153-2156, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
 - 28) N. Misawa, H. J. Lee, H. Mitsuno, R. Kanzaki, and K. Sawada, “CELL ARRAY FLUIDIC CHANNEL INTEGRATED WITH ELECTRODES FOR CELL-BASED MULTIPLE CHEMICAL SENSING”, The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), W4B.007 pp.2451-2454, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
 - 29) A. Kono, T. Sakurai, T. Hattori, O. Kumura, M. M. Ishida, and Sawada K. “2D Real-Time Analysis of Neuronal Function Studied by Novel K⁺ Imaging System”, International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2013 & 5th Sensing Biology Symposium (Bio4 Apps 2013), PS-8, pp.42, Tokyo, Japan, 2013.10.30-31
 - 30) J. Medina, H. Mogami, T. Sakurai, K. Sawada, “Characterization of an Interface Model System for Neuronal Studies on Silicon Nitride (Si₃N₄) Surface Sensors”, The 6th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, San Diego, California, America, 2013.11.6-8
 - 31) T. Sakurai, K. Sawada, Label-free Analysis of Neurotransmitter Releases by a 2D Ion Image Sensor-based Chemical Microscopy, Proc. of IGNITE Penang, Malaysia, 2013.12.5
 - 32) Hatsuta H, Takao M, Ishii K, Ishiwata K, Saito Y, Kanemaru K, Arai T, Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Murayama S: 11C-Pittsburgh compound B PET imaging and postmortem neuropathologic analysis of amyloid β accumulation. Human Amyloid Imaging, Jan 16-18 2013, Miami.
 - 33) Murayama S, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Itoh S, Nogami A, Uchino A, Saito Y,: Systemic distribution of Lewy body pathology in an aging cohort. 17th International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013
 - 34) Morimoto S, Kokubo Y, Hatsuta H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunohistochemical Study of the Cerebellum in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Parkinson-Dementia Complex (PDC) in Kii Peninsula (ALS/PDC Kii, Muro Disease) . Alzheimer’s Association International Conference. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013
 - 35) Kanemaru K, Kanemaru I, Murayama S: nCSF SAPP β , Beta-Amyloid 42, Tau and P-Tau Levels in Alzheimer’s Disease and Dementia With Lewy Bodies. Alzheimer’s Association International Conference 2013. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013
 - 36) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Koyano S, Nishizawa M, Yokoseki A, Takeda M, Yoshiyama K, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. The XXIth World Congress of Neurology, 9/21-9/26, 2013, Vienna, Austria
 - 37) Yoshiike Y. On the roles of oxidation and oxidative stress in Alzheimer’s disease and aging. 1st Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology 2013, 10月12日, 大連.

- 38) Yoshiike Y. In vitro study suggests a pathway connecting A β and tau. Society for Neuroscience 2013, 11月12日, San Diego.
- 39) 吉池裕二、Sheik Mohideen Sahabudeen. タウ発現培養細胞を用いた A β からタウにいたる経路の解析. 第32回日本認知症学会学術集会, 平成25年11月9日, 松本.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

発明者：前川京子・田島陽子・石川将己・齋藤嘉朗・奥野海良人・新飯田俊平・滝川修

発明の名称：アルツハイマー病の発症を予測する方法

出願日：平成24年7月5日

出願番号：特願2012-151620

出願人：国立医薬品食品衛生研究所長、(独)国立長寿医療研究センター

発明者：滝川修，奥野海良人，吉見立也，澤田和明，奥村弘一

発明の名称：化学・物理現象検出方法及びその装置

出願日：平成25年5月29日

出願番号：特願2013-112444

出願人：(独)国立長寿医療研究センター、豊橋技術科学大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし