

令和 2 年 11 月 19 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19637

研究課題名(和文) アクアポリン4機能と脳リンパ排泄機構に着目したアルツハイマー病発症機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathomechanism of Alzheimer's disease focusing on AQP4 function and lymphatic drainage system in the brain.

研究代表者

阿部 陽一郎 (Abe, Yoichiro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：10317331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病モデルである5xFADをアクアポリン4ノックアウトマウスと交配することによりアルツハイマー病病態におけるアクアポリン4機能の意義について検討を行った。その結果、アルツハイマー病の典型的な病理像である老人斑の蓄積、その周囲のグリオシスに対してはアクアポリン4機能欠損による影響はほとんどなかったが、20週齢以降アクアポリン4ノックアウトの個体において夜間の活動が徐々に低下するとともにてんかん様の脳波が高頻度で現れ、けいれん発作も見られた。このことから5xFADではアクアポリン4は老人斑の蓄積がある程度進んだ段階で神経毒性のある脳内老廃物の除去に関わると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アクアポリン4はアルツハイマー病病態において老人斑の周囲にグリアが集積した結果引き起こされる神経炎症に必要であることが予想されるほか、脳内老廃物の除去にも関与する可能性が報告されていた。本研究により、アルツハイマー病モデルマウスのアクアポリン4をノックアウトすることにより、アルツハイマー病病態においてはアクアポリン4は神経炎症には関わらないことが明らかになった一方で、脳内老廃物の除去には深く関わる可能性が強く示唆された。アルツハイマー病とてんかんの関連も報告されており、アクアポリン4を欠損した5xFADはその治療法開発のためのツールとしても用いることができる。

研究成果の概要(英文)：We investigated roles of aquaporin-4 function in Alzheimer's disease pathology by crossing aquaporin-4 knockout mouse to an Alzheimer's model, 5xFAD. We found that aquaporin-4 is not involved in formation of parenchymal amyloid plaques or gliosis in response to the accumulation of amyloid plaques. In contrast, we observed that nighttime motion of 5xFAD lacking aquaporin-4 was gradually reduced from over 20 weeks of age through approximately 32 weeks of age, which is accompanied by frequent epileptiform brain activity as well as convulsions. These results suggest that in 5xFAD mice, aquaporin-4 is implicated in clearance system of interstitial neurotoxic waste after accumulation of amyloid plaques.

研究分野：神経科学・分子生物学

キーワード：アルツハイマー病 脳アミロイド血管症 アクアポリン4 動物モデル アミロイド 脳リンパ排泄機構

1. 研究開始当初の背景

脳における主要な水チャネル・アクアポリン4 (AQP4)の研究を継続する過程で、急性の脳損傷に伴うグリオシスに AQP4の機能が必須であることが分かってきた。アルツハイマー病 (AD)の脳でも老人斑の周囲にリアクティブアストロサイトや活性化ミクログリアが集積している (神経炎症)。そこで AD 病態における神経炎症の意義を明らかにするため、AD モデルマウス (5xFAD)の AQP4を欠損させ、AD 脳で神経炎症の抑制を試みた。しかしながら、6ヶ月齢マウスの脳では、急性の脳損傷とは異なり、AQP4を欠損させても AQP4を発現する 5xFADと同程度のグリオシスが認められたことから、AQP4の機能はADの神経炎症誘導に必須ではないと考えられた。

一方、AQP4を欠損した 5xFAD マウスの中には8ヶ月齢を超えると明らかな行動異常を示す個体が現れ、12ヶ月齢を超えると死亡する個体も現れた。このような現象は 5xFAD 単独では全く見られなかった。すなわち AQP4の欠損は、神経炎症とは異なる機構により Aβを蓄積した脳に致命的な異常をもたらす可能性が生じた。

近年、従来は存在しないと考えられていたリンパ排泄機構が脳に存在する証拠が相次いで報告され、リンパ流は動脈血管壁の中を通り脳の外に排出されるというモデルが提唱された。2012年には間質液には脳内老廃物を排出するための流れが存在し、この流れには AQP4の機能が必須であるという報告もなされた。

従来のアミロイドカスケード仮説では、(1)アミロイドβ (Aβ)の産生に異常のある家族性AD以外ではAβがどのように蓄積するか、(2)Aβが蓄積した後、いかにして神経原線維変化に至るかといった疑問に答えることができない (図1A)。

本研究ではリンパ排泄機構の概念を導入することで、AQP4に代表されるリンパ排泄機構を司る分子の異常、あるいはリンパ排泄機構を障害する分子 (図1B-I)の蓄積 (図1B-①)により、Aβの蓄積が促進され (図1B-②)、それが更にリンパ排泄機構の障害を加速するとともに、Aβ以外の新たな神経傷害分子 (図1B-II)の蓄積をも引き起こし (図1B-③)、最終的に神経変性に至る (図1B-④)という仮説を立てた。この仮説に基づけばAβの産生異常がなくともADの発症にいたる過程を説明でき、ADの大多数を占める孤発性ADの発症機構解明にもつながるのみならず、上記(2)の疑問にも答えられる可能性が高い。また、I、IIの分子が同定できれば新たな診断法・治療法開発にもつながることができる。

2. 研究の目的

ADは高齢者の認知症原因の第一位であり、今後益々少子高齢化が進む我が国にとっては直近に迫った脅威であり、AD発症機構の解明は急務である。

ADは細胞外へのAβの沈着 (老人斑)を端緒とし、数十年の歳月の後、神経細胞内への異常リン酸化タウの凝集による神経原線維変化、更には大規模な神経細胞死による前頭葉・側頭葉を中心とした脳萎縮にいたる (アミロイドカスケード仮説)。

しかしながら、高齢の健常者の中にも高度に老人斑を蓄積する例があることや、これまでに作成されたADモデルマウスではどれだけ老人斑を早期に蓄積させても神経原線維変化が現れないこと等から、従来のアミロイドカスケード仮説だけでは十分にADの病態を説明できない。

本研究は、近年提唱された新規概念である脳のリンパ排泄機構に着目し、その機能低下がAD病態にどのような影響を及ぼすかについて、脳リンパ排泄機構において中心的役割を担うと考えられる分子AQP4を欠損した複数のADモデルマウスを用いて検証すること、得られた知見に基づき新規診断法・治療法開発の標的分子発見へと発展させることを目的としている。

3. 研究の方法

Aβは40残基前後のペプチドであり、一回幕貫通タンパク質であるアミロイド前駆体タンパク質 (APP)からβ及γセクレターゼによりAβのN及びC末端部分で切断されることにより生じ、その多くは40残基からなるAβ₄₀である。ADの一部には家族性に発症する例が存在し、その遺伝子変異は概ねC末端側が2残基長いAβ₄₂を増加させる。Aβ₄₂はAβ₄₀と比較してはるかに疎水性が高く凝集しやすい。この他、家族性AD変異の中にはAβの配列内にアミノ酸置

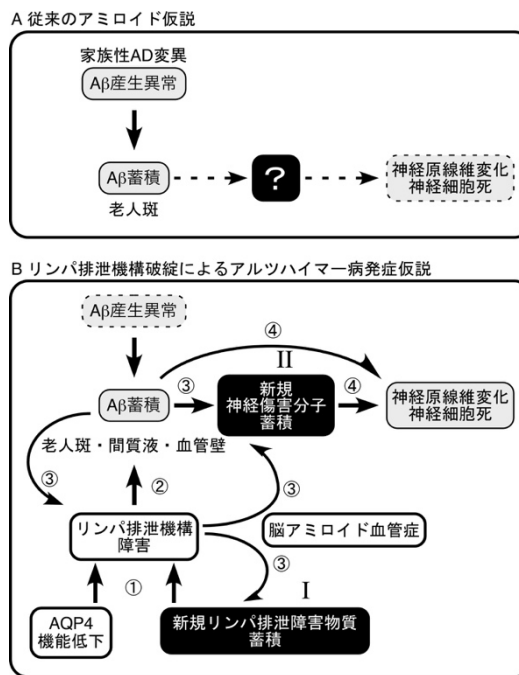


図1 脳のリンパ排泄機構に着目したAD発症機構

換があるものがいくつか存在し、その変異を持つ Aβ は血管壁に蓄積しやすい (脳アミロイド血管症、図 2)。すなわち、Aβ は産生された後、酵素的分解を受けなければ不溶性の老人斑として脳実質内に蓄積されるか、もしくはリンパ排泄機構により脳の外に排泄され、結果的に間質液中から排除されると考えられる (図 2)。

本研究では家族性 AD 変異を導入した AD モデルマウスの中から、(1) 老人斑を蓄積しやすいタイプと(2)血管壁にアミロイドを蓄積しやすいタイプを選び、研究代表者らが作製した AQP4 ノックアウトマウスと交配することにより、Aβ の蓄積場所 (老人斑・間質液・血管壁) 及び蓄積に要する時間がどのように影響を受けるかについて、経時的な Aβ の脳組織染色や微小透析法を用いた Aβ 測定によって明らかにする。これに加え、(3) Aβ とは異なるアミロイドの蓄積により脳アミロイド血管症及び認知症を呈する家族性デンマーク型認知症原因遺伝子変異を持った BRI2 遺伝子のトランスジェニックマウスも使い、AQP4 ノックアウトマウスと交配した後、同様の解析を行い、アミロイド蓄積に対する AQP4 機能/リンパ排泄機構の関与の普遍性を検証する。

研究代表者らの予備的検討により、老人斑を蓄積しやすいタイプのマウス (5xFAD) の AQP4 を欠損させることにより 8 ヶ月齢以降に行動異常を示す個体が現れ、12 ヶ月齢以降に死亡に至る例も複数経験している。これらの表現型は、これまでのところ 5xFAD 単独では認められない。すなわち、AQP4 欠損により Aβ 産生異常だけでは起こりえない不可逆的な変化が生じた可能性が高い。この点についても行動試験や脳の MRI によるイメージング技術を組み合わせることにより詳細に解析を行い、脳内の Aβ の蓄積状態と表現型との関連を明確にする。

4. 研究成果

(1) 5xFAD における Aβ の蓄積

①組織染色による検討

40 週齢の AQP4 をノックアウトした 5xFAD (5xFAD/AQP4 KO) (図 3, A, B) および 5xFAD (図 3, C, D) の脳の矢状断パラフィン包埋切片を抗 Aβ₄₂ 抗体で染色したところ、いずれのマウスも大脳皮質、海馬、視床に多数のアミロイドプラークが観察された。皮質領域から各個体 2 切片各 5 視野のプラークの数を数えたところ、5xFAD の方が 5xFAD/AQP4 KO よりもアミロイドプラークの数の多かった (図 3, E)。アミロイドプラークの面積の分布を見ると 5xFAD/AQP4 KO はわずかながらサイズの大きいプラークが生じる傾向が見られた (図 3, F-I)。

②透明化脳の 3D 解析による検討

45 週齢の 5xFAD および 5xFAD/AQP4 KO の脳を CUBIC 法により透明化し、Aβ を認識する抗体 (図 3, J) とアミロイドのコアを染色する AmyloGlo (図 3, K) で染色し、ライトシート顕微鏡で 3D イメージングを行い、およそ直径 25 μm および 100 μm のアミロイドプラークの数を数えたところ、いずれの染色においてもアミロイドの数の優位な差は認められなかった。

③ELISA 法による不溶性 Aβ および可溶性 Aβ の経時的測定

5xFAD および 5xFAD/AQP4 KO の脳をホモジェナイズし、TBS で抽出した画分を可溶性 Aβ (図 3, N, O)、ギ酸で抽出した画分を不溶性 Aβ (図 3, L, M) とし、ELISA 法により Aβ₄₀ (図 3, M, O) と Aβ₄₂ (図 3, L, N) の濃度を 8 週齢から 40 週齢に渡り経時的に測定した。不溶性 Aβ は 8 週齢から Aβ₄₂ 優位に蓄積し、加齢とともにその蓄積量が増加した (図 3, L, M)。24 週齢以降 5xFAD の方がより不溶性 Aβ を蓄積する傾向が見られた

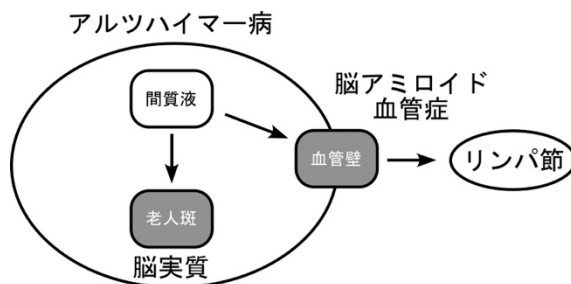


図 2 アミロイド蓄積のイメージ

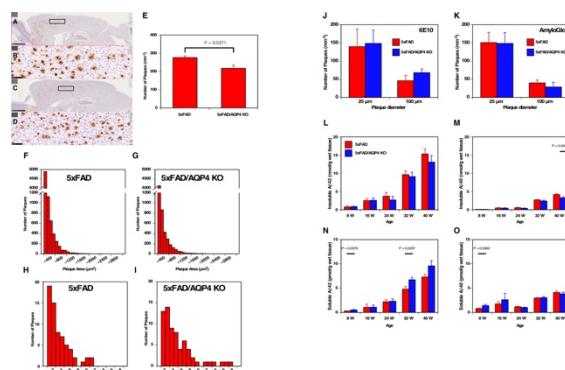


図 3. 5xFAD における Aβ 蓄積に対する AQP4 欠損の影響 (A-D) 40 週齢の 5xFAD/AQP4 KO (A, B) 及び 5xFAD (C, D) の脳の矢状断パラフィン包埋切片における抗 Aβ₄₂ 抗体による染色。E, D は A, C それぞれの四角で囲んだ部分の拡大である。Bar は 1 mm (A, C) 及び 100 μm (B, D) である。(E) アミロイドプラークの数の定量化。各個体 2 枚の切片の皮質領域それぞれ計 10 視野分 (N = 3) を ImageJ で数えた。(F-I) 5xFAD (F, H) 及び 5xFAD/AQP4 KO (G, I) のプラークの数をそのサイズごとにプロットした。H, I は、GF の 1000 μm² より大きいプラークの領域をプロットし直したものである。(J, K) CUBIC 法で透明化した 45 週齢の 5xFAD (赤) 及び 5xFAD/AQP4 KO (青) の大脳半球を Aβ₄₂ Fluor-Aβ₄₂ で標識した抗 Aβ 抗体 (Ge10, J) 及びアミロイドのコアに結合する AmyloGlo (K) で染色したのち Imaris で、およそ直径 25 μm 及び 100 μm のアミロイドプラークの数を求めた。(L-O) 5xFAD (赤) 及び 5xFAD/AQP4 KO (青) の大脳半球から不溶性 (L, M) 及び可溶性 (N, O) 画分を抽出し、Aβ₄₂ (L, N) 及び Aβ₄₀ (M, O) の濃度を ELISA 法により測定した。

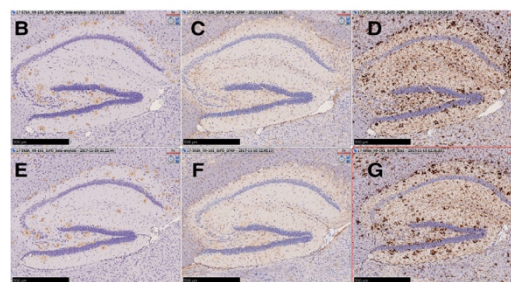
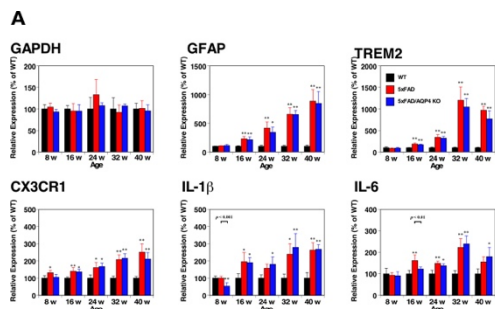


図 4. 5xFAD におけるグリオシス・神経炎症に対する AQP4 欠損の影響 (A) グリオシス・神経炎症のマーカーの発現を定量的 PCR で測定した。(B-E) 40 週齢の 5xFAD/AQP4 KO (B-E) 及び 5xFAD (E-G) の海馬周辺の矢状断パラフィン包埋切片の Aβ (B, E)、GFAP (C, F) 及び Iba1 (D, G) の染色。

が、統計学的有意差はなかった (図 3, L, M)。一方、可溶性 Aβ は 16 週齢までは Aβ₄₀ 優位に蓄積したが、24 週齢以降では Aβ₄₂ 優位に蓄積した (図 3, N, O)。8 週齢では 5xFAD/AQP4 KO においてわずかではあるが、Aβ₄₀、Aβ₄₂ ともに高値を示した (図 3, N, O)。その後 24 週齢まで AQP4 KO による影響が一過性に消失したが、32 週齢以降 5xFAD/AQP4 KO において可溶性画分中の Aβ₄₂ の濃度が高値を示した (図 3, N, O)。

(2) 5xFAD におけるグリオシス

AD 患者の脳や AD モデルマウスの脳ではアミロイドプラークの周囲にリアクティブアストロサイトや活性化ミクログリアの集積 (グリオシス) がみられる。そこでいくつかのリアクティブアストロサイトや活性化ミクログリアのマーカーの発現を定量的 PCR 法により経時的に測定した (図 4A)。リアクティブアストロサイトのマーカーであるグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) の発現は加齢とともに増加し 40 週齢では野生型の 8 倍以上の発現量を示した。しかしながら、AQP4 の発現の有無による差異は認められなかった。一方、ミクログリアのマーカーである CX3CR1 も加齢とともに発現が増加したが、GFAP と比較すると増加率は低く、40 週齢で野生型の 2~2.5 倍程度にとどまった。IL1β や IL6 という炎症性サイトカインの発現も同様であった。興味深いことに、AD 病態時に現れるミクログリアに発現が高まる triggering receptor expressed on myeloid cell 2 (TREM2) は 24 週齢では野生型の 3 倍程度であったが、32 週齢では野生型の 10 倍以上の発現を示した。40 週齢ではやや低下したが、野生型の 8 倍前後の発現が認められた。しかしながら、GFAP の発現同様これらミクログリアのマーカーの発現に AQP4 の発現の有無による差異は認められなかった。同様の結果が、脳の矢状断パラフィン包埋切片の GFAP 及び活性化ミクログリアのマーカーである Iba1 の染色によっても得られた (図 4, B-G)。

(3) 5xFAD の活動量に対する AQP4 欠損の影響

AQP4 を欠損した 5xFAD は加齢とともに行動量が減少することが日常的に観察されていた。この現象がいつ始まるのかを明らかにするため、実験動物中央研究所および米国 Vium 社との共同研究で、5xFAD、5xFAD/AQP4 KO および AQP4 KO の 3 群各 11 匹について 20 週齢から 36 週齢まで 4 ヶ月間に渡り 24 時間ビデオ撮影による行動解析を行った (図 5)。活動量の日内変動を見ると、消灯直後と点灯直前の 2 回活動量が上昇する点で、3 群間では AQP4 KO 群が最も野生型に近かった (図 5A)。一方、5xFAD マウスは AQP4 の有無に関わらず点灯直前の活動量の上昇が見られなかった (図 5A)。興味深いことに 5xFAD/AQP4 KO 群の夜間の活動量は加齢とともに徐々に低下した (図 5, A, B)。5xFAD/AQP4 KO 群の夜間活動量の低下は解析開始時 (20 週齢) から徐々に低下したが、特に 30 週齢から 32 週齢にかけて急激に低下した (図 5, B)。この時期には 5xFAD/AQP4 KO 群は昼間の活動も低下した。一方、5xFAD 群は期間を通じて夜間の活動量は一貫して高く、かつ AQP4 KO と比較しても持続的であった (図 5, A)。

(4) 5xFAD の脳波に対する AQP4 欠損の影響

24 時間ビデオ撮影による行動解析の結果、5xFAD/AQP4 KO の群では全ての個体が少なくとも 1 回のけいれん発作を起こした。けいれん発作は夜間の活動が低下した個体において起こっていることがビデオデータから明らかとなった。また、AD とてんかんの関連についても多数報告されている。これらのことから、夜間活動量の低下と神経活動の異常との関連が予想された。そこで 5xFAD 及び 5xFAD/AQP4 KO の脳波を測定した。4 ヶ月齢の 5xFAD、5xFAD/AQP4 KO いずれにおいてもてんかん様の脳波が観察され、その頻度は AQP4 の有無による差異はなかった (図 6)。しかしながら 10 ヶ月齢になると、5xFAD/AQP4 KO のてんかん様の脳波の頻度は著しく増加し、AQP4 を発現している 5xFAD と比較し有意に高かった (図 6)。

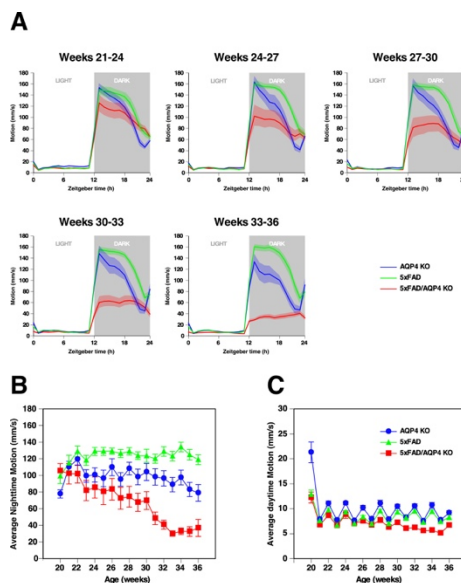


図5. 5xFADの活動量に対するAQP4欠損の影響 (A) 5xFAD (緑)、AQP4 KO (青)、5xFAD/AQP4 KO (赤) における活動の日内変動の平均。 (B) 5xFAD (緑)、AQP4 KO (青)、5xFAD/AQP4 KO (赤) における夜間の活動量の経時変化。 (C) 5xFAD (緑)、AQP4 KO (青)、5xFAD/AQP4 KO (赤) における昼間の活動量の経時変化。2週間ごとのケージ交換の際に昼間の活動量は上昇する。

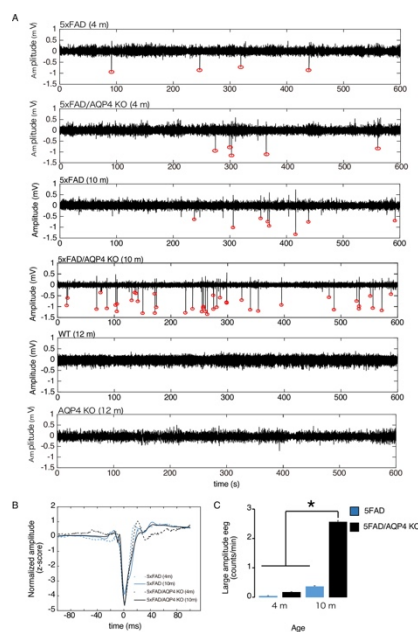


図6. 5xFADにおける脳波に対するAQP4欠損の影響 (A) 4ヶ月齢 (4 m) の5xFAD、5xFAD/AQP4 KO、10ヶ月齢 (10 m) の5xFAD、5xFAD/AQP4 KO、12ヶ月齢 (12 m) の野生型及びAQP4 KOの脳波。 (B) てんかん様の脳波の波形。 (C) 単位時間あたりのてんかん様脳波の数。

(5) 5xFAD の行動試験

① T-maze test

およそ7ヶ月齢の5xFAD、5xFAD/AQP4 KO、AQP4 KO各マウスの認知機能を野生型マウスと比較するため、藤田医科大学と共同でT-maze testを行った。AQP4 KOは野生型と遜色ない正解率を示したが、5xFAD、5xFAD/AQP4 KOはいずれも正解率が低下しており、両群間に統計学的有意差はなかった(図7)。

② 握力

4ヶ月齢および9ヶ月齢で5xFAD、5xFAD/AQP4 KO、AQP4 KO及び野生型の握力を測定した。4ヶ月齢では群間に有意差はなかったが、9ヶ月齢では5xFAD/AQP4 KOにおいて握力の有意な低下が認められた(図7)。

(6) 考察と今後の展望

5xFADはA β ₄₂を過剰に産生するマウスである。産生されたA β は速やかにアミロイドプラークとして脳実質に蓄積することが示唆されている。従って、仮に脳実質内の老廃物を排出する機構が存在し、それにAQP4が関与していたとしてもこのマウスモデルにおいてはA β の排出に関してはこの機構の寄与はほとんどなく、従ってAQP4欠損の影響も現れにくいと考えられる。実際に、5xFADでは組織学的検討によるアミロイドプラークの蓄積及び生化学的検討による不溶性A β の蓄積に対してAQP4欠損の影響は認められなかった。この結果と同様リアクティブアストロサイトや活性化ミクログリアの集積にもAQP4欠損の影響は認められなかったことから、AD病態におけるグリオシスは、脳実質に加齢とともに蓄積するアミロイドプラークに反応して起こる現象であるということが示唆された。T-maze testによって認知機能を評価したところ、およそ7ヶ月齢の5xFADではAQP4の有無にかかわらず同様に認知機能の低下が認められたことから、認知機能の低下はアミロイドプラーク蓄積・グリオシス・神経炎症といった一連の病態との関連が示唆されるが、より早期におけるテストを行う必要がある。

一方、5xFADはAQP4の有無にかかわらず早期(4ヶ月齢)からてんかん様の脳波が観察されたが、AQP4を欠損させることにより10ヶ月齢ではその頻度が劇的に増加し、AQP4を発現した5xFADよりも有意に高かった。また、7ヶ月齢を超えると5xFAD/AQP4 KOは夜間活動量が低下し始め、8ヶ月齢までの間に急激に低下した。更に、夜間の活動低下が起こると5xFAD/AQP4 KOは9ヶ月齢までの間に少なくとも1回はけいれんを引き起こした。また、夜間の行動が低下する時期には握力も低下しており、運動機能の低下が示唆された。すなわち5xFAD/AQP4 KOの夜間活動低下は運動機能低下を伴っており、脳波の異常との関連が予想された。また、神経炎症はAQP4の有無にかかわらずアミロイドプラーク(不溶性A β)の蓄積に伴って同様に起こることから、夜間活動の低下・脳波異常には不溶性A β の蓄積・グリオシス・神経炎症との関連性は薄いと考えられた。一方、AQP4を発現する5xFADの夜間の活動は一貫して高く、更にAQP4 KOよりも持続的であった。ただし、5xFADも長期飼育した場合、5xFAD/AQP4 KOと同様に活動量の低下・けいれん発作が起こることが確認されたことから、AQP4欠損により5xFADの表現系出現が早期にシフトすることが明らかとなった。

メカニズムとして考えられることは、第1にこの時期に可溶性A β ₄₂の濃度が、5xFAD/AQP4 KOにおいて有意に高まることから、可溶性A β ₄₂の濃度が徐々に上昇し、脳の活動に影響を与えた可能性がある。当初は産生されても直ちにアミロイドプラークとして実質内に蓄積していたA β がこの時期に飽和し、プラークとして十分に保持できなくなったことにより、脳実質中の可溶性A β ₄₂が蓄積し始め、このマウスのA β の除去に対する脳実質内の老廃物の排出機構の占めるウェイトが高まる一方で、AQP4の欠損によりその機能が低下したためAQP4を欠損した5xFADで表現系の出現が早まった可能性が考えられる。第2にこの時期にはミクログリアにおいてTREM2の発現が亢進することから、ミクログリアに病態と関連した何らかの変化が生じていることが予想される。TREM2の発現は死滅した神経細胞の細胞膜成分によっても誘導されるとの報告があることから、死滅した神経細胞から放出される神経傷害分子により引き起こされている可能性も示唆される。考えられる分子は、神経伝達物質・細胞外のカリウムイオン等である。その他脳の老廃物の排出機構により脳の外に排出されるべき未同定の分子による可能性も考えられる。

今後は上述の可能性を検証するとともに、より脳実質内の老廃物の排出機構がA β の除去に重要なウェイトを占めていると考えられる脳アミロイド血管症のモデルのAQP4をノックアウトし、血管壁へのアミロイドの沈着、脳実質内のA β の濃度への影響について検討していく。

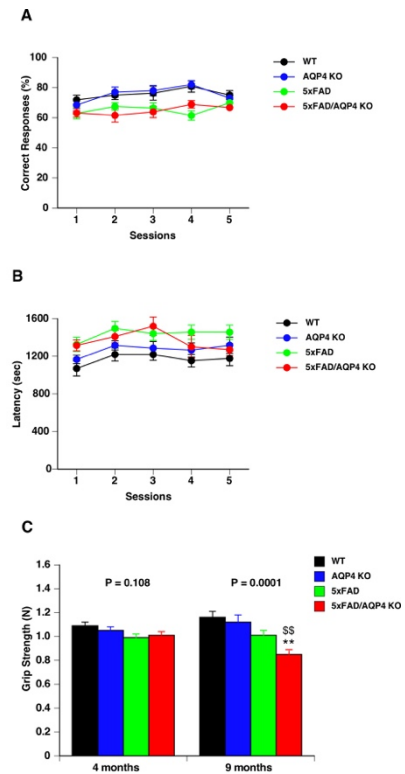


図7. 行動試験 (A) T-mazeテスト。正解率 (A) と所要時間 (B)。 (C) 握力。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 6 件)

1. Mestre H, Hablitz LM, (1 5 名省略), Abe Y, Yasui M, (5 名省略), Nedergarrd M. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *e-Life* (2018) **7**, e40070 (査読有り) DOI: 10.7554/eLife.40070
2. Obata T, Kershaw J, Tachibana Y, Miyauchi T, Abe Y, (4 名省略), Aoki I, Yasui M. Comparison of diffusion-weighted MRI and anti-Stokes Raman scattering (CARS) measurements of the inter-compartmental exchange-time of water in expression-controlled aquaporin-4 cells. *Sci. Rep.* (2018) **8**, 17954 (査読有り) DOI:10.1038/s41598-018-36264-9
3. Watanabe-Matsumoto S, Moriwaki Y, (3 名省略), Abe Y, Yasui M, Misawa H. Dissociation of Blood-brain barrier disruption and disease manifestation in an aquaporin-4-deficient mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Res.* (2018) **133**, 48-57. (査読有り) DOI: 10.1016/j.neures.2017.11.001
4. Murayama T, Wada H, Abe Y, Niikura T. Alteration of global protein SUMOylation in neurons and astrocytes in response to Alzheimer's disease-associated insults. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2018) **500**, 470-475. (査読有り) DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.104.
5. Maruyama T, Abe Y, and Niikura T. SENP1 and SENP2 regulate SUMOylation of amyloid precursor protein. *Heliyon* (2018) **4**, e00601 (査読有り) DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00601
6. Murakami M, Nagahama M, Abe Y, Niikura T. Humanin affects object recognition and gliosis in short-term cuprizone-treated mice. *Neuropeptides* (2017) **66**, 90-96. (査読有り) DOI: 10.1016/j.npep.2017.10.002

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：新倉 貴子

ローマ字氏名：NIIKURA, Takako

所属研究機関名：上智大学

部局名：理工学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：10301491

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。