

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 認知症研究開発事業  
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名 : (日本語) 食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発  
(英語) Dietary Factors for Prevention and Treatment of Dementia
- 研究開発担当者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学 (神経内科学)  
教授 山田 正仁  
(英語) Masahito Yamada, Professor, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究  
開発課題名 : (日本語) 研究の統括/ロスマリン酸の抗アルツハイマー病作用に関する臨床試験検体等の解析  
(英語) Unify the researches/ The analysis of clinical trials using *Melissa officinalis* extract which contains rosmarinic acid concerning about anti-Alzheimer's disease effect
- 研究開発代表者  
所属 役職 氏名 : (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学 (神経内科学)  
教授 山田 正仁  
(英語) Masahito Yamada, Professor, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences
- 分担研究  
開発課題名 : (日本語) 地域コホートにおける認知症発症リスクと食品摂取の関連及びロスマリン酸臨床試験の解析  
(英語) The analysis of associations between risks of dementia and dietary factors in the community-based cohort study, and the analysis of clinical trials using *Melissa officinalis* extract which contains rosmarinic acid

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学 (神経内科学)  
所属 役職 氏名 : 助教 篠原 もえ子  
(英語) Moeko Shinohara, Assistant Professor, Department of Neurology and  
Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical  
Sciences

分担研究 (日本語) A $\beta$  及び  $\alpha$  シヌクレイン試験管内凝集モデルを用いた食品関連因子の作用  
開発課題名 : 機序の解析  
(英語) The Effects of Dietary Factors on the Aggregations of A $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein

研究開発分担者 (日本語) 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門  
所属 役職 氏名 : 教授 小野 賢二郎  
(英語) Kenjiro Ono, Professor, Department of Neurology, Showa University School of  
Medicine

分担研究 (日本語) 天然フェノール化合物の A $\beta$  及び  $\alpha$  シヌクレイン凝集抑制機序に関する  
開発課題名 : 高速 AFM を用いた解析  
(英語) High-speed atomic force microscopy of natural phenolic compound effects on  
aggregation of A $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein.

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学理工研究域バイオ AFM 先端研究センター 助教 中山 隆宏  
所属 役職 氏名 : (英語) Takahiro Nakayama, Assistant Professor, Bio-AFM Frontier Research Center,  
Kanazawa University Graduate School of Science and Engineering

分担研究 (日本語) アルツハイマー病動物モデルを用いた食品関連因子の作用の解析  
開発課題名 : (英語) Evaluation of seeding activity of dietary factors on cerebral  $\beta$ -amyloidosis using  
model mice

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 講師 濱口 毅  
所属 役職 氏名 : (英語) Tsuyoshi Hamaguchi, Associate Professor, Department of Neurology, Kanazawa  
University Hospital

分担研究 (日本語) 動物及びヒトにおける天然ポリフェノールの体内動態及び実験動物を用  
開発課題名 : いた作用機序の解析  
(英語) Elucidation of bioavailability and efficacy of polyphenols occurring in food by *in vivo* study

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授 小林 彰子  
所属 役職 氏名 : (英語) Shoko Kobayashi, Associate Professor, Graduate School of Agricultural and Life  
Sciences, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 天然ポリフェノールの A $\beta$  産生・分解制御作用と抗アルツハイマー病効果を  
開発課題名 : を増強させた誘導体の開発  
(英語) Analysis of activities of natural polyphenols to modulate A $\beta$  production and  
degradation, and development of polyphenol derivatives potentiated anti-A $\beta$   
activity

研究開発分担者 (日本語) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 ゲノム創薬学研究室 教授 岩田 修永  
所属 役職 氏名 : (英語) Nobuhisa Iwata, Professor, Department of Genome-based Drug Discovery,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

## II. 成果の概要（総括研究報告）

山田正仁教授（金沢大学医薬保健研究域医学系）、篠原もえ子助教（金沢大学医薬保健研究域医学系）らのグループは、食品関連の認知症危険・防御因子および、その *ApoE*  $\epsilon$ 4 アレルとの相互作用を明らかにするため、石川県中島町で 2006 年より実施している前向き地域コホート研究データ（60 歳以上約 3000 名、調査率 90%、10 年間）を縦断的に解析し、*ApoE*  $\epsilon$ 4 陽性高齢女性では、栄養素 X の血中濃度高値は将来（平均 7.5 年後）の認知機能低下の抑制と関連することを見いだした（論文作成中）。また、軽度アルツハイマー病に対するロスマリン酸臨床試験（平成 28 年 8 月試験食品投与終了）のデータの解析のため、臨床試験データの固定化する作業を行った。

小野賢二郎教授（昭和大学医学部）らのグループは、サイズ排除クロマトグラフィーを用いて A $\beta$ 42 溶液をインジェクトし、不溶画分である成熟線維をのぞき、主にモノマーである low molecular weight peak（LMW）とプロトファイブリル（protofibrils:PF）の peak を取り出し、電子顕微鏡や電気泳動で特性を確認した。また、LMW 画分を 37°C、pH7.5 でインキュベートして、典型的な A $\beta$ 42 線維の形成を確認した。更に、チオフラビン T を用いた分光蛍光定量法を立ち上げてミリセチンの A $\beta$ 42 凝集抑制効果を確認した。

中山隆宏准教授（金沢大学理工研究域）らのグループは、高速原子間力顕微鏡を用いてアミロイド  $\beta$ 1-42 凝集反応における個別の凝集体の構造動態を天然フェノール化合物の存在下と非存在下で観察したところ、天然フェノール化合物存在下では線維伸長が抑制され、天然フェノール化合物を除去して新しい A $\beta$ 1-42 を加えると、それまで伸長を抑制されていた線維も伸長し始めることを見出した。

濱口毅講師（金沢大学附属病院）らのグループは、食品由来のペプチド Y、Z を試験管内で線維化し、その線維の Alzheimer 病（Alzheimer's disease: AD）モデルマウス脳への注入を行った。

小林彰子准教授（東京大学大学院農学生命科学研究科）らのグループは、これまでにクーロメトリック式 HPLC-ECD を用いた血漿中ロスマリン酸濃度の測定系を確立しているが、脳脊髄液およびロスマリン酸の生体内代謝物の分析にクーロメトリック式 HPLC-ECD は適さなかった。そこで、LC-MS/MS による分析系を検討し、逆相カラムを用いたアセトニトリルのグラジェント溶出で、エレクトロスプレーイオン化（ESI）法で MS スペクトルを測定した。ロスマリン酸はリテンションタイム 17~18 分間に溶出され、0.01ppm まで検出可能となった。また、AD モデルマウスに、1 年間のロスマリン酸投与を行い、行動試験ではコントロール群では認知機能が低下し、ロスマリン酸摂食群では認知機能低下が抑制された。このマウスより血漿を採取し、microRNA を抽出精製した。

岩田修永教授（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）らのグループは、A $\beta$  の代謝（産生・分解）に関わる遺伝子発現や酵素活性を制御して抗 A $\beta$  作用を示す 74 種類の天然型ポリフェノール化合物のスクリーニングを行い、9 種類のネプリライシンの活性を増強する天然ポリフェノール、6 種類の  $\alpha$  セクレターゼ活性増強と  $\beta$  セクレターゼ活性低下作用を有し抗 A $\beta$  作用を示す天然ポリフェノールを同定した。本スクリーニングにおいてポジティブな作用を示した化合物およびネガティブな作用を示した化合物を総合的に評価して、ネプリライシン活性増強および  $\alpha$  セクレターゼ活性増強及び  $\beta$  セクレターゼ活性低下作用に必須となる最小構造を決定した。

The data from community-based cohort study revealed that among high aged female with *ApoE*  $\epsilon 4$ , persons who have high concentrations of nutrient X in their blood were less cognitive decline in the future (mean of 7.5 years later).

We have been analyzing the data from clinical trials using *Melissa officinalis* extract which contains rosmarinic acid in patients with mild Alzheimer's disease (AD). We have compared the amyloid markers (amyloid PET, CSF A $\beta$ ) before and after the administration of *Melissa officinalis* extract which contains rosmarinic acid. We have been fixing clinical trials data.

We injected fresh A $\beta$ 42 solution, and collected low molecular weight peak (LMW) which was monomer mainly, and peak of protofibrils after the removal of insoluble fraction of the mature fibrils. We confirmed each specific feature by electron microscopy and electrophoresis. In addition, we confirmed the formation of typical A $\beta$ 42 fibrils after the incubation of LMW fraction at pH 7.5, 37°C. Furthermore, we set up the fluorescence spectroscopic analysis with thioflavin T, and confirmed the inhibitory effect of myricetin on A $\beta$ 42 aggregation.

Recent biochemical studies have revealed that many species of A $\beta$ 1-42 aggregates with different structures coexist in the aggregation reaction and that some of natural phenolic compounds inhibit assembly of monomeric A $\beta$ 1-42 into oligomeric states and destabilize amyloid fibril structures. However, the bulk-phase assays for the coexistence of various A $\beta$ 1-42 aggregates limit identification of drug-target steps in the reaction. Here, using the single-aggregate observation technique by high-speed atomic force microscopy, we show A $\beta$ 1-42 fibrils are hard to grow in the presence of natural phenolic compounds whereas those fibrils can elongate after removal of the polyphenols. These results suggest that those compounds can also reversibly inhibited A $\beta$ 1-42 fibril growth and that the habitual intake of natural phenolic compounds also possibly repress the growth of amyloid plaques in AD brains.

We reported that aggregates of peptide Y and Z derived from diet could promote A $\beta$  aggregation *in vitro*. To elucidate if these peptides have seeding effect of cerebral  $\beta$ -amyloidosis *in vivo*, we prepared peptide Y and Z aggregates *in vitro*, and injected them into brains of AD model mice.

We already established an analytical method of rosmarinic acid in plasma by HPLC-ECD with a coulometric detection system. However, the HPLC-ECD method was not suitable to analyze rosmarinic acid in cerebrospinal fluid and rosmarinic acid metabolizes, generated by intestinal microbiota. We tried to establish an analytical method using LC-MS/MS, and the detection limit for rosmarinic acid on this method was 0.01 ppm.

AD model mice were fed rosmarinic acid feeding (RA) for 1 year, and control feeding group was shown by behavioral tests to have decreased cognitive function; however, RA treatment suppressed this decrease in cognitive function. Plasma was collected from these mice, and micro-RNA was isolated and purified from them.

We screened natural polyphenols modulating activities and/or gene expression of neprilysin,  $\alpha$ -secretase and  $\beta$ -secretase, which are involved in brain A $\beta$  metabolism, using a natural product library and a cell culture system, and found that nine polyphenols up-regulating neprilysin via gene expression, and six compounds upregulation of  $\alpha$ -secretase and downregulation of  $\beta$ -secretaset. Finally, we determined minimal structures of natural polyphenols to upregulate neprilysina and  $\alpha$ -secretase or downregulate  $\beta$ -secretase by evaluating their positive and negative effects inclusively.

### Ⅲ. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 11 件、国際誌 8 件)

1. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K.  $\alpha$ -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* 2016, 36:262-269
2. Umeda T, Ono K, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid  $\beta$  and tau oligomers. *Brain* 2016, 139:1568-1586
3. Watanabe-Nakayama T\*, Ono K\*, Itami M, Takahashi R, Teplow DB, Yamada M. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid  $\beta_{1-42}$  aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016, 113:5835-5840 \*equally contributed
4. Watanabe-Nakayama T, Itami M, Kodera N, Ando T, Konno H. High-speed atomic force microscopy reveals strongly polarized movement of clostridial collagenase along collagen fibrils. *Sci Rep* 2016, 6:28975
5. Nakamura K, Hamaguchi T, Sakai K, Noto D, Ono K, Hayashi Y, Nishino I, Yamada M. Granuloma formation in a patient with GNE myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord* 2017, 27:183-184
6. Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017, 55:905-913
7. Ibrahim HF, Yanagisawa D, Durani LW, Hamezah HS, Damanhuri HA, Wan Ngah WZ, Tsuji M, Kiuchi Y, Ono K, Tppiyama I. Tocotrienol-rich fraction modulates amyloid pathology and improves cognitive function in A $\beta$ PP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis* 2017, 55:597-612
8. McKeith I, Boeve B, Dickson D, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard C, Bayston A, Beach T, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda J, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman T, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Graff-Radford N, Goldman J, Gomperts S, Honing L, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee V, Leverenz J, Lippa C, Lewis S, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine T, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien J, Orimo S, MD; Postuma R, Ramaswamy S, Ross O, Salmon D, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo J, Trojanowski J, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Recommendations for the diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth report of the DLB consortium. *Neurology* (In Press)
9. 石垣征一郎, 小野賢二郎. 高齢者てんかんと認知症の関連. *認知症の最新医療* 2016, 6:189-190
10. 小野賢二郎, 山田正仁. パーキンソン病の認知障害のバイオマーカー. *Dementia Japan* 2016, 30:23-28
11. 金野竜太, 小野賢二郎. fMRI からみた統辞処理の神経機構. *高次脳機能研究* 2016, 36: 255-62
12. 石垣征一郎, 小野賢二郎. アルツハイマー型認知症および認知症の疫学研究. *Pharma Medica* 2016, 34:9-12
13. 高橋良一, 小野賢二郎, 山田正仁.  $\alpha$ -シヌクレイン凝集とレビー小体型認知症の根本治療薬開発. *認知症の最新医療* 2016, 6:128-33.

14. 村上秀友, 小野賢二郎, 河村 満. Parkinson 病および関連疾患の治療の進歩. *神経治療学* 2016, 4:518-21
15. 村上秀友, 小野賢二郎. 抗パーキンソン病薬・抗てんかん薬によって誘発される認知症・認知障害. *医薬ジャーナル* 2016, 52:2489-2491
16. 小野賢二郎, 山田正仁. Aβ 凝集に焦点をあてたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発. *老年期認知症研究会誌* 2016, 21:20-22.
17. 小野賢二郎. オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発. *神経化学* 2016, 55:42-51
18. 村上秀友, 小野賢二郎. MELAS による脳卒中様発作. *Brain and Nerve* 2017, 69:111-17.
19. 小林彰子, 篠原もえ子, 山田正仁. 脳機能を活性化する機能性食品素材と商品化への展望. *生物工学会誌*, 印刷中

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Natural phenolic compounds as therapeutic and preventive agents for Alzheimer's disease. (口頭) Yamada M. Seminar in Neurosciences, UCSD, 2016/4/4 (国外)
2. Disease-modifying therapy through enhancement of neuronal Aβ-degrading enzyme neprilysin activity for Alzheimer's disease. (ポスター) Iwata N, Hori Y, Watanabe K, Kinoshita M, Kawano Y, Hatta D, Honda M, Asai M, Shirotani K, Ohyama K, Kuroda N, Tanaka T. The 30th International College of Neuropsychopharmacology World Congress, 2016/7/5(国外)
3. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial Aβ deposition via cadaveric dura mater grafting. (口頭) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. 5th International CAA Conference, 2016/9/8/10 (国外)
4. Exogenous amyloidogenic proteins function as seeds in Aβ aggregation. (口頭) Ono K, Takahashi R, Ikeda T, Mizuguchi M, Hamaguchi T, Yamada M, *Neuroscience* 2016, 2016/11/12-16(国外)
5. 123I-Ioflupane SPECT predicts the efficacy of selegiline monotherapy for motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease. (ポスター) Murakami H, Ishigaki S, Katoh H, Ono K. *Neuroscience* 2016, 2016/11/12-16(国外)
6. Nano-space video imaging reveals structural dynamics of fibrous protein assembly and relevant enzymes. (口頭) Watanabe-Nakayama T, Kodera N, Konno H, Ono K, David B. Teplow, Yamada M, Ando T. Biophysical Society/61<sup>st</sup> Annual Meeting, 2017/2/15(国外)
7. 脂溶性カテキン誘導体によるネプリライシン活性増強メカニズムの解析. (口頭) 河野佑紀, 本多美佳子, 堀 祐真, 八田大典, 渡辺かおり, 木下ももか, 浅井 将, 城谷圭朗, 大山 要, 黒田直敬, 田中 隆, 岩田修永. 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 2016/5/14 (国内)
8. 脂溶性カテキン誘導体による脳内ネプリライシン活性増強作用の *in vivo* 解析. (口頭) 堀 祐真, 渡辺かおり, 木下ももか, 河野佑紀, 八田大典, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆, 岩田修永. 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 2016/5/14 (国内)

9. アルツハイマー病類似の非アルツハイマー型認知症. (口頭) 山田正仁. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
10. 石川県七尾市における認知症早期発見・予防プロジェクト. (口頭) 山田正仁, 篠原もえ子, 岩佐和夫. なかじまプロジェクト: 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
11. フェノール化合物に焦点をあてたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発. (口頭) 小野賢二郎, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
12. オリゴマーの実体とは何か? (口頭) 小野賢二郎. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
13. 医療行為によって脳 beta アミロイドシスが伝播する可能性について. (口頭) 濱口 毅, 山田正仁. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
14. Exogenous amyloid proteins function as seeds in amyloid  $\beta$ -protein aggregation. (ポスター) 小野賢二郎, 高橋良一, 池田篤平, 水口峰之, 濱口 毅, 山田正仁. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
15. アルツハイマー型認知症の診断と治療. (口頭) 小野賢二郎, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
16. アルツハイマー病における CAA 関連微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連. (ポスター) 篠原もえ子, 小松潤史, 佐村木美晴, 松成一朗, 池田篤平, 坂井健二, 濱口 毅, 小野賢二郎, 山田正仁. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21 (国内)
17. アミロイド線維の多型形成における構造動態のナノスペースビデオイメージング. (口頭) 中山隆, 小野賢二郎, Teplov DB, 山田正仁. 日本顕微鏡学会第 72 回学術講演会, 仙台, 2016/6/14, 国内
18. コラーゲン線維分解におけるコラゲナーゼの動態のナノスペースビデオイメージング. (口頭) 中山隆宏, 古寺哲幸, 紺野宏記, 安藤敏夫. 日本顕微鏡学会第 72 回学術講演会, 2016/6/14 (国内)
19. 食品関連因子による認知症予防・治療法の開発. (口頭) 山田正仁, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 濱口 毅. 第 58 回日本老年医学会学術集会, 2016/6/8-10 (国内)
20. アルツハイマー病と誤りやすい非アルツハイマー型変性認知症. (口頭) 山田正仁. 第 31 回日本老年精神医学会, 2016/6/23-24 (国内)
21. オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発. (口頭) 小野賢二郎, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/7/20-21 (国内)
22. A $\beta$  凝集に焦点をあてたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発. (口頭) 小野賢二郎, 第 30 回老年期認知症研究会, 2016/7/30 (国内)
23. ポリフェノールのアルツハイマー病遅延効果. (口頭) 小林彰子, 濱口 毅, 篠原もえ子, 山田正仁. 第 10 回日本ポリフェノール学会学術集会, 2016/8/4 (国内)
24. 天然ポリフェノール化合物による  $\alpha$  セクレターゼおよび  $\beta$  セクレターゼ活性調節作用の解析. (ポスター) 木下ももか, 福田純也, 渡辺かおり, 堀 祐真, 八田大典, 河野佑紀, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆, 岩田修永. 第 21 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 2016/8/5 (国内)
25. オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー型認知症治療薬の研究. (口頭) 小野賢二郎, 第 7 回日本脳血管・認知症学会学術大会, 2016/8/6 (国内)
26. アルツハイマー病における微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連. (ポスター) 篠原もえ子, 小松潤史, 佐村木美晴, 松成一朗, 池田篤平, 坂井健二, 濱口 毅, 小野賢二郎, 山田正仁. 第 7 回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2016), 2016/8/6 (国内)



27. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳糖代謝・灰白質容量との関係。(ポスター) 佐村木美晴, 松成一朗, 吉田光宏, 島 啓介, 篠原もえ子, 濱口 毅, 小野賢二郎, 山田正仁. 第 7 回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2016) , 2016/8/6 (国内)
28. オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発。(口頭) 小野賢二郎. 第 59 回日本神経化学学会大会・第 38 回日本生物学的精神医学会合同年会, 2016/9/8-10 (国内)
29. A $\beta$  の産生阻害と分解促進を作用点とする薬剤の開発。(口頭) 岩田修永, 堀 祐真, 木下ももか, 渡辺かおり, 八田大典, 河野佑紀, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会, 2016/8/19 (国内)
30. A $\beta$  凝集過程と阻害薬開発。(口頭) 小野賢二郎. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 2016/8/19 (国内)
31. ヒトにおけるアミロイドーシスの伝播。(口頭) 濱口 毅, 山田正仁. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 2016/8/19 (国内)
32. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳糖代謝・灰白質容量との関係。(ポスター) 佐村木美晴, 松成一朗, 吉田光宏, 島 啓介, 篠原もえ子, 濱口 毅, 小野賢二郎, 山田正仁. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 2016/8/19 (国内)
33. アルツハイマー病における脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血と脳脊髄液バイオマーカーとの関連。(ポスター) 篠原もえ子, 小松潤史, 佐村木美晴, 松成一朗, 池田篤平, 坂井健二, 濱口 毅, 小野賢二郎, 山田正仁. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 2016/8/19 (国内)
34. 外因性アミロイド蛋白のアミロイド B 蛋白凝集へのクロス・シーディング効果。(ポスター) 小野賢二郎, 高橋良一, 池田篤平, 水口峰之, 濱口 毅, 山田正仁. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 2016/8/19 (国内)
35. アルツハイマー病の創薬研究の新機軸。(口頭) 岩田修永. 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016/8/26 (国内)
36. 線維形成タンパク質構造動態の高速原子間力顕微鏡観察。(ポスター) 中山隆宏, 古寺哲幸, 紺野宏記, 小野賢二郎, Teplow DB, 山田正仁, 安藤敏夫. 第 4 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム, 2016/9/6 (国内)
37. 進行性非流暢性/失文法性失語の脳血流部位に関する研究。(口頭) 金野竜太, 黒川信二, 大湾喜行, 二村明憲, 四郎丸あずさ, 笠井英世, 黒田岳志, 矢野怜, 石垣征一郎, 村上秀友, 小野賢二郎, 第 21 回日本神経精神医学会, 2016/9/17-18 (国内)
38. カテキンによる B セクレターゼ活性調節作用のメカニズムの解析。(口頭およびポスター) 河野佑紀, 本多美佳子, 藤本康平, 堀 祐真, 八田大典, 渡辺かおり, 木下ももか, 浅井 将, 城谷圭朗, 大山 要, 黒田直敬, 田中 隆, 岩田修永, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27 (国内)
39. A $\beta$  分解酵素ネプリライシン活性増強化合物の *in vivo* 評価。(口頭およびポスター) 堀 祐真, 渡辺かおり, 木下ももか, 河野佑紀, 八田大典, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆, 岩田修永. 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27 (国内)
40. 新規天然ポリフェノールによる  $\alpha$  セクレターゼ増強および B セクレターゼ活性抑制作用について。(ポスター) 木下ももか, 福田純也, 渡辺かおり, 堀 祐真, 八田大典, 河野佑紀, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆, 岩田修永. 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27 (国内)
41. アルツハイマー型変性認知症: レビー小体型認知症と神経原線維変化型老年期認知症を中心に。(口頭) 山田正仁. 第 29 回 21 世紀カンファレンス 認知症画像診断の最前線, 2016/10/1 (国内)

42. アルツハイマー型認知症の診断と治療. (口頭) 小野賢二郎. 第 146 回日本神経学会東海北陸地方会, 2016/10/20-21 (国内)
43. オリゴマオパチーとしてのアルツハイマー病. (口頭) 小野賢二郎. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2016/10/21-22 (国内)
44. 孤発性アルツハイマー病アミロイド蓄積の原因に則した治療薬と診断用バイオマーカーの開発. (口頭) 岩田修永. 第 18 回感情・行動・認知(ABC)研究会, 2016/10/22 (国内)
45. アルツハイマー型認知症の診断と治療. (口頭) 小野賢二郎. 第 55 回全国自治体病院学会, 2016/10/29 (国内)
46. 認知症診療における画像診断の役割—最近の知見—. (口頭) 山田正仁. 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/3-5 (国内)
47. Parkinson 病初発例の運動症状に対するドパミン作動薬の効果と DAT スキャン所見との関連. (ポスター) 村上秀友, 石垣征一郎, 加藤大貴, 小野賢二郎. 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/3-5 (国内)
48. 非薬物学的アプローチからアルツハイマー型認知症を考える. (口頭) 小野賢二郎. 第 11 回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会, 2016/11/3-5 (国内)
49. DLB の画像所見について—特に MIBG 心筋シンチ. (口頭) 山田正仁. 第 10 回レビー小体型認知症研究会, 2016/11/5 (国内)
50. 石川県七尾市中島町における認知症疫学研究と予防法開発. (口頭) 山田正仁. 第 32 回日本末病システム学会学術総会, 2016/11/5-6 (国内)
51. プリオン病とアルツハイマー病: 病因タンパク質の凝集と伝播. (口頭) 山田正仁. 第 2 回 Nagoya Neurology Forum, 2016/11/8 (国内)
52. 認知症地域コホート研究を起点とする予防・治療法の開発. (口頭) 山田正仁. 第 9 回宮城認知症地域医療研究会, 2016/11/25 (国内)
53. アルツハイマー病 Update : 非アルツハイマー型認知症との鑑別と治療・予防法の開発. (口頭) 山田正仁. 第 21 回中部老年期認知症研究会, 2016/11/26 (国内)
54. 高速原子間力顕微鏡を用いたアミロイドタンパク構造動態のナノスペースビデオイメージング "High-speed atomic force microscopy directly visualizes amyloidogenic protein structural dynamics". (口頭およびポスター) Watanabe-Nakayama T, Ono K, David B. Teplow, Yamada M. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30 (口頭) , 2016/12/1 (ポスター) (国内)
55. PART : 加齢に伴う少量の神経原性変化~神経原線維変化型老年期認知症を含む病理用語. (口頭) 山田正仁. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016.12.1-3 (国内)
56. 軽度認知障害の背景疾患と進行. (口頭) 山田正仁. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1-3 (国内)
57. 早期凝集体に焦点を当てたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発. (口頭) 小野賢二郎. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1-3 (国内)
58. アルツハイマー病におけるアミロイドアンギオパチー関連微小出血と CSF マーカーの関連. (ポスター) 篠原もえ子, 小松潤史, 佐村木美晴, 松成一朗, 池田篤平, 坂井健二, 濱口 毅, 小野賢二郎, 山田正仁. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1-3 (国内)
59. 高速原子力間顕微鏡を用いた Aβ42 凝集過程の観察. (ポスター) 小野賢二郎, 中山隆宏, 伊丹将大, 高橋良一, David Teplow, 山田正仁. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1-3 (国内)
60. 主観的認知機能障害と身体的健康状態の関連. (ポスター) 阿部智絵美, 篠原もえ子, 堂本千晶, 池田芳久, 岩佐和夫, 駒井清暢, 山田正仁. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1-3 (国内)

61. Aβ 分解酵素ネプリライシン活性増強化合物の *in vivo* 評価. (ポスター) 堀 祐真, 渡辺かおり, 木下ももか, 河野佑紀, 八田大典, 浅井 将, 城谷圭朗, 田中 隆, 岩田修永, 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/1-3 (国内)
62. ロスマリン酸による脳内モノアミン変動の解析. (口頭) 長谷知輝, 山下 玲, 宍戸 駿, 豊田集, 浜口 毅, 篠原もえ子, 山田正仁, 阿部啓子, 小林彰子. 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017/3/18 (国内)
63. 認知機能低下を軽減するロスマリン酸の効果. (口頭) 山下 玲, 長谷知輝, 浜口 毅, 篠原もえ子, 山田正仁, 阿部啓子, 小林彰子. 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017/3/18 (国内)

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 認知症を正しく理解しよう. 篠原もえ子, 総合健康推進財団, 金沢, 2016/10/1 (国内)
2. 食事と認知症. 山田正仁, 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学 (神経内科学) (主催) 七尾市 (共催): なかじまプロジェクト市民公開講座, 七尾, 2017/3/20 (国内)
3. 認知症をちゃんと理解していますか? 山田正仁, 第 81 回日本循環器学会学術集会 市民公開講座, 金沢, 2017/3/20 (国内)

### (4) 特許出願

なし