

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01042

研究課題名(和文) 死細胞・生細胞間シグナル伝達による変性拡散仮説の確立と新規治療開発

研究課題名(英文) Establishment of neurodegeneration-expansion by death cell-live cell signal transduction and development of new therapeutics targeting on the signal

研究代表者

岡澤 均 (Okazawa, Hitoshi)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50261996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究『死細胞・生細胞間シグナル伝達による変性拡散仮説の確立と応用』は、はじめに、新規ネクローシス(TRIAD)を鋭敏に検出するマーカー分子pSer46MARCKSを活用して、アルツハイマー病などの病態時間軸における新規ネクローシスの時期を特定した。次に、生化学的手法、遺伝学的手法、細胞生物学的手法などを用いて、新規ネクローシスに至る上流分子経路を解明した。さらに、ネクローシス細胞膜分子変化あるいはネクローシス細胞の放出分子が、周辺の神経細胞等に引き起こす下流分子経路(2次的細胞変性)を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上記の解析を疾患横断的に実施・比較することで、得られた結果に基づいて、神経変性疾患における新規ネクローシスの時間軸上の位置付けを定義すると同時に、死細胞・生細胞間シグナル伝達の観点から『変性』の新たな概念を樹立することができた。また、最終的に、シグナル経路遮断を行い、細胞レベル、個体レベル(病理および認知機能等の行動解析)で回復が見られるかを検討したところ、候補となるシグナル経路の病的意義を実証することができた。これにより、従来の戦略とは異なる治療法の開発が可能となった。

研究成果の概要(英文)：In this project, we revealed the time point when the new type of necrosis named TRIAD initiates during the course of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. Next, we revealed the upstream pathway of TRIAD by using biochemical, genetic and cell biological experiments. Furthermore, we revealed how the factors released from TRIAD or the membrane molecules of TRIAD neurons induced secondary necrosis in the downstream.

研究分野：神経内科

キーワード：神経変性疾患 アルツハイマー病 前頭側頭葉変性症 ネクローシス 変性拡散

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患において細胞死の起きる時期は異論のあるところである。例えば、パーキンソン病においては、黒質ドパミン細胞が細胞を起し、残存神経細胞数が、ある閾値を切ると振戦・固縮・無動など症候学的発症につながると考えられてきた。一方、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、ポリグルタミン病などにおいては、細胞死は長い経過を経た最終段階に顕著になるものと多くの研究者に考えられてきた。すなわち、疾患タンパク質の凝集体あるいは疾患遺伝子由来RNAのRNA fociなどが形成され、これらが細胞内外から神経細胞の機能障害を誘発して、最終的に細胞死に至るとの仮説である。2つの仮説の中で、細胞死の時間軸上の位置付けは異なるものである。つまり、病態仮説を組み立てる上で極めて重要であるにもかかわらず、時間軸上の位置付けは依然として明確ではない。

## 2. 研究の目的

本研究『死細胞・生細胞間シグナル伝達による変性拡散仮説の確立と応用』では、はじめに、私たちが提唱している『新規ネクローシス(TRIAD)』を鋭敏に検出するマーカー分子 pSer46MARCKS を活用して、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、パーキンソン病、ポリグルタミン病などの神経変性疾患の病態時間軸における新規ネクローシスの時期を特定する。次に、生化学的手法、遺伝学的手法、細胞生物学的手法などを用いて、新規ネクローシスに至る上流分子経路を解明する。さらに、ネクローシス細胞膜分子変化あるいはネクローシス細胞の放出分子が、周辺の神経細胞等に引き起こす下流分子経路(2次的細胞変性)を明らかにする。これら3つの解析結果を疾患横断的に実施・比較することで、神経変性疾患における新規ネクローシスの時間軸上の位置付けを定義すると同時に、死細胞・生細胞間シグナル伝達の観点から『変性』の新たな概念の樹立を目指す。また、上記の研究ステップの中で、シグナル経路を担うコア分子への介入による in vivo 治療効果を検討し、新たな治療法シーズの開発を目指す。

## 3. 研究の方法

### 1) 神経変性疾患におけるネクローシスの時間軸上の再定義

#### **1-a) pSer46-MARCKS をマーカーとする新規ネクローシス時間軸変化の定量的評価**

私たちは2010年より、変性疾患ノックマウスの作成を始め、これまでに4種類のマウス **FTLD** 遺伝子に変異を挿入したノックインマウスを作成している。また、**AD** については、**APP** 変異と **PS1** 変異が計5箇所入った **Tg** マウスである **5xFAD** マウスと、理化学研究所・西道博士との共同研究のもと、**AD** モデルマウスとしてヒト変異 **APP** 遺伝子を挿入したノックインマウスを頻用している。これ以外にも、変異 **PS1-Tg**、変異 **PS2-Tg**、変異 **APP-Tg** を保有している。**FTLD-KI** マウスのうち **PGRN-KI** については、先述した通り解析を行い、**Gas6-Tyro3** 系の活性化を発見し、論文報告を行った(**Fujita et al, Nature Commun 2018**)。また、私たちは、**AD** モデルマウス(**5xFAD**)の網羅的リン酸化プロテオーム解析を行い、**MARCKS** タンパク質の **Ser46** リン酸化が1ヶ月齢マウス(未発症、未アミロイド凝集)に上昇していること、免疫染色を行うと **pSer46-MARCKS** が変性神経突起に染色されること、さらに **pSer46-MARCKS** の中心部にはネクローシスを起こした神経細胞核の残存が **DAPI** 染色で認

められること(図1)を報告している(**Sci Rep 2016**)。pSer46-MARCKSを用いることで従来検出できなかったネクローシスを鋭敏に検出できることが明らかになっている。

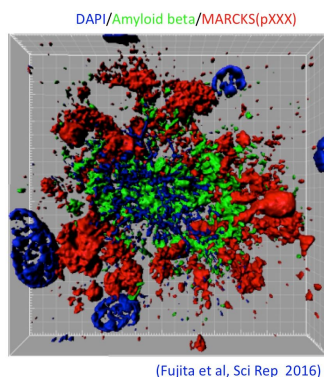


図1：pSer46MARCKSで染色される変性神経突起の集まる中心部には、ネクローシスを起こした細胞が存在する。

そこで高感度にネクローシスを検出するpSer46-MARCKS+DAPIの免疫染色を用いて、種々の神経変性疾患モデルマウスを行い、ネクローシス頻度の時間軸上の推移を定量的に評価する。

## 2) 新規ネクローシスに至る上流の病態機序解明

本研究では、各種変性疾患の細胞内疾患タンパク質蓄積が新規ネクローシスにつながる細胞内シグナル経路を従来私たちが用いてきた生化学的、細胞生物学的手法、遺伝学的手法を駆使して解明する(**Nat Commun 2013, Mol Psychiatry 2014, EMBO Mol Med 2014, Sci Rep 2016, Nat Commun 2017, Nat Commun 2018**)。

## 3) 死細胞・生細胞間シグナル伝達と2次的細胞変性の解明

死細胞・生細胞間シグナル伝達の下流経路を同定する。インフォマティクス解析あるいは計算論解析から推定された新たな死細胞・生細胞間シグナル伝達経路については、マウスモデル、凍結脳サンプルを用いて確認を行う。

## 4) まとめ：病態初期からのネクローシスが引き起こす『変性拡散』の概念確立

複数の変性疾患での早期細胞死の上下流分子経路を比較することで、共通性を抽出して仮説の一般化を図り、共通病態としての新たな細胞死仮説(早期細胞死依存的な変性拡散仮説)すなわち、『死細胞から生細胞への膜タンパク分子間のシグナル伝達、あるいは、死細胞から放出される液性因子の生細胞へのシグナル伝達が、ネクローシスを起こした神経細胞の周辺の神経細胞に悪影響を与えて変性状態が拡散する』を検証する。

## 4. 研究成果

### 1) 神経変性疾患におけるネクローシスの時間軸上の再定義

1ヶ月齢から12ヶ月齢の5xFADマウスとAPP遺伝子変異ノックインマウス(APP-KIマウス)を対象にpSer46-MARCKSをマーカーとする新規ネクローシス時間軸変化の定量的評価を行った。この結果、pSer46-MARCKSシグナルを周辺に伴い中心部にアミロイドを細胞内に持つ単一のネクローシス細胞が、5xFADマウスとAPP-KIマウスのいずれにおいても1ヶ月齢から認められ、3ヶ月にかけて増加し、それ以後は減少した。代わりに、より広範囲に複数のネクローシス細胞が集簇してpSer46-MARCKSシグナルも広範囲に分布する像が見られ、これは3ヶ月齢から増加していた。さらに、細胞のDAPIシグナルもpSer46-MARCKSシグナルも減弱消失して、アミロイドのみ残存する像が見られ、これは6ヶ月齢から増加していた(**Tanaka et al, Nat**

**Commun 2020**)。一方、**PGRN-KI, Tau-KI, VCP-KI, CHMP2b-KI** マウスの4種類の **FTLD** モデルマウスについても同様に検討を行った。その結果、これらの **FTLD** モデル病態においても、1ヶ月齢から **pSer46-MARCKS** シグナルを周辺に伴うネクローシス像が認められた(**Homma et al, LSA 2021**)。

### 2) 新規ネクローシスに至る上流の病態機序解明

**Erk1/2** の活性化につながることが推測されていたが、**5xFAD** マウスと **APP** 遺伝子変異ノックインマウス(**APP-KI** マウス)を含む5種類の **AD** モデルマウスと **PGRN-KI, Tau-KI, VCP-KI, CHMP2B-KI** マウスの4種類の **FTLD** モデルマウスの1ヶ月齢から12ヶ月齢までのリン酸化プロテオームデータを、スパコンを用いて統合的に解析したところ、**PKC** から **Erk1/2** につながる経路が最重要経路として抽出された(**Jin et al, Commun Biol 2021**)。

### 3) 死細胞・生細胞間シグナル伝達と2次的細胞変性の解明

**AD** モデルマウスの早期細胞死の詳細な脳サンプルに対して網羅的リン酸化プロテオーム解析を行い、得られたリン酸化タンパク質変化を計算論に解析した結果、**TRIAD** ネクローシスから放出が推定された物質が新たな **TRIAD** ネクローシスを誘導することが明らかになった。

### 4) まとめ：病態初期からのネクローシスが引き起こす『変性拡散』の概念確立

以上の項目の成果から、『死細胞から生細胞への膜タンパク分子間のシグナル伝達、あるいは、死細胞から放出される液性因子の生細胞へのシグナル伝達が、ネクローシスを起こした神経細胞の周辺の神経細胞に悪影響を与えて変性状態が拡散する』が **AD** 病態および **FTLD** 病態において成立することを確認した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 岡澤 均	4. 巻 38
2. 論文標題 Alzheimer病態に於ける細胞内アミロイド, 細胞死, 細胞外アミロイド凝縮の時間的關係	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 347 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 岡澤 均	4. 巻 74
2. 論文標題 臨床をベースとする基礎研究者のキャリアパスとリーダーシップ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 59 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 望月 秀樹, 青木 正志, 池中 建介, 井上 治久, 岩坪 威, 宇川 義一, 岡澤 均, 小野 賢二郎, 小野寺 理, 北川 一夫, 齊藤 祐子, 下畑 享良, 高橋 良輔, 戸田 達史, 中原 仁, 松本 理器, 水澤 英洋, 三井 純, 村山 繁雄, 勝野 雅央, 青木 吉嗣, 石浦 浩之, 和泉 唯信, 小池 春樹, 島田 斉, 高橋 祐二, 徳田 隆彦, 中嶋 秀人, 波田野 琢, 三澤 園子, 渡辺 宏久	4. 巻 61
2. 論文標題 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床神経学	6. 最初と最後の頁 709 ~ 721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jin M, Shiwaku H, Tanaka H, Obita T, Ohuchi S, Yoshioka Y, Jin X, Kondo K, Fujita K, Homma H, Nakajima K, Mizuguchi M, Okazawa H	4. 巻 12
2. 論文標題 Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26851-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka H, Kondo K, Fujita K, Homma H, Tagawa K, Jin X, Jin M, Yoshioka Y, Takayama S, Masuda H, Tokuyama R, Nakazaki Y, Saito T, Saido T, Murayama S, Ikura T, Ito N, Yamamori Y, Tomii K, Bianchi ME, Okazawa H	4. 巻 4
2. 論文標題 HMGB1 signaling phosphorylates Ku70 and impairs DNA damage repair in Alzheimer's disease pathology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02671-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 味岡 逸樹, 岡澤 均	4. 巻 39
2. 論文標題 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター (CBIR)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1232 ~ 1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo K, Ikura T, Tanaka H, Fujita K, Takayama S, Yoshioka Y, Tagawa K, Homma H, Liu S, Kawasaki R, Huang Y, Ito N, Tate SI, Okazawa H	4. 巻 12
2. 論文標題 Hepta-Histidine Inhibits Tau Aggregation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3015 ~ 3027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscemneuro.1c00164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jin M, Jin X, Homma H, Fujita K, Tanaka H, Murayama S, Akatsu H, Tagawa K, Okazawa H	4. 巻 4
2. 論文標題 Prediction and verification of the AD-FTLD common pathomechanism based on dynamic molecular network analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02475-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Homma H, Tanaka H, Jin M, Jin X, Huang Y, Yoshioka Y, Bertens CJ, Tsumaki K, Kondo K, Shiwaku H, Tagawa K, Akatsu H, Atsuta N, Katsuno M, Furukawa K, Ishiki A, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Yokota T, Inoue H, Arai H, Sobue G, Sone M, Fujita K, Okazawa H	4. 巻 4
2. 論文標題 DNA damage in embryonic neural stem cell determines FTLs' fate via early-stage neuronal necrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okazawa H	4. 巻 41
2. 論文標題 Intracellular amyloid hypothesis for ultra early phase pathology of Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 93~98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito M, Nakayama M, Fujita K, Uchida A, Yano H, Goto S, Okazawa H, Sone M	4. 巻 95
2. 論文標題 Role of the Drosophila YATA protein in the proper subcellular localization of COPI revealed by in vivo analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes & Genetic Systems	6. 最初と最後の頁 303~314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1266/ggs.20-00027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Abdellatif M, ..., Okazawa H, et al	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1~382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 岡澤 均	4. 巻 37
2. 論文標題 アルツハイマー病態に於ける細胞内アミロイド、細胞死、細胞外アミロイド凝縮の時間的關係	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 S119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中 ひかり, 岡澤 均	4. 巻 273
2. 論文標題 ダウンストリームを治療する	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 93 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yang SS, Ishida T, Fujita K, Nakai Y, Ono T, Okazawa H	4. 巻 523
2. 論文標題 PQBP1, an intellectual disability causative gene, affects bone development and growth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 894 ~ 899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 田中 ひかり, 岡澤 均	4. 巻 38
2. 論文標題 脊髄小脳失調症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 365 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, Okazawa H	4. 巻 11
2. 論文標題 YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14353-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 近藤 和, 藤田 慶大, 岡澤 均	4. 巻 37
2. 論文標題 脊髄小脳失調症とYAPdeltaC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1007 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中 ひかり, 岡澤 均	4. 巻 12
2. 論文標題 発達障害原因遺伝子PQBP1はアルツハイマー病態を制御する	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ケミカルバイオロジー	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rahmn SK, Okazawa H, Chen YW	4. 巻 206
2. 論文標題 Frameshift PQBP-1 mutants K192Sfs*7 and R153Sfs*41 implicated in X-linked intellectual disability form stable dimers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Structural Biology	6. 最初と最後の頁 305 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsb.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 24件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 白井 慎一, 林 宏至, 手嶋 剛, 浅井 克仁, 村松 慎一, 岡澤 均, 矢部 一郎
2. 発表標題 脊髄小脳失調症1型における遺伝子治療医師主導治験実施にむけて
3. 学会等名 日本小脳学会第12回学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田 慶大, 本間 秀典, 田中 ひかり, Meihua Jin, Xiaocen Jin, Yong Huang, 吉岡 優希, 近藤 和, 塩飽 裕紀, 田川 一彦, 岡澤 均
2. 発表標題 胎児期神経幹細胞のDNA損傷が早期神経細胞ネクロシスを介してFTLD発症を運命付ける
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 HMGB1モノクローナル抗体による前頭側頭葉変性症の治療開発
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Big data-driven research of neurodegenerative diseases
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田 慶大, 岡澤 均
2. 発表標題 脊髄小脳失調症 1 型における遺伝子治療
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Deciphering and tacking the ultra-early phase pathology of Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 The 15th International Conference on Alzheimer ' s and Parkinson ' s Diseases ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 ひかり, 近藤 和, 陳 西貴, 本間 秀典, 藤田 慶大, 田川 一彦, 岡澤 均
2. 発表標題 発達障害原因遺伝子PQBP1はアルツハイマー病態を制御する
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 ひかり, 本間 秀典, 藤田 慶大, 近藤 和, 金 暁岑, 田川 一彦, 岡澤 均
2. 発表標題 YAP依存的ネクローシスは超早期アルツハイマー病態を制御する
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 アルツハイマー病の細胞死は、いつ起きるのか？
3. 学会等名 第42回神経組織培養研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 アルツハイマー病態に於ける細胞内アミロイド、細胞死、細胞外アミロイド凝縮の時間的關係
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka H, Kondo K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Saïdo T, Muramatsu SI, Fujita K, Okazawa H
2. 発表標題 Phosphorylation of SRRM2 leads to synaptic pathology at ultra-early phase of Alzheimer's disease
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 ハンチントン病の治療開発の動向
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Jin X, Tagawa K, Okazawa H
2. 発表標題 YAP-dependent necrosis regulates early stages of Alzheimer 's disease pathology
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Discovery of new pathologies and development of new therapeutics based on molecular network analysis against Alzheimer's disease
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 遺伝子治療によるアルツハイマー治療の可能性
3. 学会等名 第一期バイオインベストメントギルド第9回セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 神経変性疾患の病態に基づく遺伝子治療
3. 学会等名 第2回自治医科大学遺伝子治療研究センター(JMU-CGTR)シンポジウム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 網羅的解析が示唆する変性疾患の超早期病態
3. 学会等名 第23回東京 脳・神経セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Ultra-early phase pathology of neurodegeneration
3. 学会等名 China-Japan High-end Forum on Medical and Health Cooperation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Alzheimer ' s disease and Autophagy
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 New therapeutics development against ultra-early phase AD pathology
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 HMGB1 and Neurodegeneration
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Targeting HMGB1-mediated expansion of neurodegeneration at the ultra-early phase pathology of Alzheimer 's disease
3. 学会等名 AsCNP2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 アルツハイマー病の新規病態と遺伝子治療の発見
3. 学会等名 創薬薬理フォーラム第27回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujita K, Homma H, Kondo K, Tagawa K, Okazawa H
2. 発表標題 Ser46-phosphorylated MARCKS is a common mechanism of pre-aggregation neurite degeneration in across multiple dementia
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka H, Kondo K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Kerever A, Aoki S, Saito T, Saido T, Muramatsu SI, Fujita K, Okazawa H
2. 発表標題 The intellectual disability gene PQBP1 rescues Alzheimer's disease pathology
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Research and development of neurodegenerative diseases based on the all Japan Brain Bank Network
3. 学会等名 NEURO2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Gene therapy for spinocerebellar ataxia
3. 学会等名 The 25th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 アルツハイマー病の遺伝子治療の可能性
3. 学会等名 第24回認知神経科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 田中 ひかり, 近藤 和, 陳 西貴, 本間 秀典, 田川 一彦, Aurelian Kerever, 青木 茂樹, 斉藤 貴志, 西道 隆臣, 村松 慎一, 藤田 慶大, 岡澤 均
2. 発表標題 発達障害原因遺伝子 P QBP1はアルツハイマー病態を制御する
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 Gene therapy against SCA1 based on the molecular pathomechanism
3. 学会等名 60th Annual Meeting Of The Japanese Society of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡澤 均
2. 発表標題 認知症の新たな治療戦略と遺伝子治療の可能性
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujita K, Chen X, Homma H, Tagawa K, Okazawa H
2. 発表標題 Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLT-DTP via tau-mediated synaptic pathology
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazawa H
2. 発表標題 New Treatment Strategies in Huntington's Disease and Other Chorea
3. 学会等名 The 6th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Okazawa H, Tanaka H	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 564
3. 書名 Cerebellum as a CNS Hub	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>1. 2021.12.8EurekAlert!に掲載Tau and PQBP1: Protein Interaction Induces Inflammation in the Brain  2. 2021.11.18QLifeProに掲載「ADなどに関わるタウタンパク質が脳炎症を誘発する分子機構を解明 - 東京医歯大ほか」  3. 2021.11.16TECH+に掲載「認知症の原因タンパク質が脳の炎症を引き起こす仕組みを医科歯科大が解明」  4. 2021.11.16NHKニュースで紹介「認知症脳の炎症の仕組みマウス実験で解明東京医科歯科大」  5. 2021.11.16MEDIANTALKSに掲載「認知症の原因タンパク質が脳炎症を起こす仕組み解明 日本の研究グループ」  6. 2021.9.14EurekAlert!に掲載One protein to rule them all: a central target for treating dementia  7. 2021.8.24日刊工業新聞に掲載「東京医歯大など、2大認知症の共通病態解明分子標的薬開発に道」  8. 2021.8.16 QLifeProに掲載「スパコンによるビッグデータ解析で2大認知症の共通病態を解明 - 東京医歯大ほか」  9. 2021.6.17 QLifeProに掲載「前頭側頭葉変性症、胎児期のDNA損傷が数十年後の発症に関連 - 東京医歯大ほか」  10. 2021.6.15日本経済新聞に掲載「認知症光明見えるか 早期投与、進行抑制に道」  11. 2020.12.7日本経済新聞に掲載「認知症に遺伝子治療 米大など臨床研究開始 発症リスク抑制、根治狙う」  12. 2020.12.4日本経済新聞に掲載「認知症にも遺伝子治療目指すは根治と発症予防」  13. 2020.2.14科学新聞に掲載「アルツ病進行を左右超早期の細胞死解明」  14. 2020.2.13EurekAlert!に掲載Timing of brain cell death uncovers a new target for Alzheimer's treatment  15. 2019.7.15日本経済新聞に掲載「脳の遺伝子治療治験進むアルツハイマーやALS海外先行、日本は量産課題」  17. 2019.7.13日本経済新聞に掲載「脳を遺伝子治療、難病などで進む治験計画」</p>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------