



北海道大学

## 認知症先進予防・解析学 分野

(ジャパン・メディカル・リーフ株式会社 北海道大学寄附講座)

### 公開シンポジウム

「神経機能の理解に基づく神経変性疾患・認知症  
の発症機構解明、早期診断法開発、新規治療法  
の実用化」

世話人：鈴木利治(認知症先進予防・解析学)

北海道大学 名誉教授

北海道大学大学院薬学研究院 特任教授

東京都立大学 客員教授

日本認知症学会 名誉会員

日時 2023年9月12日 13:30～17:30

場所 北海道大学学術交流会館1階小講堂



# ご挨拶

本シンポジウムは、2021年4月に北海道大学大学院薬学研究院にジャパン・メディカル・リーフ(JML)株式会社(有岡和彦 社長)のご寄附により設置された寄附講座「認知症先進予防・解析学」分野が主催する公開のシンポジウムです。本来、寄附講座設置の一事業として、社会へ研究成果を還元する目的で、設置年度にシンポジウムを開催する予定でありました。しかしながら、ご存じのようにCOVID-19によるパンデミック感染蔓延状態(いわゆるコロナ禍)の状況下で開催を見送ってきました。今年度に入り感染の収束傾向が明らかになり、大学の講義も対面講義が復活し、国際的な学会活動も再開されるようになり、シンポジウムを開催できるようになりました。北大における寄附講座設置は、私にとっては2度目(1度目は2007年にIBL(株)寄附講座「神経病理・病態生化学」分野を2012年まで設置)であります。

前回の寄附講座では、日本のアルツハイマー病研究を牽引していた井原康夫 東京大学医学部神経病理学教授に客員教授として着任頂きました、当時東大の講師であった森島真帆 先生に特任准教授として北大へ着任して頂き、私の主催していた「神経科学」研究室と共に、アルツハイマー病発症機構の先端研究に取り組みました。本年6月に亡くなられた井原康夫先生の葬儀で、先生にお別れをさせていただくと同時に、井原先生が日本のアルツハイマー研究のために育成に情熱を注がれた国内の多くの認知症研究者とお話しする機会を持ち、遅ればせながら寄附講座のシンポジウムを開催しようと決心しました。

今回の寄附講座は、画期的で簡便な指頭採血機器「キャピラリーカップ」を開発し、疾患の早期発見と早期治療に熱意を持って貢献するジャパン・メディカル・リーフ社のご厚意の寄附により設置され、アルツハイマー病の早期発見とこれまでの研究成果を実用化するため画期的な治療法の開発を目指しています。「神経科学」研究室の教授を定年退職した鈴木が特任教授として「認知症先進予防・解析学」分野の特任教授に着任しました。

もとより、井原先生が主催した寄附講座のような優れた学術的な貢献は難しいとは思いますが、今回のシンポジウムの世話人として、関連分野で一流の研究を実行し、第一線で活躍されている「脂の乗り切った」先生方のお話を伺う機会を設けさせていただきました。講演をお願いした先生方には、「好きなようにお話しください」とお願いし、学会の講演のような「講演要旨」はあえて作成いたしませんでした。専門外の方には、「脳や病気の研究って、いろいろあるんだ」と感じ取っていただきたく思っています。

講演要旨は作成しておりませんが、演者の（私の勝手な）紹介を掲載させて頂きました。出入り自由の公開シンポジウムをお楽しみ頂ければ幸いです。

***The end of Alzheimer's disease starts with us! Cheers!***

## シンポジウム世話人

認知症先進予防・解析学 特任教授 鈴木利治



前特任助教 蘇武佑里子  
(現 同志社大学脳科学専攻)

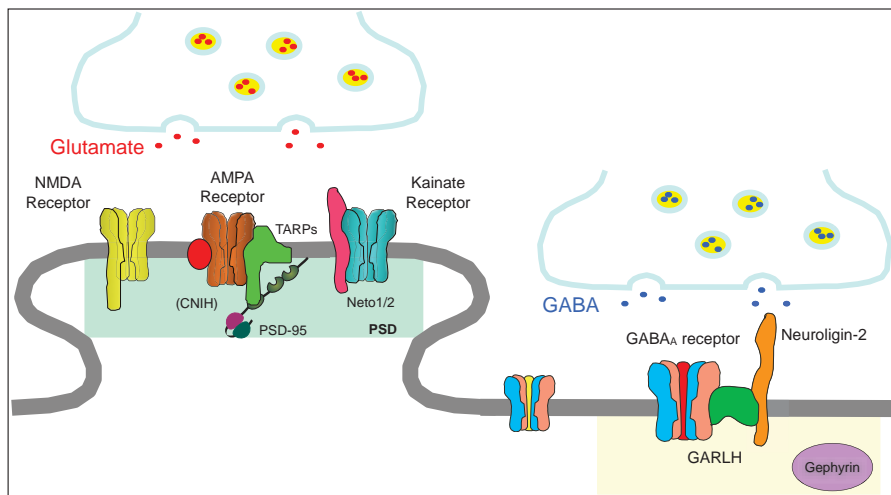
# 演者紹介

富田 進 博士  
(Susumu Tomita, Ph. D.)



**Professor** of Cellular and Molecular  
Physiology and Neuroscience,  
Yale University, School of Medicine,  
USA

脳高次機能は、脳内の無数の神経が機能的に結合して形成される神経回路によって担われている。脳における神経細胞内の伝達は、主にイオンチャネルによる膜電位の変化をシグナルとして用いる。また、神経細胞間の速い伝達は主に神経間接合部位であるシナプスで行われ、一方の神経から放出された神経伝達物質が他方の神経上のイオンチャネル型神経伝達物質受容体に結合しシナプス後膜電位を変化させることによって行われる。この伝達において、どれだけのイオンチャネル型神経伝達物質受容体が局在し、それぞれのチャネルがどれだけの活性を示すかによって、シナプス後膜電位変化の効率すなわち神経細胞間伝達の効率は決定される。そして、この効率の変化が神経回路の変化を誘引し、記憶や学習のような脳可塑性を担う。我々のグループは、神経伝達物質受容体の複合体構成分子の同定、イオンチャネル型神経伝達物質受容体の局在、活性の調節機構およびその動的変化の分子機構の解明を目指している。



# 演者紹介

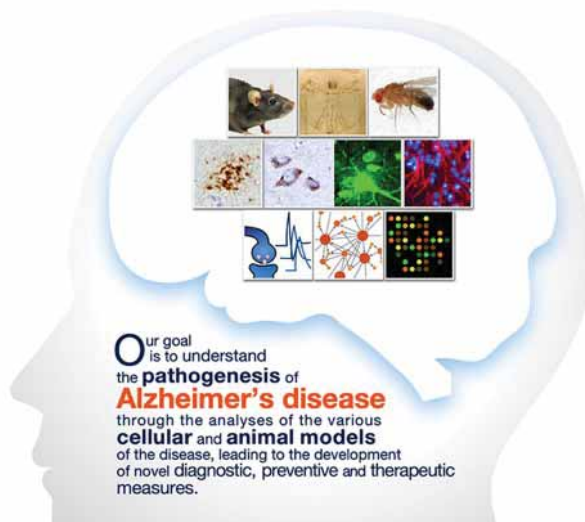
飯島 浩一 博士  
(Koichi M. Iijima, Ph. D.)



国立長寿医療研究センター 研究所  
認知症先進医療開発センター  
神経遺伝学研究部 部長  
名古屋市立大学大学院薬学研究科 客員教授

私たちの研究部では、健康長寿社会を実現するために、アルツハイマー病の治療法開発に取り組んでいます。これまでに、アルツハイマー病患者の臨床・ゲノム・脳病理・遺伝子発現情報の統合解析と、ヒト脳組織やモデル動物を用いた実験検証から、アルツハイマー病の発症前から初期の脳病態を「遺伝子ネットワークの変化」としてとらえることに成功しました。

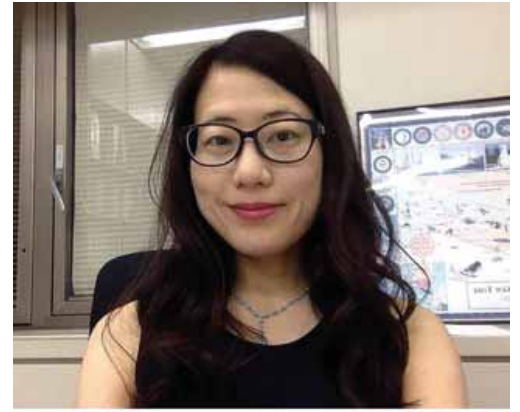
この情報を利用して、アルツハイマー病の発症メカニズムの解明と、病気の発症や進行を遅らせるための治療標的の同定を進めています。





# 演者紹介

安藤 香奈絵 博士  
(Kanae Ando, Ph. D.)



東京都立大学

神経分子機能研究室 准教授 (Lab. Head)

1. アルツハイマー病など加齢依存性神経変性疾患の発症メカニズム
2. 脳老化と疾患におけるミトコンドリアの役割
3. 摂食と細胞内エネルギー代謝に注目した脳アンチエイジング

モデル動物を用いたアルツハイマー病の発症機構解明と予防

アルツハイマー病など加齢に伴う疾患の発症には、多くの環境・遺伝要因が関わり、何がどのように発症に関わるかを知るのは難しい。それを実験的に調べるには、シンプルかつ遺伝学的に確立されたモデル系が必須である。ショウジョウバエは、飼育のコストもスペースも少なく、早く結果が得られる上に、さまざまな遺伝学的ツールが確立された優れた遺伝学的モデルである。しかし、ショウジョウバエが本当にアルツハイマー病のような複雑なヒトの脳の病気を治すことに役に立つのか？ その答えは『Yes!』である。本日はショウジョウバエモデルを用いたアルツハイマー病研究について、最新の成果を紹介したい。

脳の老化と  
アルツハイマー病を  
分子レベルで理解する

キーワード

食事  
エネルギー代謝  
ミトコンドリア  
シグナリング  
細胞骨格  
タンパク質恒常性



# 演者紹介

李 東錫 博士

(Dong-Seok Lee, Ph. D.)

Professor of Molecular Neurobiology,  
School of life Sciences & Biotechnology,  
Kyungpook National University,  
Republic of Korea



## The Function of Peroxiredoxin II in Neuron

The brain consumes a large amount of oxygen for proper functioning, and can be considered as the factory of reactive oxygen species (ROS) as well as the hotspot of neurodegeneration. An increasing evidence indicates a link between oxidative stress and neurodegenerative diseases which are characterized by progressive degeneration and death of neurons leading to cognitive dysfunction. Oxidative stress is induced by an imbalanced redox states, involving either excessive generation of ROS or dysfunction of the antioxidant system. It is well known that Peroxiredoxins one of antioxidant enzymes seem to be important in antioxidant metabolism. However, little is known regarding the involvement of Peroxiredoxins in the underlying mechanism for Neuronal cells.

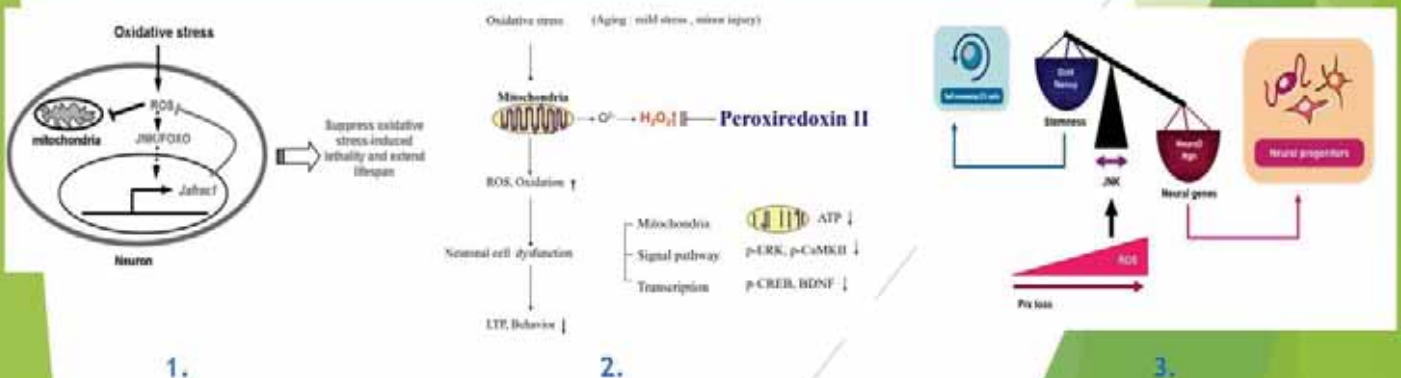
In this study, first of all, we identified Jafrac1, a Drosophila homolog of human Peroxiredoxin II (hPrxII) in neurons that enhances stress resistance and extends life span in Drosophila. In Prx II<sup>-/-</sup> mice, age-dependent mitochondrial ROS generation and long-term potentiation decline were more prominent in hippocampal neurons than in wild-type mice. Additionally, Prx II<sup>-/-</sup> mice failed to activate synaptic plasticity-related cellular signaling pathways involving CREB, CaMKII, and ERK, or to maintain functional integrity of their mitochondria. And then, interestingly, during neurogenesis, Prx II have a unique function in regulating neural differentiation of Embryonic Stem Cell (ESC). In Prx II<sup>-/-</sup> ESCs, null Prx mutations cause ROS levels to rise in differentiating, resulting in rapid loss of stemness and accelerated neural differentiation.

We will discuss the function of Peroxiredoxin II to help maintain hippocampal synaptic plasticity against age-related oxidative damage and regulate neural differentiation of ESC through involvement of antioxidant enzymes during neurogenesis.

**1. JNK/FOXO-mediated neuronal expression of fly homologue of peroxiredoxin II reduces oxidative stress and extends life span.** **J Biol Chem.** Lee KS, Iijima-Ando K, Iijima K, Lee WJ, Lee JH, Yu K, Lee DS.

**2. Peroxiredoxin II preserves cognitive function against age-linked hippocampal oxidative damage.** **Neurobiol Aging.** Kim SU, Jin MH, Kim YS, Lee SH, Cho YS, Lee DS.

**3. Dominant role of peroxiredoxin II/JNK axis in stemness regulation during neurogenesis from embryonic stem cells.** **Stem Cells.** Kim SU, Park YH, Kim JM, Chae JI, Hong S, Sik Choi S, Lee DS.





# 演者紹介

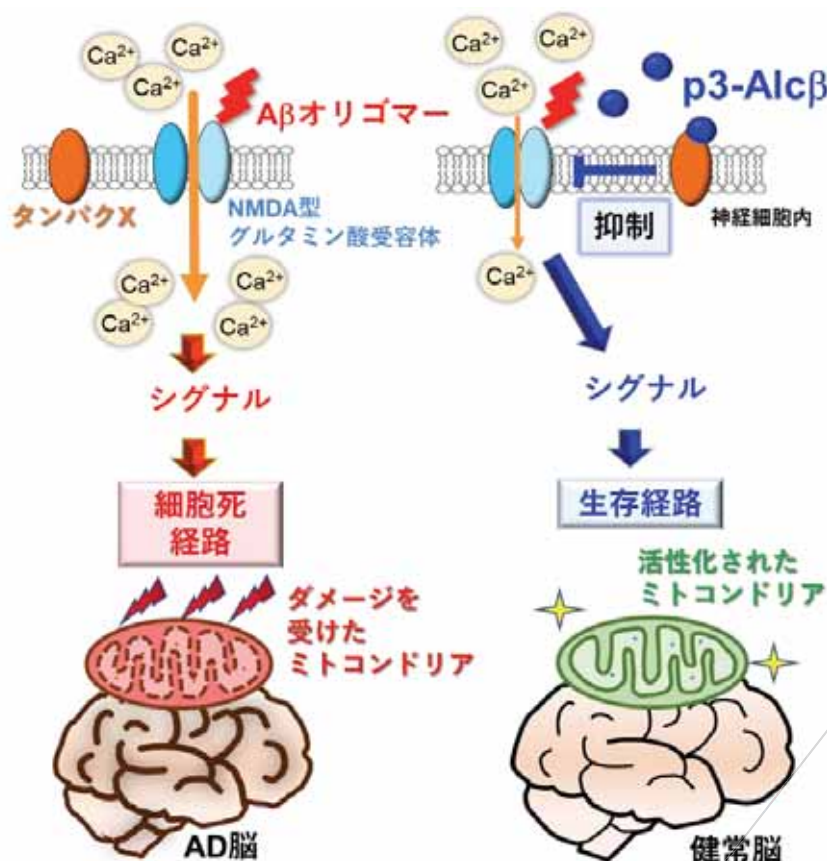
羽田 沙緒里 博士  
(Saori Hata, Ph. D.)

産業技術総合研究所  
生物プロセス研究部門 主任研究員  
北海道大学客員准教授



脳内で分泌されるペプチドの「p3-Alc $\beta$ 」は、神経細胞中のミトコンドリアを活性化することにより、アルツハイマー病の原因因子であるアミロイド $\beta$ が引き起こす神経毒性を抑制します。

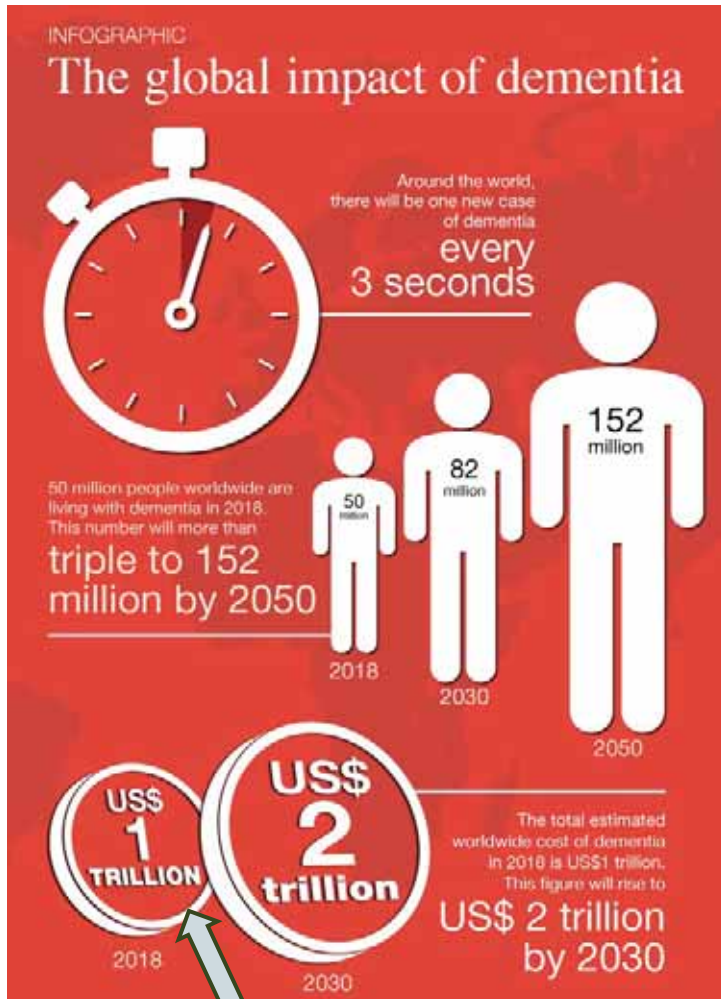
末梢投与されたp3-Alc $\beta$ は、アルツハイマー病のマウスモデルの脳に達し、アルツハイマー病によって活性が低下した神経のミトコンドリアを活性化させます。本研究は、有効で安価なアルツハイマー病治療薬の開発につながることで期待され、経皮投与の製剤化に成功し、臨床試験へ向けて準備を進めています。







# -認知症豆知識-



←世界で 5000万人の認知症患者  
がいます  
(World AD Report 2018) !!

日本では、2012年の調査で  
65歳以上の高齢者3079万人、  
うち認知症患者462万人、  
予備群400万人  
(4人に1人は認知症+予備群)

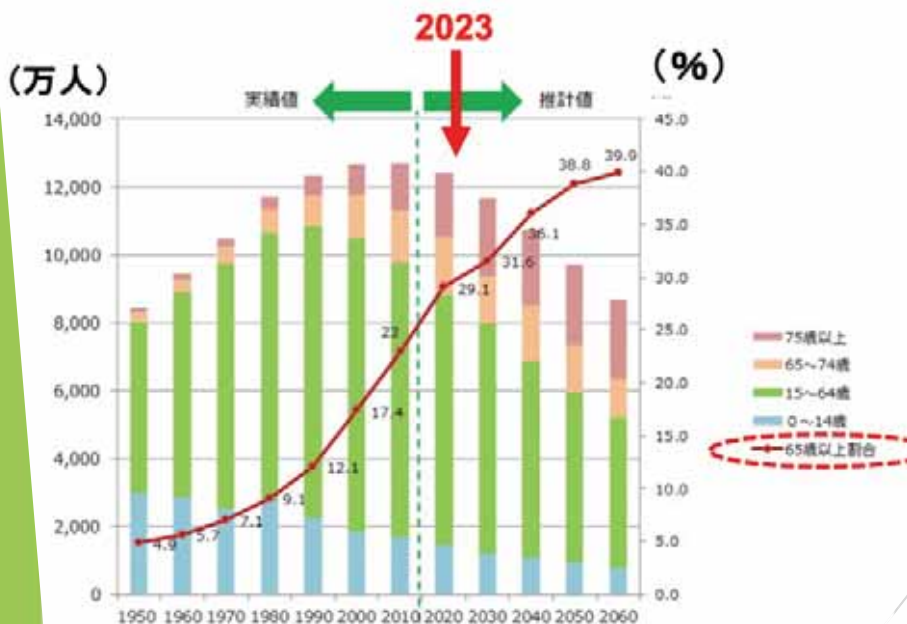
(筑波大・朝田先生)

認知症で最も患者数の多い病気は、  
アルツハイマー病(AD)である。

およそ70%の認知症患者はアルツ  
ハイマー病と言われています。

認知症患者のケアに、結構なお金もかかります。 2018年で1兆ドル！

アルツハイマー病発症の最大の危険因子は老化(aging)です！



65歳以上の割合が、  
7%を超えると高齢化社会  
(1970年代)  
14%を超えると高齢社会  
(2000年代)  
21%を超えると超高齢社会  
(2010年代)

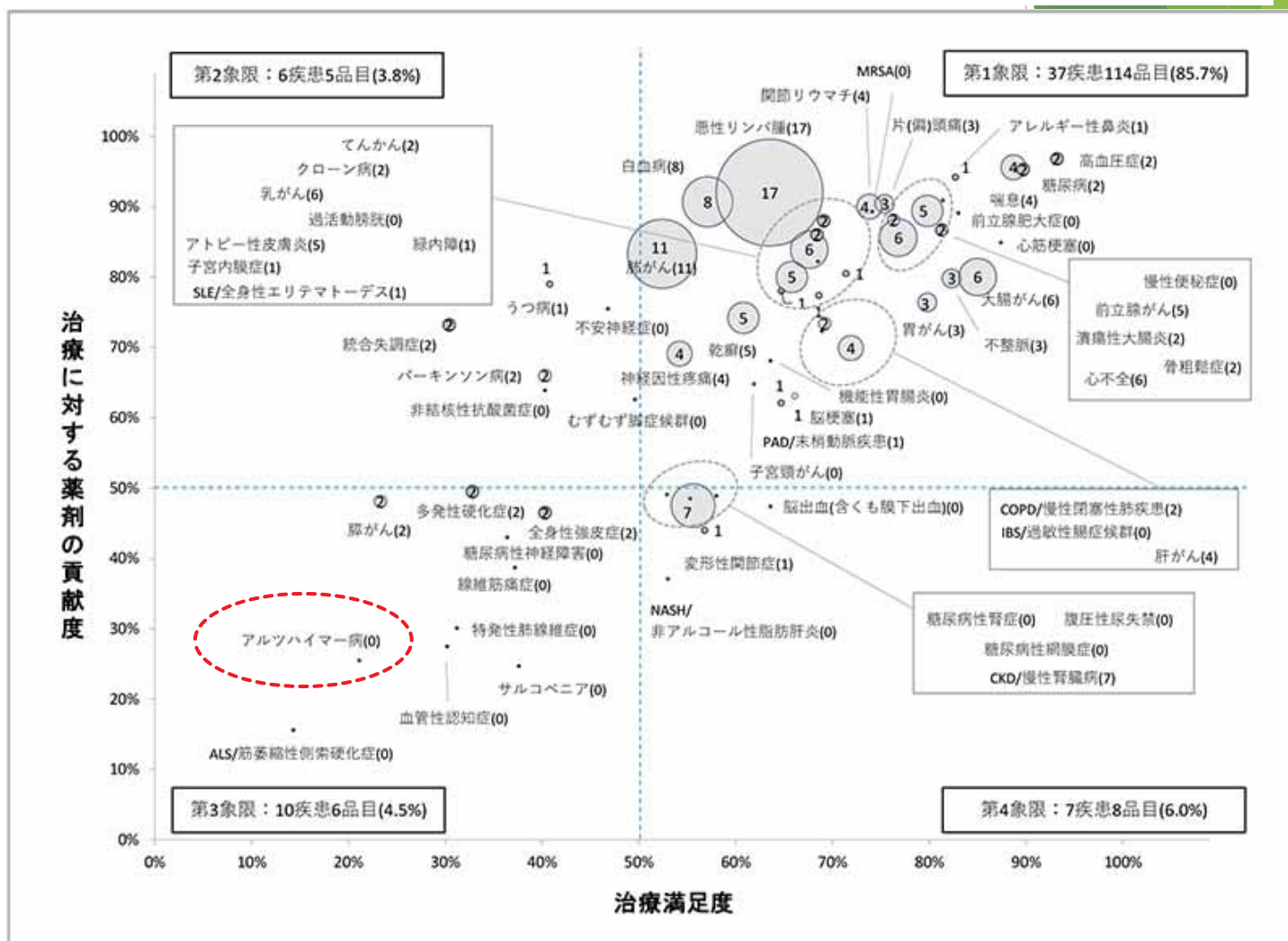
日本は世界に先駆けて超高齢  
社会に突入している！

日本は、すでに超高齢社会

資料：2010年までは総務省「国勢調査」、2015年は総務省「人口推計（平成27年国勢調査人口速報集計による人口を基準とした平成27年10月1日現在推定値）」、2020年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口（平成24年1月推計）」の出生中位・死亡中位推定による推計結果  
(注) 1950年～2010年の総数は年齢不詳を含む。高齢化率の算出には分母から年齢不詳を除いている。

# 治療満足度と新薬の開発状況

治療満足度・薬剤貢献度(2019年度)別にみた新薬の承認件数(2019~2021年)



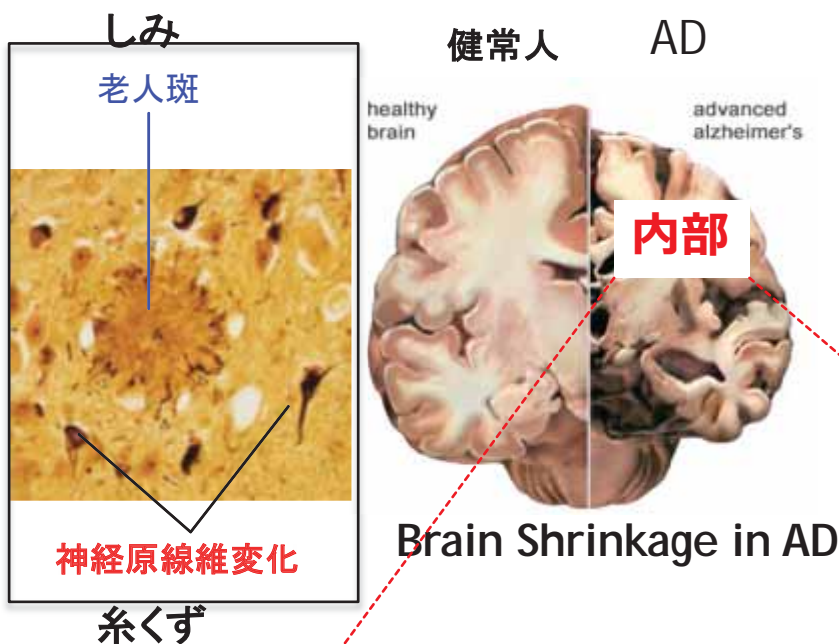
**アルツハイマー病(AD)の治療満足度と薬剤の貢献度はほぼ底辺で、2-30年間大きな進展がありません！**





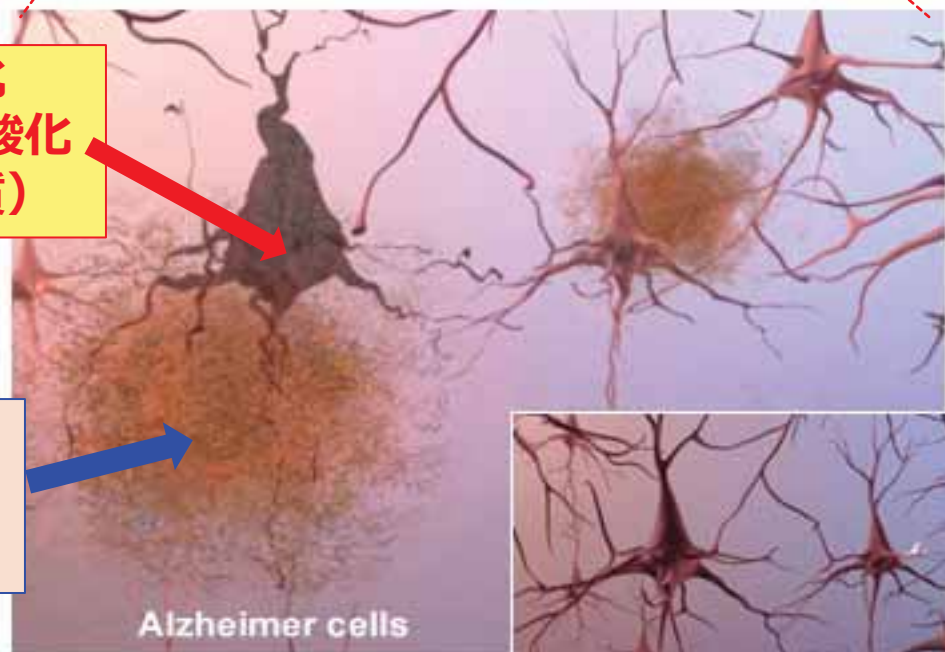
## AD脳の病理

アルツハイマー病(AD)は、「アミロイドβ-ペプチド ( $A\beta$ )の可溶性集合(凝集)体が神経に作用し、機能の低下(神経毒性)や様々な病理(神経原線維変化 など)、および生体反応(炎症の惹起 など)を介して、神経機能障害(認知記憶障害 など)を引き起こし、最終的には神経の脱落(神経細胞死)をもたらす」と考えられている。



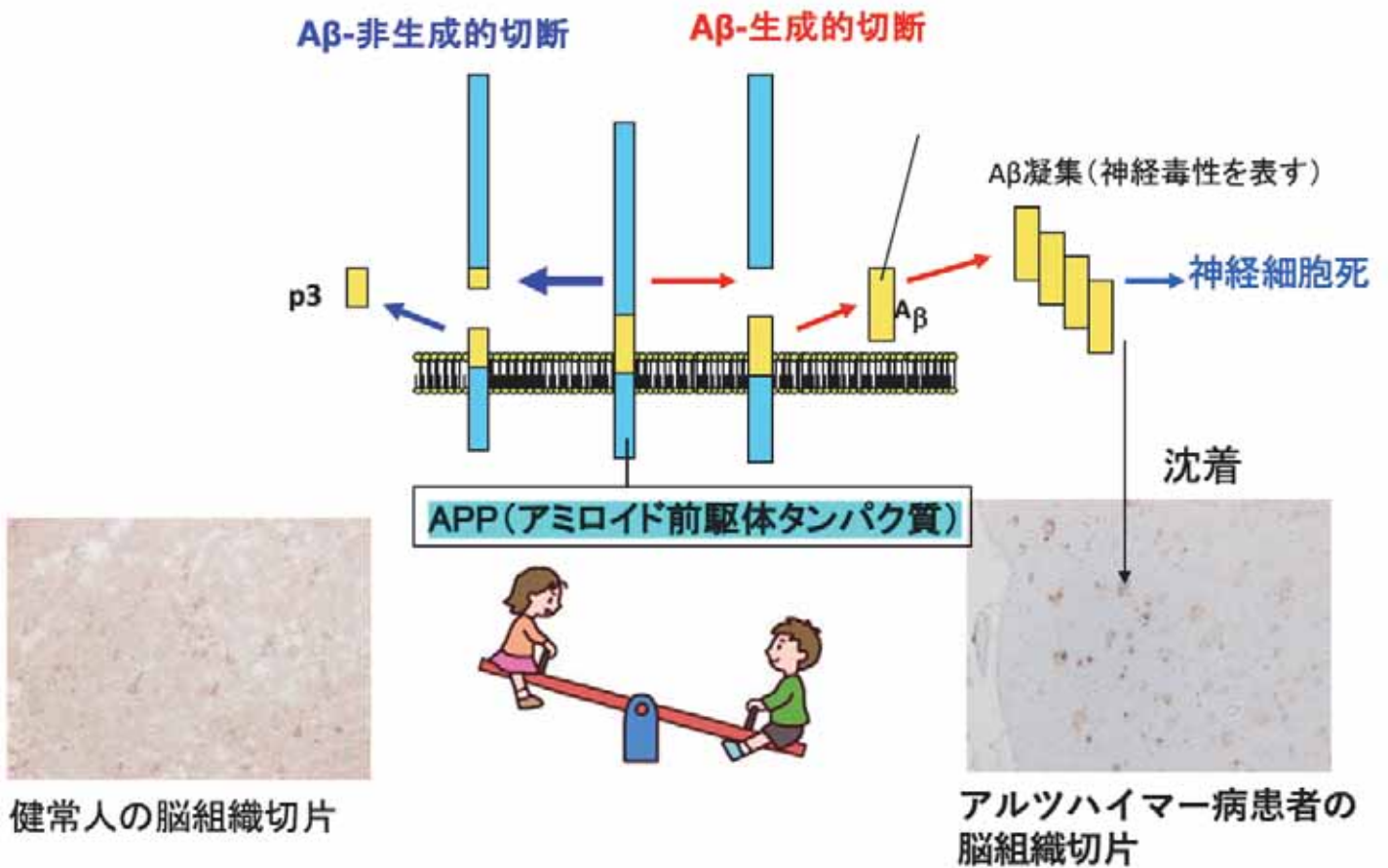
神経原線維変化  
(変性したリン酸化  
タウタンパク質)

老人斑  
( $A\beta$ が凝集・沈  
着したもの)



From alzheimer's association web site

## アミロイドβ(Aβ)が出来る仕組み

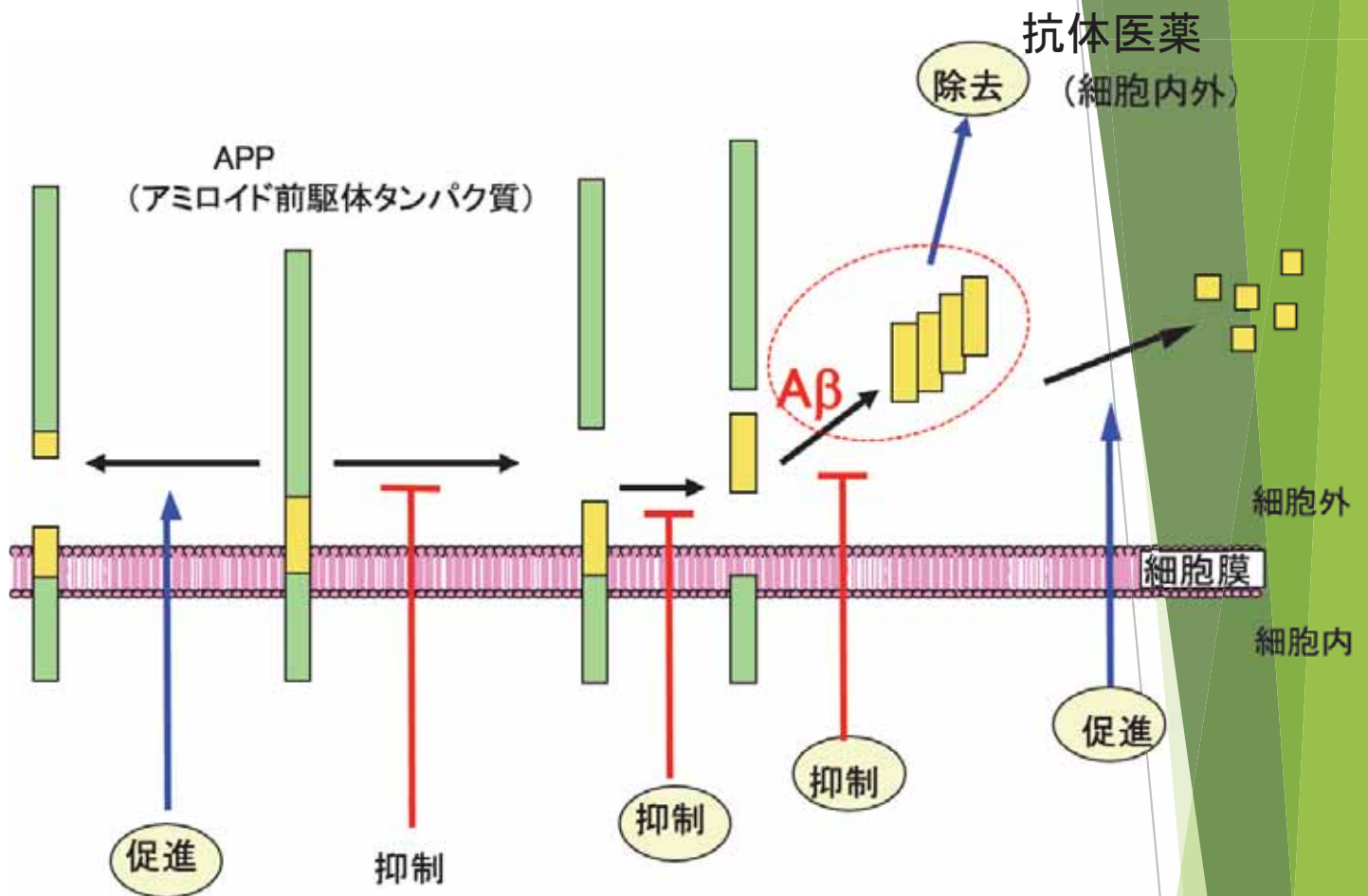


APPの大部分はAβを生成しません。わずかに生成されるAβの産生が質的(凝集性=神経毒性を持つ分子種が増える)、もしくは量的(産生量が増える)に変化すると発症します。

アミロイドβ (Aβ)の産生が、アルツハイマー病発症の根本原因であるという学説は、「**アミロイドカスケード仮説**」とよばれ、非常に多くの科学的エビデンスの蓄積により多くの研究者に支持されています。

しかしながら、認知機能障害が生じる分子機構は、まだまだ未解明な点が沢山あり、**基礎的な研究の充実**が望まれています。

## アミロイドカスケード仮説に基づいた創薬標的



これは概念図であり、APPの代謝は神経細胞内ではかなり複雑です。

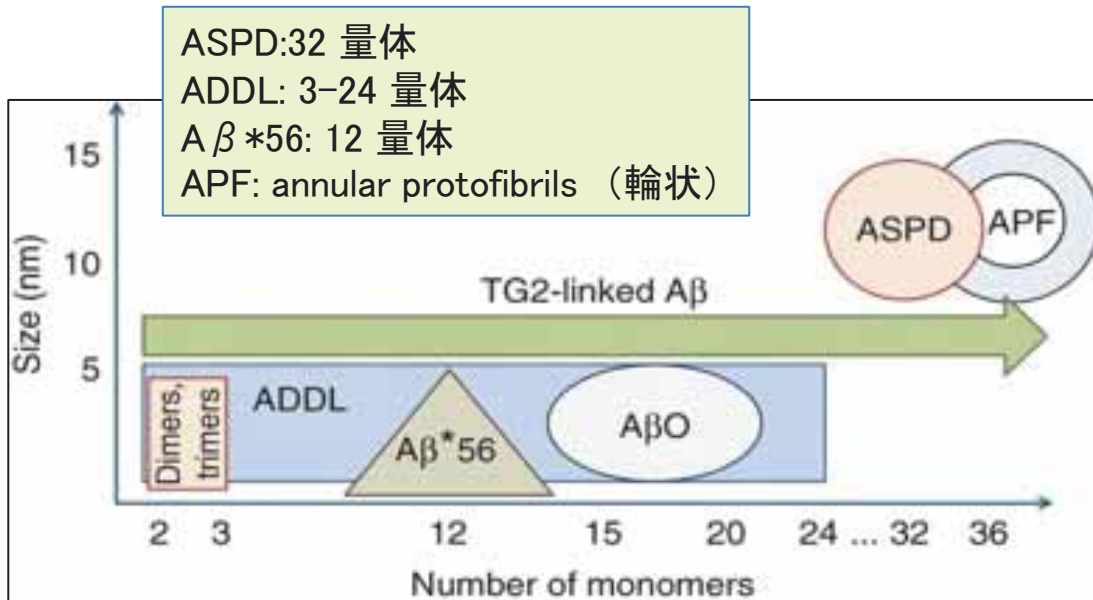
脳内Aβの発見とAPP遺伝子の同定(1980年代後半)、APP切断酵素群(セクレターゼ)の発見、家族性(遺伝性)アルツハイマー病の原因遺伝子(*App*, *PSEN*)の同定、Aβ産生機構の解析(1990年代)、発症危険因子の同定(1993年~)を通して、アルツハイマー病発症に関わる多くの知見が得られてきました。これらの知見を基盤に様々な治療薬の開発が進められてきましたが、有効な治療薬は普及していません。



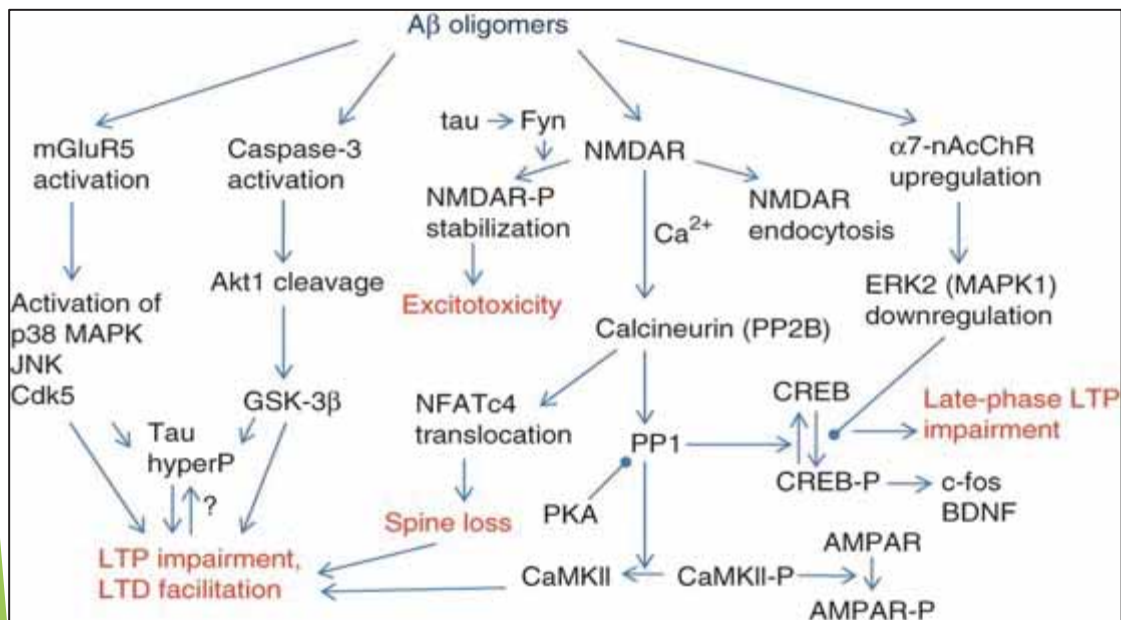
## AD創薬が困難な理由

同じ病理を示しても発症原因物質(A $\beta$ )の形状は多様である

多様なA $\beta$ オリゴマーが報告されている。



多様なA $\beta$ オリゴマーの作用標的が報告されている。

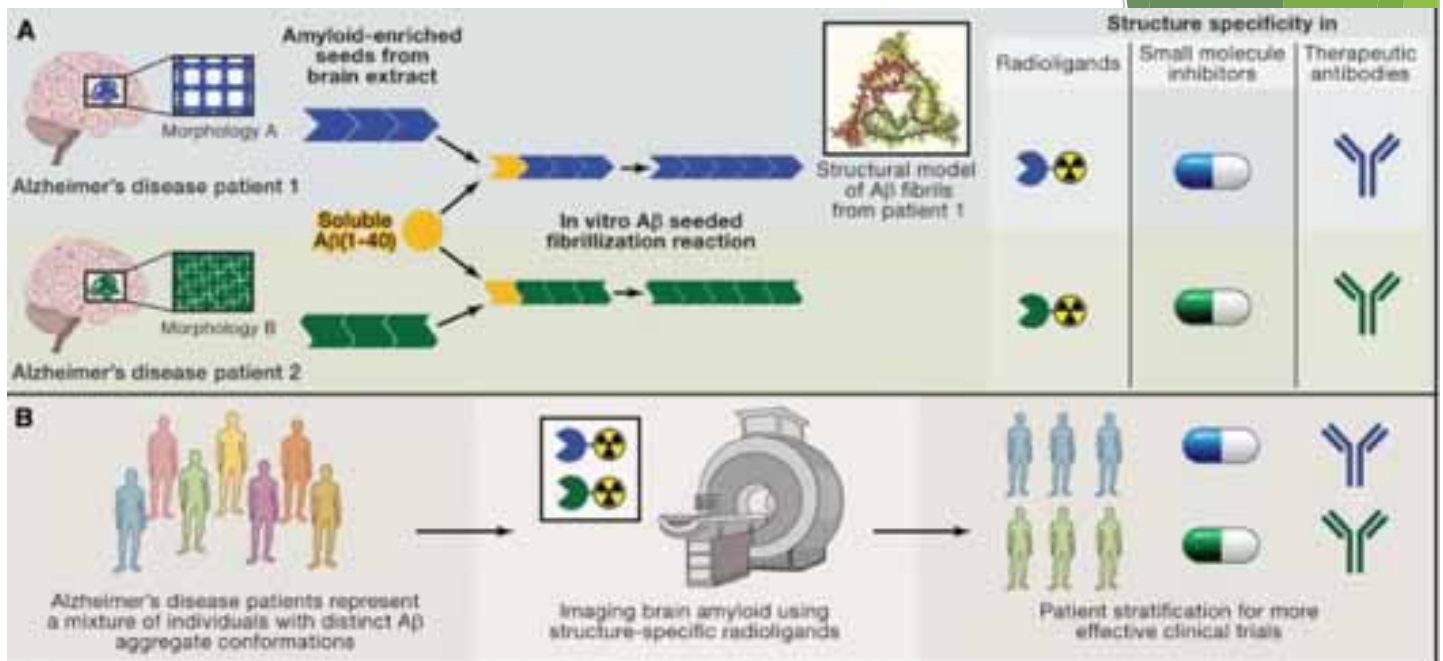


本当の神経毒性を示すのはどの組み合わせ？

どれも正しいのではないか？

患者によって、それぞれ異なる？

## A $\beta$ 抗体療法の最初の問題点



*Cell* [2013] 154, 1257-1268.

### 抗原とするA $\beta$ オリゴマーの多様性を考えると、

発症原因(この場合、凝集体の構造の違い)別に患者をグループ分けして、それぞれの治療(テーラーメイド医療)を行う必要がある。

構造に特異性の高いイメージング診断  
その構造にマッチした抗体医薬が必要

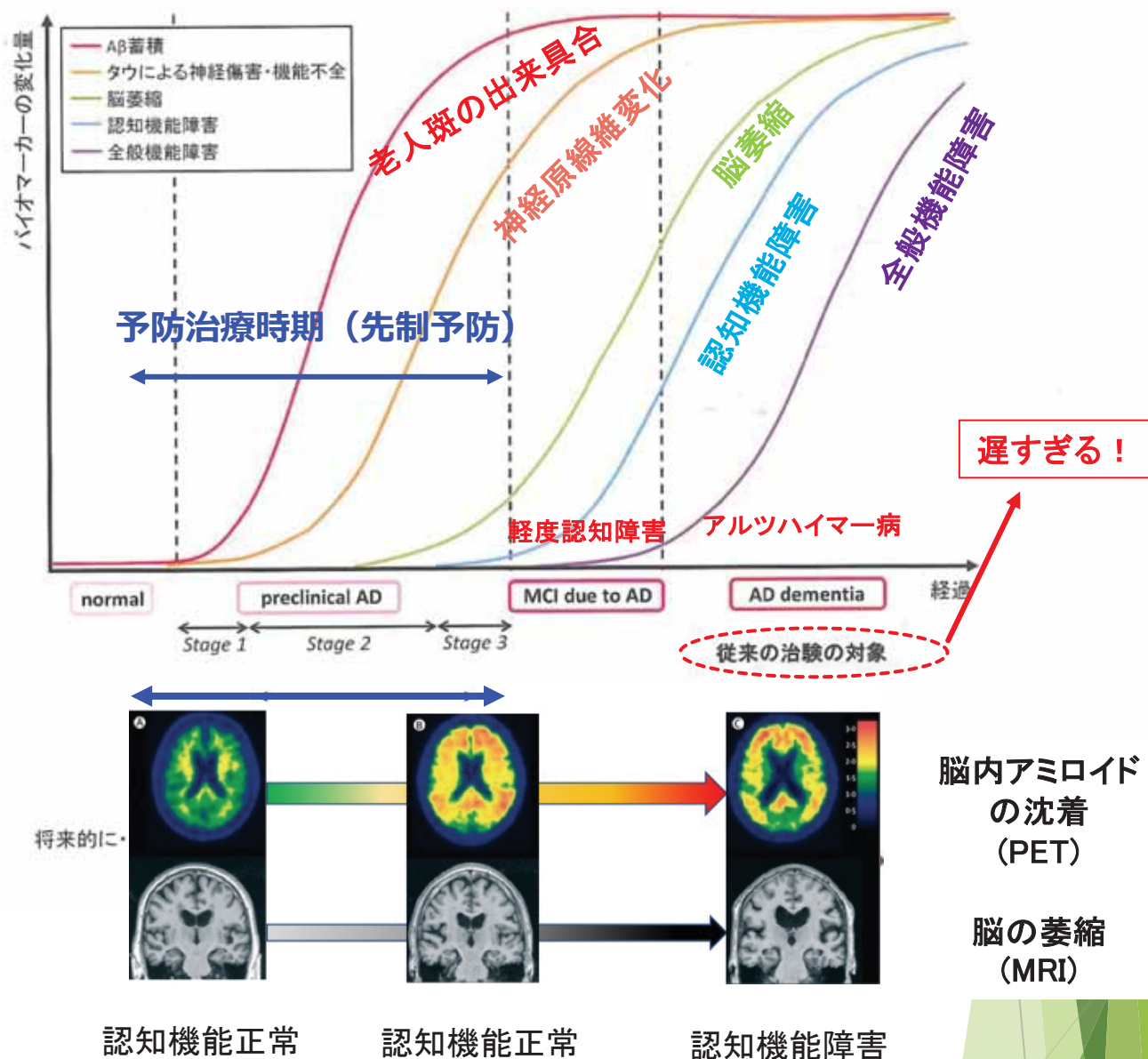
凝集体だけに注目した抗体療法でも  
多様な抗体の準備が必要

つまり、上図Aの

青色の凝集体を主に持つ患者には、青色の抗体医薬  
緑色の凝集体を主に持つ患者には、緑色の抗体医薬  
が、効果的で、

上図Bのその他の色で示した凝集体を主に持つ患者に、  
青色や緑色の抗体医薬を投与しても、効果を得にくいのでは？  
という見解もある。

## AD治療では、 早期発見（発症前）と予防（進行を遅らせる）が必要



脳画像解析技術（アミロイドPET, タウPET, ミトコンドリア機能解析PET, 炎症状態解析PET などの解析技術）の開発・進歩や脳脊髄液バイオマーカーの利用・定量技術の進歩などから、発症前の患者（予備群 **青矢印**）を見いだすことが可能になりつつあります。認知機能障害が進行する前に先制治療を行う必要が言われています。また、早期発見のために、侵襲性の弱い血液診断の開発・実用化が望まれています。



## 寄附講座「認知症先進予防・解析学」分野 研究成果例

- ・アミロイド  $\beta$  ペプチド(A $\beta$ )はアルツハイマー病(AD)の発症原因である
- ・A $\beta$ を抗体医薬等で除去しても、なかなか治療は進まない

そこで



EMBO  
Molecular Medicine

### Brain p3-Alc $\beta$ peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid $\beta$ -peptide

Saori Hata, Haruka Saito, Takeharu Kakiuchi, Dai Fukumoto, Shigeyuki Yamamoto, Kensaku Kasuga, Ayano Kimura, Koichi Moteki, Ruriko Abe, Shungo Adachi, Shoichi Kinoshita, Kumiko Yoshizawa-Kumagaye, Hideki Nishio, Takashi Saito, Takaomi Saido, Tohru Yamamoto, Masaki Nishimura, Hidenori Taru, Yuriko Sobu, Hiroyuki Ohba, Shingo Nishiyama, Norihiro Harada, Takeshi Ikeuchi, Hideo Tsukada, Yasuomi Ouchi, and Toshiharu Suzuki

DOI: 10.15252/emmm.202217052

Corresponding authors: Toshiharu Suzuki (tsuzuki@pharm.hokudai.ac.jp), Yasuomi Ouchi (ouchi@hama-med.ac.jp)

**EMBO Mol. Med. [2023] 15, e17052**

送付先：北海道教育庁記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、  
経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンク  
ラブ、資源記者クラブ、筑波研究学園都市記者会、浜松市政  
記者クラブ、北海道経済記者クラブ

**PRESS RELEASE** 2023/3/31



北海道大学  
HOKKAIDO UNIVERSITY



### アルツハイマー病の神経傷害を抑制するペプチドを発見

～安価で有効な新規治療法開発への貢献に期待～

#### ポイント

- ・脳由来の分泌ペプチド p3-Alc $\beta$  がアミロイド  $\beta$  による神経傷害を保護・回復。
- ・神経細胞のミトコンドリアを活性化。
- ・安全で簡便な経皮投与製剤として、新規治療薬の開発への道を拓く可能性。

新規治療薬開発は、米国の専門家からも高い評価を受けています。

*Trends Mol. Med.* [2023] 27, 487-488

## Trends in Molecular Medicine

CellPress

### Spotlight

Systemically administered alcadein peptide p3-Alc<sub>β</sub> neutralizes brain Alzheimer's Aβ oligomers

Sam Gandy  1,2,3,\*



Alcadeins are among the 90 known substrates for  $\gamma$ -secretase, the aspartyl proteinase complex that liberates the amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) peptide by intramembranous cleavage of the  $\beta$ -carboxy terminal fragment of the Alzheimer's amyloid precursor protein (APP). A new study by Hata *et al.* provides some surprising results regarding a potential role for alcadeins and their fragments in the prevention and/or treatment of the dementia of Alzheimer's disease (AD).

The family of proteins known as alcadeins (abbreviated Alc<sub>α</sub>, Alc<sub>β</sub>, and Alc<sub>γ</sub>) [1] is among the 90 known substrates for  $\gamma$ -secretase, the aspartyl proteinase complex that liberates A $\beta$  by intramembranous cleavage of the  $\beta$ -carboxy terminal fragment of the Alzheimer's APP. The alcadeins comprise a family of type I transmembrane proteins that contain cadherin motifs and were initially known as calsynenins. Calsynenins act in concert with neuexins as synaptic adhesion molecules. When alcadeins are cleaved by  $\gamma$ -secretase, A $\beta$ -like peptides, known as p3-Alcs, are released [2]. A new study by Hata *et al.* [3] published in *EMBO Molecular Medicine* provides some surprising results regarding a potential role for the alcadeins and their fragments in the prevention and/or treatment of the dementia of Alzheimer's disease (AD).

Both APP and the alcadeins bind a neuronal X11 family protein X11-like/X11L to their cytoplasmic domains [1]. The association of X11L with APP and alcadeins regulates their proteolytic processing, including generation of A $\beta$  and p3-Alc, and it was this property that brought the alcadeins to the attention of Professor Toshiharu Suzuki and colleagues at Hokkaido University in Sapporo, Japan. Since  $\gamma$ -secretase determines the C terminus of A $\beta$ , Suzuki and colleagues undertook a 20-year program aimed at asking whether alcadein processing might provide clues relevant to the APP/ $\gamma$ -secretase interaction and whether alcadeins might have roles in the diagnosis or treatment of AD. The first answer came when the p3-Alc fragments were studied in the presence of familial AD mutants of presenilin-1 (PS1) [4]. The signature effect of these PS1 mutations is to increase the A $\beta$ 42/40 ratio and, in 2011, parallel changes in the p3-Alc fragment ratios were discovered. Moving on from familial AD mutations to the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with sporadic AD, the same research group discovered changes in the ratios of both A $\beta$ 42/40 and p3-Alc<sub>38</sub>/p3-Alc<sub>37</sub> total, suggesting that some AD is caused by PS1 dysfunction despite the absence of any pathogenic mutation. This formulation was strengthened by the observation that the same changes were observed in p3-Alc<sub>37</sub>/p3-Alc<sub>38</sub> total [5]. Production of A $\beta$ 42 shows a reverse correlation with the production of p3-Alc<sub>37</sub>, so when A $\beta$ 42 production increases and p3-Alc<sub>37</sub> production decreases as a result of PS1 dysfunction in neurons, the non-aggregative p3-Alc<sub>37</sub> and aggregative A $\beta$ 42 decrease in the CSF of patients with a familial PS1 mutation. The decrease of A $\beta$ 42 is due to the accumulation of A $\beta$ 42 in the brain. Blood studies of both A $\beta$  and p3-Alcs soon followed and, in both cases, the AD-associated changes in fragment pattern first detected in the CSF were also present in the systemic circulation [6].

More evidence for the A $\beta$ /p3-Alc story emerged in 2020, when alcadein- $\alpha$  knock-out mice were found to accumulate excess brain A $\beta$ , but even that added detail failed to predict the 2023 data and their potential impact. Homing in on the reduction in p3-Alc in AD CSF, Hata *et al.* [3] reasoned that there might be features of AD that were due to a combination of A $\beta$  accumulation and concurrent p3-Alc deficiency. This led directly to the key observation in the new paper: A $\beta$  oligomer toxicity was neutralized by p3-Alc<sub>β</sub>. This toxicity neutralization effect was observed not only when p3-Alc<sub>β</sub> was added to neurons cultured in the presence of A $\beta$  oligomers. Systemically administered p3-Alc<sub>β</sub> restored neuronal viability attenuated by amyloid deposition in the brains of AD amyloidopathy mouse models and aged nonhuman primates. Further studies in cultured neurons revealed that the mechanism of action of p3-Alcs involved suppression of NMDA receptor signaling, thereby preventing Ca<sup>2+</sup> entry by excess A $\beta$ . Positron emission tomography (PET) imaging with either a mitochondrial translocator protein (TSPO) ligand or a mitochondrial complex I ligand indicated that systemic p3-Alc reduced neuroinflammation and restored mitochondrial function. Interestingly, Hata *et al.* [3] used a novel transdermal microporation method to deliver systemic administration of p3-Alc<sub>β</sub> to monkeys, and this should be immediately adaptable to human clinical trials aimed at preventing or treating AD.

Where does this leave us and what comes next? First, it should be noted that there are no behavior or electrophysiological data yet available (aside from the short description of the behavior effects provided in their patent US 10,206,979) [7]; thus, we do not yet know whether p3-Alc therapy is linked to a meaningful clinical benefit. Along this same line, other recent successes bear mentioning. Anti-amyloid monoclonal antibodies have proven effective in reducing the burden of fibrillar



amyloid in the human AD brain, and one of the most successful of these (lecanemab) targets the Arctic mutant A $\beta$ , for which oligomers are favored over fibrils [8]. Methods for detecting A $\beta$  oligomers in brain and body fluids and drugs that neutralize their neurotoxicities are rapidly progressing [9,10]. The p3-A $\beta$  story provides yet another novel pathway for neutralizing A $\beta$  oligomers as we aim to prevent, arrest, or, perhaps reverse, the clinical syndromes of mild cognitive impairment and dementia due to AD pathology.

#### Declaration of interests

S.G. is a past consultant for Diagenic and a current consultant for Gerson Lehman Group, Third Bridge, Medacorp, Cognito, Altprep, and the Bell Law Firm. He has received research support in the past

from Warner-Lambert, Pfizer, Baxter, and Avid.

<sup>1</sup>Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Alzheimer's Disease Research Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

<sup>3</sup>James J Peters VA Medical Center, Bronx, NY 10468, USA

\*Correspondence:

senanul.gandy@mountsinai.edu (S. Gandy).

<https://doi.org/10.1016/j.tmm.2023.04.007>

© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

#### References

1. Asaki, Y. et al. (2002) Novel cadherin-related membrane proteins, Alcadeins, enhance the X11-like protein-mediated stabilization of amyloid beta-protein precursor metabolism. *J. Biol. Chem.* 278, 40448–40455
2. Hata, S. et al. (2008) Alcadein cleavage by amyloid beta-precursor protein (APP) alpha- and gamma-secretases generate small peptides, p3-A $\beta$ , indicating Alzheimer disease-related gamma-secretase dysfunction. *J. Biol. Chem.* 283, 36524–36533

3. Hata, S. et al. (2023) Brain p3-A $\beta$  peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptide. *EMBO Mol. Med.* 15, e17052
4. Hata, S. et al. (2011) Alternative processing of  $\gamma$ -secretase substrates in common forms of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: evidence for  $\gamma$ -secretase dysfunction. *Ann. Neurol.* 69, 1026–1031
5. Hata, S. et al. (2019) Decrease in p3-A $\beta$ 37 and p3-A $\beta$ 40, products of Alcadein ( $\beta$ ) generated by  $\gamma$ -secretase cleavages, in aged monkeys and patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* (NY) 5, 740–750
6. Omori, C. et al. (2014) Increased levels of plasma p3- $\beta$ 205, a major fragment of Alcadein ( $\beta$ ) by  $\gamma$ -secretase cleavage, in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 39, 961–970
7. Inoue, T. et al. National University Corporation Hokkaido University, National University Corporation Okayama University. Treatment agent for cognitive impairment induced by amyloid beta-protein, therapeutic agent for Alzheimer's disease, and treatment method and pathological analysis method related to these. US10,266,979 B2
8. Gandy, S. and Ehrlich, M.E. (2023) Moving the needle on Alzheimer's disease with an anti-oligomer antibody. *N. Engl. J. Med.* 388, 80–81
9. Shea, D. et al. (2022) SOBA: development and testing of a soluble oligomer binding assay for detection of amyloidogenic toxic oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119, e2213157119
10. Hasebe, M. et al. (2022) Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease by targeting toxic soluble A $\beta$  oligomers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119, e2210766119

## 写真で見る国際交流

### 国際アルツハイマー会議講演 (Madrid 2006)



### 国際アルツハイマー会議講演 (Boston 2013)



### 国際アルツハイマーDay 市民講演(Perth 2007)



### CSHL Winter Biotechnology Conference: Drug Discovery in Neurodegenerative Diseases

December 3–6, 102 participants  
 AWB2006-01  
 Sen Gandy, Pfizer Institute for Neuroscience at Thomas Jefferson University  
 Wayne M. Li, University of Washington School of Medicine  
 Mary Marchbanks, Massachusetts General Hospital Medical School

As many as one half of people aged 65 years or older will develop debilitating degenerative disease of the central nervous system, usually characterized by a decade or more of insidious decline, accompanied by progressively increasing loss of memory, personality, and motor function. Although these diseases occur most often in the aged, recent findings suggest that changes in some examples and probable causes can be traced to changes in others. From these findings, therapeutic strategies have been developed to delay or prevent the onset of the disease, as well as some of the hallmark molecular and morphological pathology of the conditions.

Recent biochemical and cell-based screens have generated test compounds that show promise in the living animal models. Most importantly, the animal models have enabled discovery of novel, unanticipated therapeutic strategies such as amyloid  $\beta$  immunotherapy. In December 1998, some of these relatively "discovered" compounds and unexpected mechanisms entered these laboratories. The progress of compounds and related strategies from the animal model to the human clinical trial, the design, results, and conclusions of trials, and the return to the animal model with questions raised during human trials are the areas of particular emphasis for these Winter Biotechnology Meetings. Meetings in December 2000 with the explicit goal of focusing the attention of "biotechnology" scientists into effective medicines.

For the 2004 meeting, seven 2- or 4-hour sessions were organized around common technology, cell themes, Chaperones, Small molecules, and peptides selected from submitted abstracts, were chosen from the academic and pharma sectors. Through the discussion of topics, unpublished data was emphasized, the group was able to gain a wide range of intellectual property information. Poster presentations were also encouraged. Proteins were required for an abstract presentation during the meeting, and poster viewing was especially encouraged during the poster session before the evening meals.

Explicit inclusion proper aggregation, inhibition, protein processing, immunomodulation, and pharmacokinetics; design and interpretation of genomic analyses in mammalian and tissue systems; neurobiology and hormonal influences on disease protein metabolism in cell culture and living animal models; as well as "human clinical trials" and the importance of applying nontransgenic knowledge to assist in efforts ("chemical genomics") as well as in the human case in drug discovery. Diseases considered included Alzheimer's, Huntington's, spinocerebellar ataxias, ALS, prion diseases, Parkinson's, Huntington's, and synucleinopathies.

### Cold Spring Harbor Symposium 講演(2006)



### Yale University

### University of Chicago



### Thomas Jefferson University



### Edith Cowen University



## ジャパン・メディカル・リーフ（JML）株式会社北海道大学寄附講座

大学院薬学研究院 認知症先進予防・解析学分野 公開シンポジウム

『神経機能の理解に基づく神経変性疾患・認知症の発症機構解明、  
早期診断法開発、新規治療法の実用化』

日時 2023年9月12日(火) 13:30～17:30

場所 北海道大学学術交流会館1階小講堂（正門入って左側）

1. 開催挨拶 13:30～13:40

北海道大学大学院薬学研究院 研究院長 木原章雄

2. シンポジウム概要 13:40～13:50

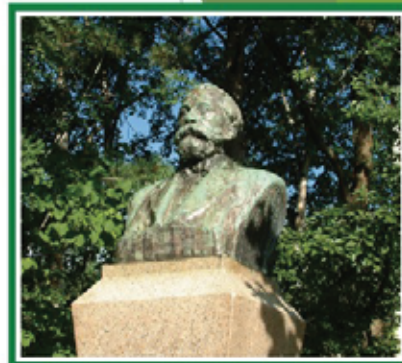
北海道大学 特任教授(名誉教授) 鈴木利治

3. JML 社 社長挨拶 13:50～14:00

ジャパン・メディカル・リーフ 株式会社 社長 有岡和彦

4. 総長のお言葉と感謝状贈呈 写真撮影 14:00～14:15

北海道大学 総長 寶金清博



5. 神経機能と情報伝達の分子機構 14:15～14:45

Yale University Professor 富田 進

6. アルツハイマー病の発症機序の理解と診断・治療薬開発の現状 14:45～15:15

国立長寿医療研究センター 研究所 部長 飯島浩一

————— 休憩 ————— ～15:30

7. アルツハイマー病の発症機構と予防:ショウジョウバエモデルからの新規知見 15:30～16:00

東京都立大学 准教授 安藤香奈絵

8. The Function of Peroxiredoxin II in Neuron 16:00～16:30

韓国 Kyungpook National University 教授 李 東錫(Dong-Seok Lee)

9. 脳内ペプチドを利用したアルツハイマー病の診断と治療 16:30～17:00

産業技術総合研究所 主任研究員 羽田沙緒里

10. シンポジウム 総評 17:00～17:10

東京大学未来ビジョン研究センター (元東京大学副学長、東大名誉教授) 桐野 豊

11. 閉会の挨拶 鈴木利治 ～17:15

北海道大学学術交流会館(札幌市北区北8条西5丁目)

<https://www.hokudai.ac.jp/bureau/property/s01/access/>

JR 札幌駅西改札北口から徒歩 10 分

正門から入って左側2棟目(ゲートの左側)

