

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17655

研究課題名(和文) WFS1欠損による糖尿病発症・タウ神経変性モデル開発と神経細胞死メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms underlying tau-mediated neurodegeneration by WFS1 deficiency

研究代表者

榊原 泰史 (Sakakibara, Yasufumi)

国立研究開発法人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・研究員

研究者番号：20734099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病など生活習慣病は、アルツハイマー病の発症を促進する重要な因子である。糖尿病を発症するウォルフラム症候群の原因遺伝子WFS1は、タウ病理に対する神経細胞の脆弱性に関与する。そこで本研究では、遺伝的に糖尿病を発症、かつタウ病理の過程を再現する新規マウスモデルを確立し、WFS1欠損により神経変性が増悪する機序を解明することを目的とした。老化に伴うタウ病理を創出できたため、WFS1欠損によるタウ病理への影響を解析した。また、24ヶ月齢では膵細胞脱落を認めるものの、高血糖症状は非常に緩やかであった。一方、加齢に伴う脳の老廃物排出システムへの関与というWFS1の新たな機能が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢での糖代謝異常による病理形成への影響を併せて考慮することは、多因子疾患であるアルツハイマー病などの神経変性疾患の病態機序を明らかにする上で重要である。本研究のアプローチをさらに発展させ、より適切なモデル動物を確立することで、神経細胞が脆弱である遺伝的背景の下、代謝異常による脳病態の進展過程や病態機序を明らかにできると期待される。それにより、糖尿病など生活習慣病を併発している高齢の認知症患者の治療戦略を考える上で重要な知見を得ることができる。また、WFS1が、加齢や神経変性の過程において脳の老廃物排出に関わるという知見は、脳の老化から病態へ移行する機序を明らかにする手掛かりとなる。

研究成果の概要(英文)：Lifestyle diseases such as diabetes are important factors that progress the condition of Alzheimer's disease (AD). WFS1, a causative gene for Wolfram syndrome that develops juvenile diabetes, has been involved in neuronal vulnerability to tau pathology. In this study, we aimed to 1) establish a novel mouse model that is genetically predisposed to diabetes and recapitulate the progression of tau pathology in AD, and to 2) elucidate the mechanism by which WFS1 deficiency exacerbates neurodegeneration. Using a system for viral vector-mediated tau expression, we analyzed how WFS1 deficiency affects the progression of tau pathology in mouse brain. 24-month-old WFS1 knockout mice exhibited mild loss of pancreatic cell, whereas levels of blood glucose and insulin were not altered compared to control mice. However, this study suggests a new function for WFS1, which is involved in clearance mechanisms of waste products from the brain related to aging and neurodegenerative processes.

研究分野：病態神経科学

キーワード：アルツハイマー病 神経変性 タウ病理 WFS1 糖尿病 青斑核

## 1. 研究開始当初の背景

認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病(AD)において、糖尿病や高血圧などの生活習慣病は発症を促進する重要な因子と認識されている。近年、II型糖尿病がAD発症のリスクを約2倍に高めるという知見に加え(Kopf, *et al.*, *J Alzheimers Dis* 16(4), 2009)、脳内のインスリン抵抗性やインスリンシグナル伝達の障害が、老人斑の主成分であるアミロイド(A $\beta$ )の蓄積を促進する、神経原線維変化の本態であるタウのリン酸化を亢進する、などADの病理形成に関与することが報告され、糖尿病がAD脳病態を加速する可能性が示唆されている。

若年発症性の糖尿病を呈するウォルフラム症候群の原因遺伝子 *WFS1* は、膵島の細胞で最も多く発現し、その遺伝子多型がII型糖尿病の遺伝要因でもあることから、糖尿病の病態発現における機能的関与が解明されつつある(Kondo, *et al.*, *Diabetologia* 61(10), 2018)。

一方、ウォルフラム症候群では病態進行に伴い軸索変性や神経細胞脱落が起こるが、なぜ *WFS1* の機能低下により神経変性が惹起されるのかという点については明らかにされていない。*WFS1* は脳の神経細胞でも多く発現し、神経細胞の生存や機能維持に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。ショウジョウバエを用いてその可能性を検討した結果、*WFS1* の発現を抑制すると加齢やタウ神経毒性などのストレスに対し神経細胞が脆弱になることを見出した(Sakakibara, *et al.*, *PLoS Genet* 14, 2018)。以上の結果から、*WFS1* がADのタウ病理や神経変性の重篤度に影響を及ぼす可能性があると考え、マウスモデルを用いてその機序を解明する必要があると考えた。

## 2. 研究の目的

末梢での糖代謝異常(糖尿病)が関与する可能性も含め、*WFS1* の欠損によりタウ病理や神経変性が増悪化する機序を明らかにするためには、新たなモデル系の構築が必要である。そこで本研究では、目的1として、*WFS1* の欠損により遺伝的に糖尿病を発症し、かつADのタウ病理の過程を再現する新規のマウスモデルの確立を行った。

*WFS1* の欠損により進行性に細胞の機能障害が惹起されるため、肥満を併発することなく加齢依存的に高血糖症状を誘発できると考えた。一方、神経原線維変化は神経変性の程度との相関性が高く(Gomez-Isla, *et al.*, *Ann Neurol* 41(1), 1997) 最初に青斑核、嗅内野に出現し、ADの病態進行とともに海馬、新皮質へと拡大する。マウスのタウは凝集性が低く、またマウスの寿命内では老化に伴う内在性のタウ病理が出現しないため、タウがヒト化されたマウスに対し、ウイルスベクターによる遺伝子導入を用いてこの過程を脳内で再現することとした。

さらに、本研究の目的2として、*WFS1* の欠損により神経変性が増悪化する機序を明らかにすることとした。ADでは、糖代謝異常(糖尿病)によるタウのリン酸化亢進が示唆されていることから、末梢臓器における糖代謝異常により脳のタウ病理が増悪化する可能性が考えられた。さらに、*WFS1* はAD初期にタウ病理が出現する脳領域で強く発現することから(Takeda, *et al.*, *Hum Mol Genet* 10(5), 2001) その欠損によりこれらの神経細胞がタウ神経毒性に対し脆弱になっている可能性も考えられた。

本研究では、*WFS1* が糖尿病と神経変性の双方に関与することに着目し、末梢の糖代謝異常による脳のタウ病理の増悪化、およびタウ神経毒性に対する神経細胞の脆弱化、という両面から、神経変性が増悪化する機序を検証することとした。

## 3. 研究の方法

### (1) *WFS1* 欠損ヒトタウノックイン(KI)マウスの作製

山口大学・谷澤幸生博士、田部勝也博士より *WFS1* 欠損マウス(C57BL/6J背景) 理研CBS・西道隆臣博士、名古屋市立大学・斉藤貴志博士よりヒトタウKIマウスを分与いただき、当研究センターの動物施設で両系統を交配し作製した。

### (2) ヒトタウ発現 AAV の作製とマウス青斑核への投与

金沢大学・三枝理博博士、筑波大学・櫻井武博士より青斑核ノルアドレナリン神経細胞特異的な PRS $\times$ 8 プロモーターを含むプラスミドを分与いただいた。国立長寿医療研究センター・関谷

倫子博士、生理学研究所・小林憲太博士の支援を受け、ヒトタウ（ON4R 型）発現 AAV のベクター構築とウイル粒子調整を行った。マウス青斑核への AAV 投与については、国立長寿医療研究センター・廣田湧博士の支援により行った。

吸入麻酔下（1.5%イソフルラン）にて脳定位固定装置（成茂科学器械製作所）にマウスを固定した状態で、両側の青斑核へ AAV 投与を行った。プレグマから見て、左右方向へそれぞれ 0.9 mm、後方へ 5.4 mm、下方へ 3.7 mm の位置に注射針を挿入し、分速 0.1  $\mu$ L にてベクター液を注入した。投与後、6 および 12 ヶ月間の加齢飼育を行った後、脳組織を採取した。

### （3）免疫組織染色および PAS 染色

三種混合麻酔（メドトミジン 0.3 mg/kg + ミダゾラム 4 mg/kg + プトルファノール 5 mg/kg）の腹腔内投与によりマウスに麻酔を行った後、4%パラホルムアルデヒド溶液を心臓から灌流し固定を行った。固定後の脳組織はスクロース溶液に浸漬した後に凍結し、クリオスタット（Leica）を用いて凍結切片（25  $\mu$ m 厚）を作製した。固定後の膵臓組織はパラフィン包埋した後、回転式マイクロトーム（大和光機工業）で 4  $\mu$ m 厚に薄切した。

作製した凍結脳切片を PBS-T で 3 回洗浄した後、ブロッキングし、その後、4 で一晩、一次抗体と反応させた。翌日、切片を PBS-T で 3 回洗浄した後、適切な二次抗体を添加し、室温で 2 ~ 3 時間、反応させた。反応後、切片を再び PBS-T で 3 回洗浄した後、必要に応じて DAPI で核染色を行い、切片をスライドガラスに貼付して封入した。凍結脳切片の PAS 染色について、切片をスライドガラスに貼付して風乾した後、0.5%過ヨウ素酸水溶液（富士フィルム和光純薬）にスライドガラスを浸して酸化反応を促し、次いでシッフ試薬（富士フィルム和光純薬）に浸して反応させた。核染色にはヘマトキシリン（Sigma）を用いた。超純水で洗浄した後、アルコールによる脱水、キシレンによる透徹を行い、封入した。

膵臓のパラフィン切片については、キシレン、アルコールによる脱パラフィンを行った後、熱処理による抗原賦活化を行った。その後、ブロッキングを行い、一次抗体を 4 で 64 ~ 68 時間反応させた。PBS でスライドガラスを 3 回洗浄した後、適切な二次抗体を添加し、室温で 2 ~ 3 時間、反応させた。反応後、切片を再び BS で 3 回洗浄した後、必要に応じて DAPI で核染色を行い、封入した。作製した標本は、LSM780 共焦点レーザー顕微鏡（Carl Zeiss）および BZ-9000 蛍光顕微鏡（Keyence）にて観察した。

本研究で使用した一次抗体は、リン酸化タウ AT8 抗体（Thermo Fisher）、ヒトタウ抗体（富士フィルム和光純薬）、チロシン水酸化酵素抗体（Abcam）、MAP2 抗体（Millipore）、Myelin Basic Protein 抗体（Abcam）、インスリン抗体（DAKO）、グルカゴン抗体（Sigma）である。

### （4）血糖値および血中インスリンの測定

マウスの組織採取時に心臓から採血した後、遠心して血清と血餅に分離し、-80 で保管した。血糖値の測定は、国立長寿医療研究センター・小木曾昇博士、アルムニア・フリオ博士の支援を受け、富士ドライケム NX700V（富士フィルム）を用いて行った。インスリン量の測定には、マウス/ラットインスリン測定キット（森永生科学研究所）を用いた。

## 4．研究成果

本研究では、*WFS1* の欠損により遺伝的に糖尿病を発症し、AD のタウ病理の過程を再現する新規マウスモデルを確立し、全身での *WFS1* の欠損がタウ神経毒性により惹起される神経変性を増悪化する機序を調べることを目的として、研究を進めた。

### （1）*WFS1* の欠損により遺伝的に糖尿病を発症する新規のタウ病理マウスモデルの確立

およそ 2 年というマウスの寿命内では、*WFS1* が発現する青斑核や嗅内野の神経細胞において老化に伴うタウ病理が出現しない。そこで、*WFS1* 欠損ヒトタウノックイン（KI）マウスの青斑核や嗅内野に対し、*WFS1* プロモーター下でヒト野生型タウ（ON4R 型）を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを投与し、タウ病理の創出を試みた。しかし、マウス *WFS1* プロモーターのサイズが大きくベクターへの搭載が困難であったことから、青斑核ノルアドレナリン神経細胞特異的に発現する PRS $\times$ 8 プロモーター下、また嗅内野の神経細胞でも発現が認められる Synapsin I プロモーター下で、ヒト野生型タウを発現する AAV の投与へと計画を変更した。

AAV を用いたタウ病理創出のシステムを確立したことから、3 ヶ月齢の *WFS1* 欠損ヒトタウ KI

マウスの青斑核へヒトタウ発現 AAV を投与し、12 ヶ月後に脳組織の解析を行ったところ、*WFS1* 欠損ヒトタウ KI マウス、および対照群となるヒトタウ KI マウスの青斑核ノルアドレナリン神経細胞で、AT8 抗体（タウの 202 番目のセリン残基、205 番目のスレオニン残基、208 番目のセリン残基のリン酸化を認識）によりリン酸化タウの蓄積を認めた。この結果を踏まえ、*WFS1* 欠損ヒトタウ KI マウスと対照群となるヒトタウ KI マウスで、青斑核でのリン酸化タウの蓄積が増えているか、ノルアドレナリン神経細胞の脱落が顕著に引き起こされているか、について解析した。今後、タウ病理の進行について詳細な解析を継続するとともに、細胞死を引き起こすと考えられるタウ蓄積に伴う細胞ストレスが、*WFS1* 欠損下でどのように増大しているかを明らかにする。

一方、*WFS1* 欠損による高血糖症状について、先行研究では、9 ヶ月齢より欠損マウス (C57BL/6J × 129Sv 混合背景) で顕性糖尿病を認めた (Ishihara, *et al.*, *Hum Mol Genet* 13(11), 2004)。ただ、*WFS1* 欠損が引き起こす高血糖症状には遺伝的背景が影響することが知られており、C57BL/6J 背景では顕性糖尿病、また膵 細胞脱落も非常に緩やかで、9 ヶ月齢でも血糖値の変化は認められなかった (Ishihara, *et al.*, *Hum Mol Genet* 13(11), 2004; Akiyama, *et al.*, *Diabetologia* 52, 2009)。そこで、当研究センターの動物施設で 24 ヶ月齢まで長期飼育を継続したが、血糖値の上昇や血中インスリン量の低下は検出されなかった。当研究センターに導入した *WFS1* 欠損マウスは C57BL/6J 背景であることから、顕性糖尿病の発現が非常に緩やかで、24 ヶ月齢に至っても血糖値の上昇や血中インスリン量の低下が弱いと考えられた。

## (2) 脳の老化に対し *WFS1* 欠損が及ぼす影響の解析

先行研究から、*WFS1* 欠損マウスは高血糖症状により通常 1 年を超えて生存することはほぼないとされてきたが、当研究センターの動物施設では 24 ヶ月齢に至るまで特に死亡することなく生存した。ここまで長期に飼育された事例はないため、*WFS1* 欠損により加齢性の脳病理にどのような影響が生じるかを検討した。

上述のように、24 ヶ月齢においても *WFS1* 欠損マウスでは、C57BL/6J 背景の影響からか、顕性糖尿病の発現が非常に緩やかであった。しかし、膵臓の免疫組織解析からは、先行研究でも示されているように (Ishihara, *et al.*, *Hum Mol Genet* 13(11), 2004)、膵島 細胞の脱落と細胞の増加を認めた。以上のことから、*WFS1* 欠損により進行性に細胞の機能障害や脱落が起きているものの、その程度が非常に緩やかであることが示唆された。また、ヒトの糖尿病では膵臓にもタウ病理が出現することが知られているが、24 ヶ月齢の *WFS1* 欠損マウスの膵臓ではリン酸化タウの蓄積は認められなかった。

一方、24 ヶ月齢の *WFS1* 欠損マウスの脳組織において、老化に伴う内在性のタウ病理が認められるかを調べたところ、青斑核や嗅内野、海馬でリン酸化タウの蓄積は認められなかった。また、ウォルフラム症候群の特徴である白質変性や神経細胞脱落など顕著な病理も認められなかった。しかし、*WFS1* 欠損マウスの脳では、加齢依存的に海馬に蓄積するグリコーゲン凝集体 (PAS 陽性顆粒) が減少している可能性を見出した。マウス脳では、加齢に伴い、海馬や嗅内野にグリコーゲンやポリグルコサンから成る凝集体が沈着することが報告されており、ヒトの脳では類でんぷん小体として知られている。この PAS 陽性顆粒の形成は、脳内の老廃物排出システムとの関連が示唆されており、最近では AD など神経変性疾患の病態との関係が指摘されている。現在の仮説では、加齢や神経変性に伴う神経細胞などでの代謝変化により生じた細胞内老廃物が、グリコーゲンやポリグルコサンと PAS 陽性顆粒を形成し、それらが細胞外へ放出されて脳脊髄液から脳外へ排出されると考えられている。本研究の結果から、*WFS1* はこの過程のうち、PAS 陽性顆粒の形成、あるいは細胞外放出に関与している可能性がある。ウォルフラム症候群の患者の死後脳解析が少数、報告されてはいるが、PAS 染色による解析はほぼなく、*WFS1* 欠損による類でんぷん小体形成への影響は不明な点が多い。今後、マウスモデルや培養細胞を用いて、*WFS1* 欠損がグリコーゲンの合成・分解や PAS 陽性顆粒の放出に及ぼす影響について明らかにする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirota Yu, Sakakibara Yasufumi, Takei Kimi, Nishijima Risa, Sekiya Michiko, Iijima Koichi M.	4. 巻 93
2. 論文標題 Alzheimer's Disease-Related Phospho-Tau181 Signals Are Localized to Demyelinated Axons of Parvalbumin-Positive GABAergic Interneurons in an App Knock-In Mouse Model of Amyloid-Pathology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-230121	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 Moriya Yuki, Kasahara Yoshiyuki, Shimada Masafumi, Sakakibara Yasufumi, Fujii Hideaki, Nagase Hiroshi, Ide Soichiro, Ikeda Kazutaka, Hall F. Scott, Uhl George R., Sora Ichiro	4. 巻 151
2. 論文標題 Role for $\mu$ -opioid receptor in antidepressant effects of $\delta$ -opioid receptor agonist KNT-127	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 135 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.12.008	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 Sakakibara Yasufumi, Yamashiro Risa, Chikamatsu Sachie, Hirota Yu, Tsubokawa Yoko, Nishijima Risa, Takei Kimi, Sekiya Michiko, Iijima Koichi M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Drosophila Toll-9 is induced by aging and neurodegeneration to modulate stress signaling and its deficiency exacerbates tau-mediated neurodegeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.105968	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 Hirota Yu, Sakakibara Yasufumi, Ibaraki Kyoko, Takei Kimi, Iijima Koichi M, Sekiya Michiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Distinct brain pathologies associated with Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 and phospho-tau 217 in <i>App</i> knock-in mouse models of amyloid-amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcac286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcac286	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 Yasufumi Sakakibara, Yu Hirota, Kyoko Ibaraki, Kimi Takei, Sachie Chikamatsu, Yoko Tsubokawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Michiko Sekiya, Koichi M. Iijima	4. 巻 82
2. 論文標題 Widespread Reduced Density of Noradrenergic Locus Coeruleus Axons in the App Knock-In Mouse Model of Amyloid- Amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1513 ~ 1530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-210385	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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Hirota, Y., Sakakibara, Y., Ibaraki, K., Takei, K., Nishijima, R., Takei, K., Sekiya, M., Iijima, K.M.
2. 発表標題 Biomarker-related phosphor-tau 181 signals localize to axons of myelinated neurons but not unmyelinated neurons in App knock-in mouse
3. 学会等名 AD/PD 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sakakibara, Y., Yamashiro, R., Chikamatsu, S., Tsubokawa, Y., Nishijima, R., Takei, K., Sekiya, M., Iijima, K.M.
2. 発表標題 Toll-like receptor exerts neuroprotection through p38 MAPK/SAPK in Drosophila model of tauopathy
3. 学会等名 AD/PD 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirota, Y., Sakakibara, Y., Ibaraki, K., Takei, K., Nishijima, R., Iijima, K.M., Sekiya, M.
2. 発表標題 Reduced density of cholinergic fibers in App knock-in mouse models of A amyloidosis
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2022 (AAIC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakakibara, Y., Yamashiro, R., Chikamatsu, S., Tsubokawa, Y., Nishijima, R., Takei, K., Sekiya, M., Iijima, K.M.
2. 発表標題 A Drosophila ortholog of Toll-like receptors modulates c-Jun N-terminal kinase and p38 MAPK signaling and protects against tau-mediated neurodegeneration independent of innate immune response
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference 2022 (AAIC 2022) ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moriya, Y., Kasahara, Y., Shimada, M., Sakakibara, Y., Fujii, H., Nagase, H., Ide, S., Ikeda, K., Hall, F.S., Uhl, G.R., Sora, I.
2. 発表標題 A role for the mu opioid receptor in the antidepressant effects of a delta opioid receptor agonist KNT-127
3. 学会等名 33rd CINP World Congress of Neuropsychopharmacology ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田湧、榊原泰史、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、飯島浩一、関谷倫子
2. 発表標題 A 病理を呈するAppノックインマウスにおけるコリン作動性神経軸索の変性
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 榊原泰史、廣田湧、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、田部勝也、谷澤幸生、関谷倫子、飯島浩一
2. 発表標題 ウォルフラム症候群の原因遺伝子WFS1の欠損が加齢性脳病理に及ぼす影響の解析
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 廣田湧、榊原泰史、茨木京子、竹井喜美、飯島浩一、関谷倫子
2. 発表標題 A 病理モデルマウスを用いたアルツハイマー病血液バイオマーカーリン酸化タウ181, 217, 231の脳内局在解析
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山城梨沙、榊原泰史、近松幸枝、坪川陽子、西島里咲、竹井喜美、関谷倫子、飯島浩一
2. 発表標題 ショウジョウバエToll受容体9は自然免疫応答には影響を与えずJNK シグナル伝達経路を調節し神経保護作用を発揮する
3. 学会等名 第86回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasufumi Sakakibara, Yu Hirota, Sachie Chikamatsu, Kyoko Ibaraki, Kimi Takei, Ming Zhou, Hiroshi Abe, Michiko Sekiya, Koichi M. Iijima
2. 発表標題 Cognitive function and brain pathology in mice with a heterozygous deficiency in ABCC9/SUR2, a gene associated with hippocampal sclerosis of aging
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu Hirota, Yasufumi Sakakibara, Kyoko Ibaraki, Kimi Takei, Koichi M. Iijima, Michiko Sekiya
2. 発表標題 Localization of AD biomarker phospho-tau proteins in the brains of App knock-in mouse model of A $\beta$ amyloidosis
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榊原泰史、廣田湧、近松幸枝、茨木京子、竹井喜美、周明、阿部寛、関谷倫子、飯島浩一
2. 発表標題 加齢性海馬硬化症関連遺伝子ABCC9のヘテロ欠損マウスにおける認知機能と脳病理の解析
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 廣田湧、榊原泰史、茨木京子、竹井喜美、飯島浩一、関谷倫子
2. 発表標題 AppノックインマウスにおけるADバイオマーカー関連リン酸化タウの脳内局在解析
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 Hirota, Y., Sakakibara, Y., Takei, K., Nishijima, R., Sekiya, M., Iijima, K.M.
2. 発表標題 Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 signals localize to demyelinated axons of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in App knock-in mouse models of amyloid-amyloidosis
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirota, Y., Sakakibara, Y., Takei, K., Nishijima, R., Iijima, K.M., Sekiya, M.
2. 発表標題 Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 signals localize to demyelinated axons of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in App knock-in mouse
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2023 (AAIC 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sakakibara, Y., Hirota, Y., Ibaraki, K., Takei, K., Nishijima, R., Sekiya, M., Iijima, K.M.
2. 発表標題 Reduced density of serotonergic axons without prominent neuron loss or tau pathology in the dorsal raphe nucleus in App knock-in mouse models of amyloid- pathology
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference 2023 (AAIC 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kikuchi, M., Miyashita, A., Hirota, Y., Hara, N., Hasegawa, M., Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, Y., Murayama, S., Iijima, K.M., Ikeuchi, T.
2. 発表標題 Omics analysis of Alzheimer's disease stratified by the microglial polygenic effect
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference 2023 (AAIC 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sakakibara, Y., Hirota, Y., Ibaraki, K., Takei, K., Nishijima, R., Sekiya, M., Iijima, K.M.
2. 発表標題 Mechanisms underlying reductions of serotonergic axon projections to the cortex in App knock-in mouse model of A pathology
3. 学会等名 AD/PD 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 廣田湧、榊原泰史、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、飯島浩一、関谷倫子
2. 発表標題 アミロイド 病理モデルマウスを用いたアルツハイマー病バイオマーカー関連リン酸化タウ181、217、231の脳内局在解析
3. 学会等名 6NCリトリート (第31回 日本医学会総会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田湧、榊原泰史、竹井喜美、西島里咲、関谷倫子、飯島浩一
2. 発表標題 アルツハイマー病バイオマーカーリン酸化タウ181はパルプアルブミン陽性介在ニューロンの有髄軸索に局在する
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田湧、榊原泰史、竹井喜美、西島里咲、飯島浩一、関谷倫子
2. 発表標題 アルツハイマー病のプレクリニカル期を検出する血液バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在解析
3. 学会等名 第8回NCGGサマーリサーチセミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田湧、榊原泰史、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、飯島浩一、関谷倫子
2. 発表標題 脳内のA $\beta$ 病変を反映する血液・髄液バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在解析
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 榊原泰史、廣田湧、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、関谷倫子、飯島浩一
2. 発表標題 アミロイド病変モデルマウスにおける縫線核セロトニン作動性神経の変性機序の解析
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 Moriya, Y., Kasahara, Y., Shimada, M., Sakakibara, Y., Fujii, H., Nagase, H., Ide, S., Ikeda, K., Hall, F.S., Uhl, G.R., Sora, I.
2. 発表標題 The delta opioid receptor activation and low mu opioid receptors expression interact to reduce depressive-like behavior
3. 学会等名 34th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Moriya, Y., Kasahara, Y., Shimada, M., Sakakibara, Y., Fujii, H., Nagase, H., Ide, S., Ikeda, K., Hall, F.S., Uhl, G.R., Sora, I.
2. 発表標題 Additive effects of delta opioid receptor activation and mu opioid receptor knockout in reducing hopelessness
3. 学会等名 8th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森屋由紀、笠原好之、嶋田政史、榊原泰史、藤井秀明、長瀬博、井手聡一郎、池田和隆、F.S. Hall、G.R. Uhl、曾良一郎
2. 発表標題 オピオイド受容体作動薬の抗うつ作用における $\mu$ オピオイド受容体の役割.
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森屋由紀、笠原好之、嶋田政史、榊原泰史、藤井秀明、長瀬博、井手聡一郎、池田和隆、F.S. Hall、G.R. Uhl、曾良一郎
2. 発表標題 オピオイド受容体作動薬KNT-127の抗うつ作用における $\mu$ オピオイド受容体の役割
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森屋由紀、笠原好之、嶋田政史、榊原泰史、藤井秀明、長瀬博、井手聡一郎、池田和隆、F.S. Hall、G.R. Uhl、曾良一郎
2. 発表標題 μオピオイド受容体欠損マウスにおける オピオイド受容体作動薬の相加効果による絶望感軽減の雌雄差
3. 学会等名 第53回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立長寿医療研究センター研究所 プレスリリース（2023年1月17日） <a href="https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20230117.html">https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20230117.html</a> 国立長寿医療研究センター研究所 プレスリリース（2022年11月7日） <a href="https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20221107.html">https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20221107.html</a> 国立長寿医療研究センター研究所 ニュース&トピックス（2021年8月10日） <a href="https://www.ncgg.go.jp/ri/news/20210811.html">https://www.ncgg.go.jp/ri/news/20210811.html</a>
---

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
研究協力者	関谷 倫子  (Sekiya Michiko)	国立長寿医療研究センター  (83903)	
研究協力者	廣田 湧  (Hirota Yu)	国立長寿医療研究センター  (83903)	
研究協力者	小林 憲太  (Kobayashi Kenta)	生理学研究所  (63905)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	田部 勝也  (Tanabe Katsuya)	山口大学  (15501)	
研究協力者	谷澤 幸生  (Tanizawa Yukio)	山口大学  (15501)	

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