

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03569

研究課題名(和文) 脳内免疫環境変化の解析によるアルツハイマー病の病態解明と治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of Alzheimer's disease by analysis of changes in the immune environment in the brain and its application to the treatment

研究代表者

高田 和幸 (Takata, Kazuyuki)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10434664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：アミロイドカスケード仮説における「A<sub>β</sub>」から「アルツハイマー病発症」への繋がりが未だ不明であり、アルツハイマー病の根治に向けたA<sub>β</sub>以外の新たな治療標的の探索による病態形成機序の解明の必要性が示唆されている。この背景のもと、脳内免疫を司り脳機能の恒常性維持に深く関わるミクログリアを標的とした、抗A<sub>β</sub>治療の次の一手に向けた研究を実施した。その結果、アルツハイマー病病態下にミクログリアを介して治療効果をもたらす可能性のある免疫関連分子の同定、ミクログリア関連の脳内環境変化の検出系や脳免疫を反映したヒト病態脳評価系構築、さらには治療薬開発に向けたシーズを探索することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病病態下にミクログリアを介して治療効果をもたらす可能性のある免疫関連分子を同定した点において、脳内免疫環境制御の治療における重要性を示した。また、この成果は、同じく今回の研究で構築に成功した脳免疫を反映したアルツハイマー病病態脳の評価系を用いてより詳細に解析することが可能であり、このヒト評価系の重要性を示すものである。さらに本研究で、診断と治療薬開発に向けたシーズを見出したことは、A<sub>β</sub>オリゴマーの生体イメージングと神経保護を同時に実施することを可能とするアルツハイマー病におけるニューロセラノスティクス開発の可能性を示したこととなり、学術的かつ社会的に意義のある研究成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The link from "A<sub>β</sub>" to "Alzheimer's disease onset" in the amyloid cascade hypothesis is still unclear, suggesting the need to elucidate the pathogenesis mechanism by searching for new therapeutic targets other than A<sub>β</sub> for the cure of Alzheimer's disease. Against this background, we conducted research on the next step of anti-A<sub>β</sub> therapy targeting microglia, which are responsible for brain immunity and deeply involved in maintaining homeostasis of brain functions. As a result, we succeeded in identifying immune-related molecules that may exert therapeutic effects via microglia in Alzheimer's disease condition, constructing a system for detecting microglia-related changes in the brain environment and evaluating brain pathology reflecting brain immunity, and searching for seeds for the development of therapeutic agents.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病 ミクログリア 脳免疫 オルガノイド アミロイド 神経細胞死 神経保護 iPS細胞

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アミロイドカスケード仮説に根差した抗 A 抗体医薬品が注目されている。その臨床試験結果の解析では、早期アルツハイマー病患者への投与により、脳内 A 蓄積が顕著に減少するが、認知機能低下の進行に対する効果は 30%程度の緩和に留まることが報告されている。この結果を含め、アミロイドカスケード仮説における「A」から「アルツハイマー病発症」への繋がりが未だ不明であることを考慮すると、アルツハイマー病の根治に向けた A 以外の新たな治療標的の探索による病態形成機序の解明の必要性が示唆されている。この背景のもと、脳内免疫を司り脳機能の恒常性維持に深く関わるミクログリアを標的とした、抗 A 治療の次の一手に向けた研究は、学術的に高い意義を有するものと考えられる。

### 2. 研究の目的

加齢やアルツハイマー病病態下に引き起こされるミクログリア関連の脳内環境変化の検出系や脳免疫を反映した脳病態評価系構築、さらには治療薬開発に向けたシーズを探索することを目的として研究を実施した。

### 3. 研究の方法

骨髄細胞は C57BL/6 マウス的大腿骨・脛骨から採取し、colony-stimulating factor-1 で刺激してミクログリア様細胞へ分化誘導した。初代培養ミクログリアは、C57BL/6 マウス新生仔の脳より調製した。骨髄由来ミクログリア様細胞の培養上清に含有される培養上清は enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) ベースのサイトカインアレイにて解析した。初代培養ミクログリアに培養上清と A を transforming growth factor-1 (TGF- $\beta$ 1) receptor type 1 (TGF- $\beta$ 1R1) の阻害薬である SB525334 の存在 / 非存在下に処置した後に細胞ホモジネートを調製し、ELISA によって貪食された A 量を定量した。アルツハイマー病モデルマウスとして APdE9 マウスを用い、その海馬内に骨髄由来ミクログリア様細胞を SB525334 の存在 / 非存在下に移植後、脳を採取して切片を作製して脳内 A 量をステレオロジーで解析した。一方で、同じく脳ホモジネートを作製して、ELISA で TGF- $\beta$ 1 の量を測定した。

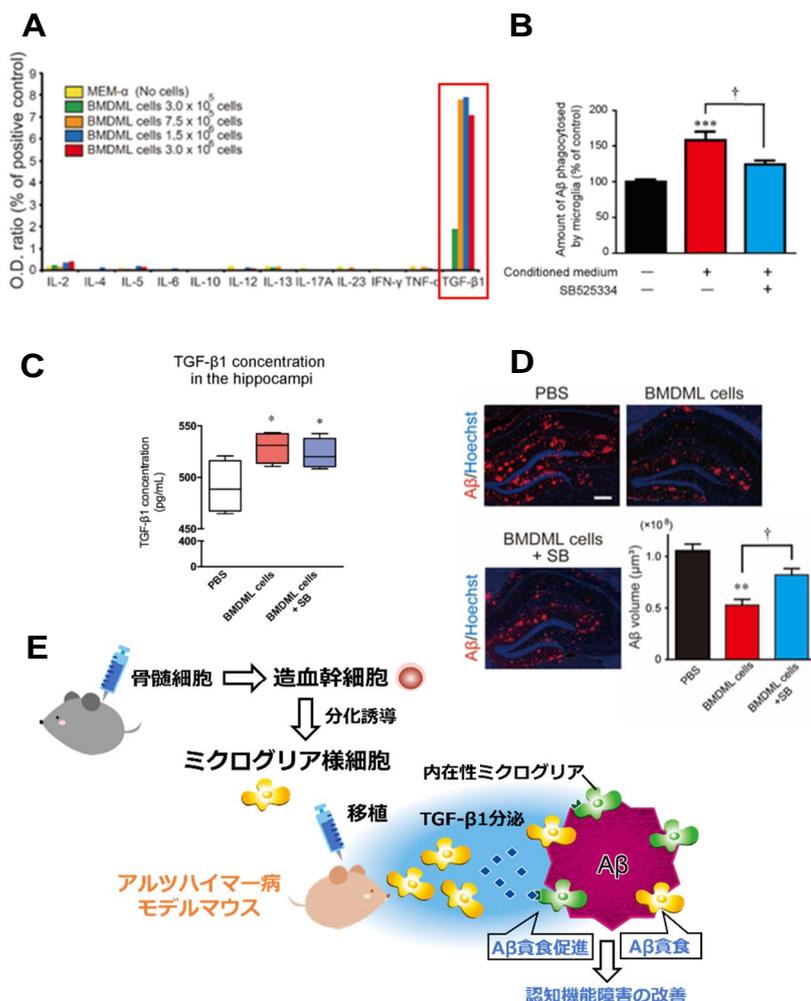
ヒト多能性幹 (hiPS) 細胞からミクログリアの前駆細胞である原始マクロファージ (hiMacs) を作製した。hiMacs に A オリゴマーを形成することができる *O*-acyl isopeptide A<sub>1-42</sub> (isoA) を処置した後、細胞を固定または細胞ホモジネートを作製して免疫細胞化学的染色法や Western blotting にて CX<sub>3</sub>CR<sub>1</sub> の発現を解析した。また、アクチン細胞骨格を phalloidin-rhodamine で染色した。大脳皮質オルガノイドの作製は無血清凝集浮遊培養法を用いた。作製したオルガノイドを hiMacs と共培養し、isoA を処置した。その後、オルガノイドを固定して免疫組織化学的染色法にて神経細胞を抗 microtubule associated proteins (MAP)-2 抗体で、ミクログリアを抗 ionized calcium-binding adapter molecule 1 (iba-1) 抗体で A を抗 A 抗体で核を Hoechst33342 で染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。また細胞生存率を WST-8 assay にて解析した。A プラークの形態は ImageJ で画像解析した。

isoA から作製した A オリゴマーを結合させたセファロースビーズを用い、先行研究でアルツハイマー病モデルマウス脳内の A 量を減少させることが報告されているハーブ *Bacopa monniera* の全草抽出エキスから A オリゴマーに結合する低分子化合物を探索し、HPLC、NMR、MS を用いて解析した結果、plantainoside B (plant. B) を同定した。hiPS からコリン作動性神経細胞を分化誘導し、plant. B の存在 / 非存在下に isoA を処置し、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定して細胞障害の指標とした。無細胞系にて A の凝集に対する plant. B の作用を原子間力顕微鏡で解析した。一方、放射性同位元素 <sup>125</sup>I を標識した plant. B (<sup>125</sup>I-plant. B) を A 凝集体と混合して blue native ポリアクリルアミドゲルで展開し、autoradiography にて放射能を検出した。また、脳内 A 蓄積を示すアルツハイマー病モデルマウス (APdE9) の脳切片に <sup>125</sup>I-plant. B を処置し、同じく autoradiography で放射能を検出した。野生型マウスの海馬内へ plant. B の存在 / 非存在下に isoA を投与し、新規物体認識試験にて認知機能を解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) TGF-1 がもたらす脳内免疫環境の変化と脳内 A クリアランスの促進

これまでに我々は、マウス骨髄や末梢血から採取した造血幹細胞由来のミクログリア様細胞をアルツハイマー病モデルマウス脳に移植すると、脳内 A が減少して認知機能が回復することを報告してきた (*J. Alzheimers Dis.*, 64;563-585, 2018, *J. Alzheimers Dis.*, 73;413-429, 2020)。しかし、造血幹細胞由来ミクログリア様細胞がもたらす脳内免疫環境変化については解析していなかった。そこで、骨髄由来ミクログリア様細胞の培養上清に含まれる液性因子を



解析した結果、TGF-1 が多量に分泌されていることが分かった (図 1 A)。また、マウス初代培養ミクログリアにこの培養上清を処置すると、初代培養ミクログリアの A 貪食機能が促進され、その促進は TGF-1 receptor 阻害剤 (ALK5 inhibitor ; SB525334) によって抑制された (図 1 B)。さらに、骨髄由来ミクログリア様細胞をアルツハイマー病モデルマウス脳に移植すると、脳内の TGF-1 量が増加し (図 1 C) さらに脳内 A が減少するが、この減少は SB525334 の同時投与により抑制されることが分かった (図 1 D)。TGF-1 のような抗炎症性サイトカインがもたらす脳内免疫環境の変化はアルツハイマー病に対して拮抗的に作用する可能性が示唆された。

図 1 骨髄由来ミクログリア様細胞が分泌する TGF-1 による初代培養ミクログリアの A 貪食機促進と脳内 A クリアランスの促進 (Kuroda et al., *Neuroscience*, 438;217-228, 2020)

##### (2) 脳免疫を再現できるアルツハイマー病病態脳評価系の構築

多能性幹細胞から大脳皮質オルガノイドを作製する技術が開発されているが、本法では内胚葉由来のミクログリアを含有するオルガノイドを作製することはできない。本研究では、hiPS 細胞からミクログリア前駆細胞 (hiMacs) と大脳皮質オルガノイドを作製し、共培養することで脳免疫環境を再現できる大脳皮質オルガノイドの作製を試みた。今回の共培養に用いた hiMacs に安定した A オリゴマーを形成することができる isoA を処置したところ、hiMacs において、ミクログリアの恒常性マーカーである CX<sub>3</sub>CR<sub>1</sub> の発現が低下し、アルツハイマー病病態脳で見つかった DAM と呼ばれるミクログリアの亜種団様の変化を示した (図 2 A)。また、isoA を大脳皮質オルガノイドに処置すると顕著な神経細胞死が誘導され、この細胞死は hiMacs の添加数に反比例して抑制された (図 2 B)。次にアルツハイマー病病態脳を再現するために A を処置したところ、オルガノイド表面への接着のみならず、内部で A プラークの形成が見られ、さらにそのプラークの表面は、神経毒性を示すとされるホットスポット様の鋸歯状構造であったが、共培養した hiMacs 周辺では滑面構造となった (図 2 C)。このことから、hiMacs は A 貪食による A プラークのクリアランスや表面構造の修飾により大脳皮質オルガノイドにおける A 神経細胞障害を抑制することが示唆された。このように、脳免疫環境をも再現できるミクログリアを含有するアルツハイマー病病態脳の評価系構築に成功した (図 2 D)。

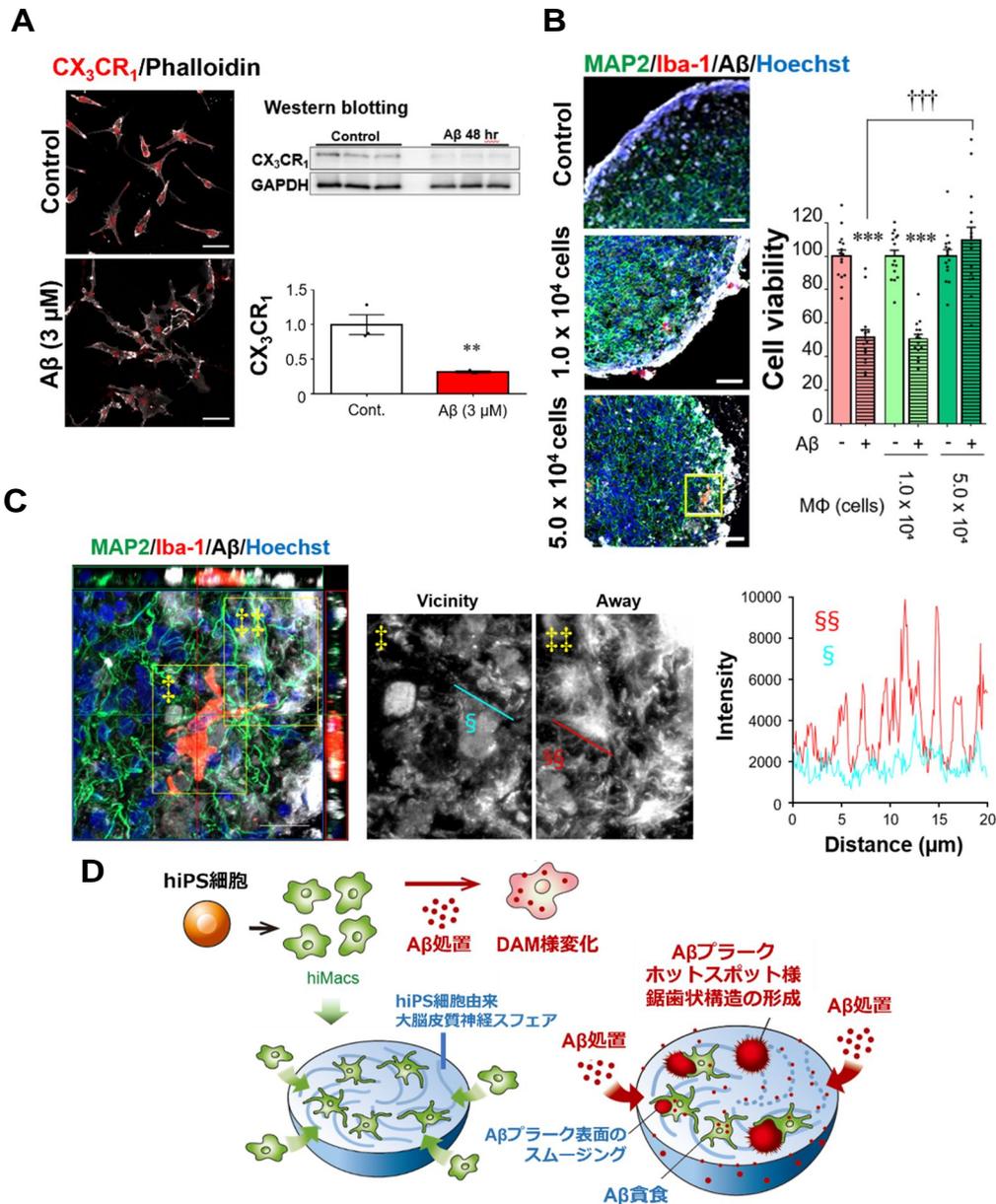


図2 ヒト iPS 細胞から誘導した大脳皮質オルガノイドとミクログリアとの共培養系への A オリゴマー処置による脳免疫を再現できるアルツハイマー病病態脳評価系の構築 (Takata et al., *Tissue Cell*, 81:102023, 2023)

### (3) 脳内環境変化の検出系の構築ならびに治療薬開発に向けたシーズの探索

脳内で蓄積する高度に線維化した A を非侵襲的に生体内で検出するための SPECT が開発されている。しかし、神経毒性の本体とされる A オリゴマーを生体イメージングするための手段は構築されていない。そこで、記憶増強に使用される伝承生薬である、*Bacopa monniera* の抽出液から A オリゴマーに親和性をもって結合する低分子化合物 plant. B を見出し (図 3 A)、その特性を解析した。その結果、plant. B は iso A によって誘導される hiPS 細胞由来コリン作動性神経の細胞死を有意に抑制した (図 3 B)。また、原子間力顕微鏡を用いた解析において plant. B は A の凝集を抑制した (図 3 C)。さらに <sup>125</sup>I-plant. B を用いて、ゲルに流した A との結合性を解析したところ、<sup>125</sup>I-plant. B は、A オリゴマーや A フィブリルに対して結合性を示すことが示唆され (図 3 D)。また、*ex vivo* にてアルツハイマー病モデルマウス脳切片と <sup>125</sup>I-plant. B を反応させた結果、野生型マウス切片ではほとんど検出されなかった放射活性が、アルツハイマー病モデルマウス脳切片全体で検出された (図 3 E)。最後に、野生型マウスの海馬に A を投与すると、新規物体認識試験において認知機能障害が検出されたが、A とともに plant. B を処置すると、この認知機能障害が抑制されることが分かった。このように、神経障害により直結すると考えられる脳内環境変化である A オリゴマーの脳内発現量の増加を検出し、同時に神経障害から保護することが期待できる治療薬開発に向けたシーズとして plant. B を見出すことに成功した (図 3 G)。

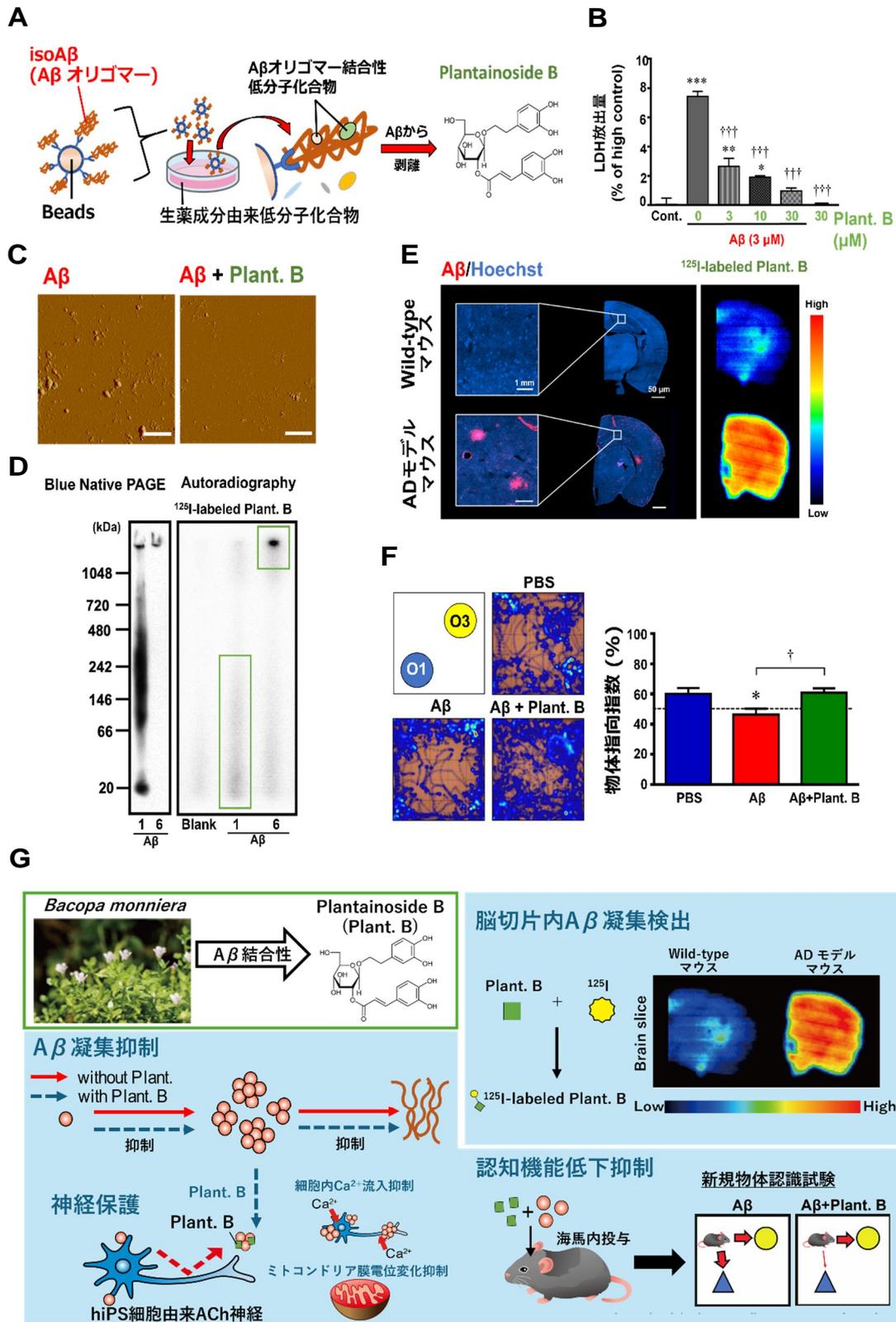


図3 Plant. BのAβ凝集抑制、神経保護作用、Aβ検出ならびに認知機能低下抑制作用 (Fukuda et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 46:320-333, 2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Mayuko Takata, Kaneyasu Nishimura, Koki Harada, Ryota Iwasaki, Momona Ando, Shiho Yamada, Florent Ginhoux, Kazuyuki Takata	4. 巻 81
2. 論文標題 Analysis of A $\beta$ -induced neurotoxicity and microglial responses in simple two- and three-dimensional human iPSC-derived cortical culture systems	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tissue Cell	6. 最初と最後の頁 102023
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tice.2023.102023	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Takeshi Kato, Kaneyasu Nishimura, Masahiro Hirao, Shun Shimohama and Kazuyuki Takata	4. 巻 43
2. 論文標題 Expression and role of nicotinic acetylcholine receptors during midbrain dopaminergic neuron differentiation from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol. Rep.	6. 最初と最後の頁 440-445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12361	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 Serina Gima, Kazuya Oe, Kaneyasu Nishimura, Takashi Ohgita, Haruka Ito, Hiroyuki Kimura, Hiroyuki Saito, and Kazuyuki Takata	4. 巻 25
2. 論文標題 Host-to-graft propagation of inoculated $\alpha$ -synuclein into transplanted human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Regen. Ther.	6. 最初と最後の頁 229-237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2023.12.019	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 Shizen Inoue, Kaneyasu Nishimura, Serina Gima, Mai Nakano, Kazuyuki Takata	4. 巻 46
2. 論文標題 CRISPR-Cas9-edited SNCA knockout human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons and their vulnerability to neurotoxicity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 517-522
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00839	査読の有無 有
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 Aina Fukuda, Souichi Nakashima, Yoshimi Oda, Kaneyasu Nishimura, Hidekazu Kawashima, Hiroyuki Kimura, Takashi Ohgita, Eri Kawashita, Keiichi Ishihara, Aoi Hanaki, Mizuki Okazaki, Erika Matsuda, Yui Tanaka, Seikou Nakamura, Takahiro Matsumoto, Satoshi Akiba, Hiroyuki Saito, Hisashi Matsuda, Kazuyuki Takata	4. 巻 46
2. 論文標題 Plantainoside B in Bacopa monniera binds to A aggregates attenuating neuronal damage and memory deficits induced by A	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 320-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00797	査読の有無 有
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 Kazuyuki Takata, Hiroyuki Kimura, Daijiro Yanagisawa, Koki Harada, Kaneyasu Nishimura, Yoshihisa Kitamura, Shun Shimohama, Ikuo Tooyama	4. 巻 27, 2780
2. 論文標題 Nicotinic Acetylcholine Receptors and Microglia as Therapeutic and Imaging Targets in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27092780	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 Kaneyasu Nishimura, Tatsumi Nitta, Keisuke Doi, Kazuyuki Takata	4. 巻 31
2. 論文標題 Rapid conversion of human induced pluripotent stem cells into dopaminergic neurons by inducible expression of two transcription factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells Dev.	6. 最初と最後の頁 269-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2021.0363	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 Takata Kazuyuki, Ginhoux Florent, Shimohama Shun	4. 巻 192
2. 論文標題 Roles of microglia in Alzheimer's disease and impact of new findings on microglial heterogeneity as a target for therapeutic intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114754 ~ 114754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114754	査読の有無 有
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 Nishimura Kaneyasu, Takata Kazuyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Combination of Drugs and Cell Transplantation: More Beneficial Stem Cell-Based Regenerative Therapies Targeting Neurological Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9047 ~ 9047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22169047	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 Amimoto Naoya, Nishimura Kaneyasu, Shimohama Shun, Takata Kazuyuki	4. 巻 55
2. 論文標題 Generation of striatal neurons from human induced pluripotent stem cells by controlling extrinsic signals with small molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102486 ~ 102486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102486	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 Kuroda E, Nishimura K, Kawanishi S, Sueyoshi M, Ueno F, Toji Y, Abo N, Konishi T, Harada K, Satake S, Shima C, Toda Y, Kitamura Y, Shimohama S, Ashihara E, Takata K.	4. 巻 438
2. 論文標題 Mouse Bone Marrow-derived Microglia-like Cells Secrete Transforming Growth Factor- 1 and Promote Microglial A Phagocytosis and Reduction of Brain A .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 217-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.05.004.	査読の有無 有
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 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 多様性が織りなすシナジー研究に向けて
3. 学会等名 第4回和漢医薬学会若手研究者フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 ミクログリア含有脳オルガノイドの作製と神経変性疾患研究への応用
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田和幸, 原田考輝, 山田志歩, 岩崎良太, 安藤ももな, 西村周泰
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来ミクログリア含有脳オルガノイドのアルツハイマー病研究への応用例
3. 学会等名 第9回細胞凝集研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安藤ももな, 原田考輝, 西村周泰, 山田志歩, 岩崎良太, 高田和幸
2. 発表標題 ミクログリア含有ヒトiPS細胞由来脳オルガノイドを用いたA $\beta$ 誘発細胞応答性の解析
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田考輝, 西村周泰, 山田志歩, 岩崎良太, 安藤ももな, 高田和幸
2. 発表標題 ミクログリア様細胞を含む脳オルガノイド作製とアルツハイマー病病態解析への応用
3. 学会等名 第64回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 儀間芹菜, 西村周泰, 扇田隆司, 斎藤博幸, 高田和幸
2. 発表標題 脳に移植したヒトiPS細胞由来ドパミン神経への $\alpha$ -シヌクレイン伝播の評価
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田考輝, 西村周泰, 山田志歩, 岩崎良太, 安藤ももな, 高田和幸
2. 発表標題 ミクログリアを含有するヒトiPS細胞由来脳オルガノイドにおけるアミロイド $\beta$ オリゴマーに対する細胞反応性の解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田考輝, 西村周泰, 岩崎良太, 安藤ももな, 山田志歩, 高田和幸
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来ミクログリア前駆細胞と大脳皮質神経または脳オルガノイドの共培養系におけるアミロイド $\beta$ ストレス負荷の解析
3. 学会等名 第66回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田和幸, 西村周泰
2. 発表標題 アルツハイマー病の脳病態を再現する大脳皮質オルガノイド作製の試み
3. 学会等名 MPS実用化推進協議会第1回学術シンポジウム
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 安藤ももな, 西村周泰, 原田考輝, 山田志歩, 岩崎良太, 高田和幸
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来ミクログリア前駆細胞と大脳皮質神経または脳オルガノイドの共培養系におけるA 誘発細胞応答性の解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kazuyuki Takata
2. 発表標題 Stem cell-derived microglia and Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 Joint symposium: Novel Approaches On PET Research-Total-Body Imaging, Radiopharmaceuticals, And Machine Learning. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keiichi Ishihara, Eri Kawashita, Mizuki Katsuda, Michiko Saito, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, Satoshi Akiba1, Kazuyuki Takata
2. 発表標題 Suppressive effects of Down syndrome genes on amyloid- aggregation and mortality in a mouse model of Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田愛菜, 中嶋聡一, 尾田好美, 西村周泰, 河嶋秀和, 木村寛之, 扇田隆司, 河下映里, 石原慶一, 花木葵, 岡崎瑞紀, 松田英里香, 田中雪衣, 中村誠宏, 松本崇宏, 秋葉聡, 斎藤博幸, 松田久司, 高田和幸
2. 発表標題 Bacopa monnieraに含有されるA 結合物質plantainoside BによるA 凝集体の検出と神経保護作用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田考輝、高田和幸
2. 発表標題 ミクログリア・原始マクローファージ発生におけるニコチン性アセチルコリン受容体の機能解析
3. 学会等名 第6回Neuro-Vascular研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田愛菜、中嶋聡一、尾田好美、西村周泰、花木葵、河嶋秀和、木村寛之、中村誠宏、松本崇宏、高田和幸
2. 発表標題 生薬由来低分子化合物のA 神経毒性に対する保護作用とA イメージングに向けた解析
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田英里香、福田愛菜、中嶋聡一、尾田好美、花木葵、河嶋秀和、木村寛之、岡崎瑞紀、田中雪衣、中村誠宏、松田久司、西村周泰、高田和幸
2. 発表標題 生薬由来A 結合性低分子化合物の神経保護作用の解析
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田愛菜、中嶋聡一、尾田好美、西村周泰、花木葵、河嶋秀和、木村寛之、中村誠宏、松本崇宏、岡崎瑞紀、松田英里香、田中雪衣、松田久司、高田和幸
2. 発表標題 Bacopa monniera由来A 結合性低分子化合物によるA の検出と神経保護作用の解析
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koki Harada, Takeshi Kato, Masahiro Hirao, Kaneyasu Nishimura, Shun Shimohama, Kazuyuki Takata
2. 発表標題 Roles of nicotinic acetylcholine receptors on the differentiation of pluripotent stem cell-derived primitive macrophages and dopaminergic neurons
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keiichi Ishihara, Eri Kawashita, Kaneyasu Nishimura, Michiko Saito, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, Satoshi Akiba, Kazuyuki Takata
2. 発表標題 Effects of Down syndrome genes on amyloid- aggregation in mice
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村周泰、網本直弥、中野舞、高田和幸
2. 発表標題 黒質線条体経路を再現する多領域性を持つ脳モデルの作製
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 脳発生と老化における神経細胞と脳内移住細胞との相互作用
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 脳内免疫環境の構築におけるミクログリアの役割と脳疾患との関連性の解明とiPS細胞由来ミクログリア様細胞の応用
3. 学会等名 第62回 日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 アルツハイマー病と脳内微量元素
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田和幸、高田真優子、西村周泰
2. 発表標題 脳オルガノイドを活用した脳内免疫環境変化の解析と認知症の病態解明への応用
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 原田考輝、加藤丈使、西村周泰、平尾真大、下濱 俊、高田和幸
2. 発表標題 iPS細胞由来マクロファージおよびドパミン神経の分化におけるアセチルコリン受容体の役割
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 脳内免疫細胞ミクログリアとアルツハイマー病の細胞治療戦略
3. 学会等名 第14回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田和幸
2. 発表標題 アルツハイマー病病理におけるミクログリアの意義と治療を指向した機能制御
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 末吉真梨、西村周泰、芦原英司、下濱 俊、高田和幸
2. 発表標題 認知症の細胞治療戦略開発に向けた幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析とその制御
3. 学会等名 第39回日本認知症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 末吉真梨、西村周泰、北村佳久、芦原英司、下濱 俊、高田和幸
2. 発表標題 骨髄細胞由来ミクログリア様細胞のミクログリアとの相互作用ならびにニコチン受容体刺激による機能制御の解析
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都薬科大学・シナジールラボホームページ  
https://labo.kyoto-phu.ac.jp/dips/index.html

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
研究分担者	石原 慶一  (Ishihara Keiichi)  (80340446)	京都薬科大学・薬学部・准教授   (34306)	
研究分担者	西村 周泰  (Nishimura Kaneyasu)  (90527889)	同志社大学・脳科学研究科・准教授   (34310)	

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		
シンガポール	Singapore Immunology Network, A*STAR		