

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03560

研究課題名(和文) フッ素MR画像法によるA $\beta$ オリゴマー、A $\beta$ フィブリル、リン酸化タウ蛋白の同時解析研究課題名(英文) Simultaneous analysis of A $\beta$  oligomers, A $\beta$  fibrils and phosphorylated tau protein using fluorine-MRI

研究代表者

遠山 育夫 (Tooyama, Ikuo)

滋賀医科大学・医学部・理事

研究者番号：20207533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病の病態は、A $\beta$ オリゴマーの形成、老人斑の形成、神経原線維変化の形成と進んでいくと考えられている。しかし、それら異常タンパク相互の関係は良くわかっていない。我々は、フッ素MR画像法に特有の性質に着目した。すなわち、フッ素MR画像法のケミカルシフトイメージングは、ケミカルシフト値が異なれば、複数の<sup>19</sup>F NMR信号を同時にかつ別々に測定が可能である。われわれは、老人斑に特異的に結合するShiga-X22、老人斑とA $\beta$ オリゴマーに結合するShiga-Y5、神経原線維変化に特異的に結合するShiga-X35を組み合わせ、アルツハイマー病モデルマウス脳における病変相互の関係を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病モデルマウスを用いて、フッ素MR画像法においては、世界2例目となるアミロイドイメージング、世界初となるタウイメージング、フッ素2重画像法による世界初のA $\beta$ オリゴマーの画像化に成功した。フッ素MR画像法は、PETに比べ放射性同位体を使わない、くり返し測定が可能、サイクロトロンのような高価な施設がいらない、など利点が多い。多重フッ素MR画像法のように複数の病変を同時に画像化することも可能である。こうした点から、フッ素MR画像法は次世代の分子イメージング技術として期待されている。フッ素MR画像技術など革新的な基礎技術をわが国で開発しておくことは、国際競争に打ち勝つためにも重要である。

研究成果の概要(英文)：Molecular imaging is a useful method to detect brain regions in living patients with dementia. Although amyloid and tau imaging using positron emission tomography (PET) are clinically available, no clinical studies using magnetic resonance imaging (MRI) have been conducted. Recently, molecular imaging for dementia using Fluorine-19 (<sup>19</sup>F) MRI has received an attention. Because <sup>19</sup>F displays an intense nuclear magnetic resonance (NMR) signal and is almost non-existent in the body, a target can be detected with a high signal-to-noise ratio using fluorinated contrast agents using fluorine-MRI. We have developed several probes for molecular imaging of dementia using fluorine-MRI. These include Shiga-X22 and Shiga-Y5 for amyloid imaging and Shiga-X35 for tau imaging. In addition, we describe double-MR images of Shiga-Y5 and Shiga-X22 in the brains of APP/PS1 mice using <sup>19</sup>F chemical shift imaging in order to detect amyloid oligomers.

研究分野：生体医工学

キーワード：脳神経疾患 アルツハイマー病 核磁気共鳴画像 ベータアミロイド アミロイドオリゴマー タウタンパク 診断 治療

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。

## 1. 研究開始当初の背景

我が国の認知症患者数は、2012年の厚生労働省の調査で462万人と報告されており、団塊の世代が後期高齢にさしかかる2025年には700万人に達すると予測されており（内閣府平成28年版高齢社会白書, 2016）認知症の解決は重要かつ喫緊の課題である。認知症の中でも最も多い疾患はアルツハイマー病（AD）であり、認知症の解決のためにはADの診断、予防、治療法の開発が極めて重要である。AD病理において最も早期に認められるのは、 $\beta$ -アミロイド（ $A\beta$ ）のオリゴマー化、さらにはシート構造をもつアミロイド線維の形成・沈着による老人斑の形成（アミロイド病理）である。その後リン酸化タウを主成分とする神経原線維変化が出現（タウ病理）し、それらにより引き起こされる神経細胞死が生じるとされる。アミロイド病理の中でも、可溶性の $A\beta$ オリゴマーは神経毒性が強く、 $A\beta$ オリゴマーを標的にした診断・治療法の開発が期待されている。

こうした脳病態を体外から診断し、早期に治療にもっていくためには、分子イメージングの手法が大きな武器となる。現在、ポジトロン断層撮影法（PET）による脳内アミロイドの画像化（アミロイドイメージング）やリン酸化タウの画像化（タウイメージング）の研究が進められている。しかし、PETは放射性核種を用いるため放射線障害による副作用が懸念されるとともに、サイクロトロン施設が必要で試薬が高価になる。そこで、次世代の分子イメージング法のひとつとして、放射性核種を用いない核磁気共鳴画像（MRI）診断法の開発が望まれている。なかでも、 $^{19}\text{F}$ 原子を画像化するフッ素MR画像法は、比較的感度が高く、体内には自然に存在する $^{19}\text{F}$ 原子がほとんど存在しないため、良質なプローブを作成できれば、S/N比良く画像化することが可能である。加えて、フッ素NMR信号のケミカルシフトの違いを利用することで、生体内の複数の標的を同時に画像化することができる。そこで、我々はフッ素MR画像法を利用したADの発症機構の解明と診断・治療法の開発を目指して、本研究を企画した。

## 2. 研究の目的

本研究では、以下の2つを研究の目的にする。

- 1) フッ素MR画像法による $A\beta$ オリゴマーの画像化技術を開発するとともに、 $A\beta$ オリゴマーを標的にした診断治療法について、動物実験で検証する。
- 2)  $A\beta$ オリゴマー、老人斑、神経原線維変化、の3つの標的を絞り、多重フッ素MR画像法を用いて同時解析を行う。

## 3. 研究の方法

我々は、フッ素原子を持つ230個以上の化合物をスクリーニングし、benzoxazole骨格を持つ化合物（Shiga-Xと命名）およびクルクミン骨格を持つ化合物（Shiga-Yと命名）を候補化合物として選択した。そしてこれらの骨格を改良していくことで、アミロイドイメージング用、タウイメージング用、アミロイドオリゴマー用の化合物を得た。つぎにこれらの化

化合物を 200 mg/kg の量で、種々の AD モデルマウスの尾静脈から投与し、7 テスラ MRI で画像化を試みた。MR 測定法は、はじめにシングルパルス法で  $^{19}\text{F}$  NMR 信号を 10 分間測定し、次いで  $^{19}\text{F}$  ケミカルシフトイメージングを 50 分間測定する方法を 5-7 回繰り返すことを基本とした。二重フッ素 MR 画像法では、複数の試薬（例えば、Shiga-X22 と Shiga-Y5）をアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスに同時投与し、ケミカルシフトの違いを利用してそれぞれの化合物な画像を同時に得た。

## 4 . 研究成果

### 4-1 . アミロイドイメージング

APP/PS1 ダブルトランスジェニックマウスあるいは Tg2576 マウスの尾静脈から投与すると、Shiga-X22 および Shiga-Y5 のいずれも、動物を生かしたまま、投与後 2 時間ないし 3 時間目から 50 分間の測定（CSI 法）で、アミロイドイメージングに成功した。野生型マウスでは信号はほとんど認められなかった（図 1）。

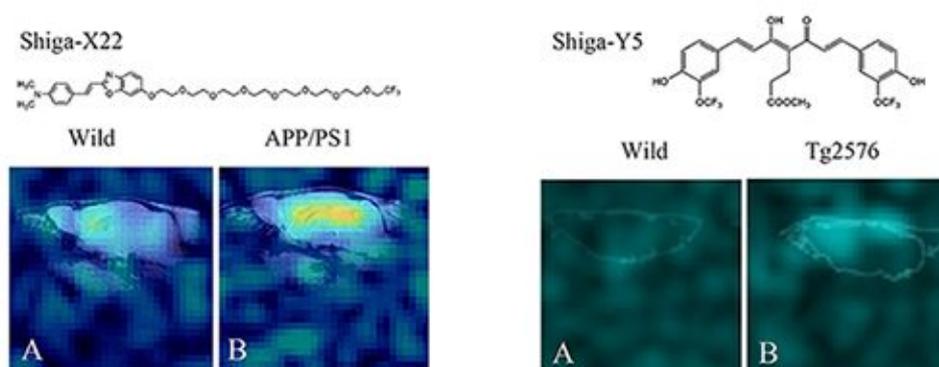


図 1. 左：野生型マウス（A）と APP/PS1 モデルマウス（B）に 200 mg/kg の Shiga-X22 を投与して 7 テスラ MRI で画像化した。右：野生型マウス（A）と Tg2576 モデルマウス（B）に 200 mg/kg の Shiga-Y5 を投与して 7 テスラ MRI で画像化した。

### 4-2 . タウイメージング

野生型マウスにおける  $^{19}\text{F}$  NMR 信号は、投与直後の測定において最も強いピークが観察された。その後は徐々に減弱していくが、7 時間経過後でも弱いピークが検出された。rTg4510 マウスでも同様の経過を示したが、8 回の CSI で取得したデータを用いてフッ素 MR 画像を作成したところ、野生型マウスと比較して、rTg4510 マウスでは主に前脳領域で強い  $^{19}\text{F}$  MR 信号が検出された（図 2）。前脳領域における信号強度を半定量解析して、野生型マウスと rTg4510 マウスで比較した結果、rTg4510 マウスの前脳では、野生型マウスと比較して、有意な  $^{19}\text{F}$  MR 信号の集積が認められた（ $p < 0.05$ ）。MR 測定終了後にマウスの脳を摘出して、脳切片を作製して蛍光顕微鏡による観察を実施したところ、rTg4510 マウスの大脳皮質や海馬において Shiga-X35 の蛍光が検出された。抗リン酸化タウ抗体（AT8）との

二重染色を実施したところ、AT8 と Shiga-X35 との共局在が認められた (Yanagisawa et al. J. Neurosci. Res., 2017)。本研究成果は、2017 年 5 月に横浜市で開催された第 12 回分子イメージング学会で、FASMI Young Investigator Travel Award を受賞した。

Shiga-X35

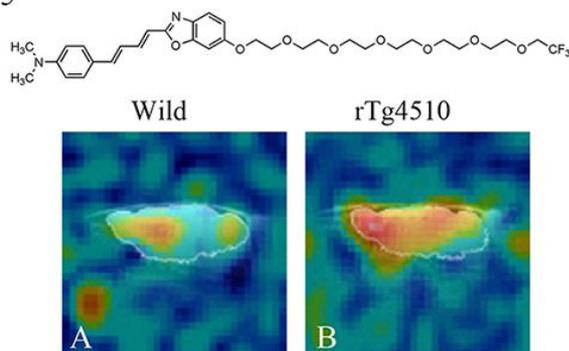


図 2 . 野生型マウス (A) と rTg4510 モデルマウス (B) に 200 mg/kg の Shiga-X35 を投与して 7 テスラ MRI で画像化した。

#### 4-3 . アミロイドオリゴマーのイメージング

クルクミンやその誘導体は、 $A\beta$  線維ばかりでなく  $A\beta$  オリゴマーにも結合する。クルクミンのもつ「ケト・エノール互変異性」に  $A\beta$  オリゴマー結合の鍵が存在することを突き詰めた。我々は、エノール型のクルクミンが  $A\beta$  線維に結合し、ケト形クルクミンは  $A\beta$  線維に結合しないことを見いだした。クルクミンと同じ板状のエノール型構造をとるチオフラビンは、 $A\beta$  線維に結合し、 $A\beta$  オリゴマーには結合しないことが知られている。そこで、我々は、蝶番状のケト型クルクミンが  $A\beta$  オリゴマーに結合する”という仮説をもとに、ケト型しかとらないように構造を修飾した Shiga-Y17 と Shiga-Y51 を合成し、水晶発振子マイクロバランス (QCM) 装置を用いて、結合試験を行った。その結果、Shiga-Y5 と Shiga-Y17 は、 $A\beta$  線維にも  $A\beta$  オリゴマーにも結合したが、Shiga-Y51 は、 $A\beta$  オリゴマーに結合したが、 $A\beta$  線維には結合しなかった。一方、チオフラビン T は、 $A\beta$  線維に結合したが、 $A\beta$  オリゴマーには結合しなかった。これらの結果は、Shiga-Y51 が  $A\beta$  オリゴマーの画像診断薬となる可能性があることを示している (Yanagisawa et al., Biomaterials, 2021)。

次に、APP/PS1 ダブルトランスジェニックマウスおよび野生型マウスの尾静脈から、200 mg/kg の Shiga-Y51 を投与し、7 テスラ MRI 装置で画像化試験を行った。その結果、Shiga-Y51 を投与した後のフッ素 NMR 信号のピーク面積は、いずれの時間も APP/PS1 マウス (実線) の方が野生型マウス (破線) に比べて高かった (図 3A)。投与 2 時間後のフッソ MRI 画像を撮影したところ、APP/PS1 マウスの脳領域に信号が認められた (矢印)。一方、野生型マウスでは、信号を検出されなかった (図 3B)。撮像後、Shiga-Y51 の脳内分布を質量顕微鏡で調べたところ、Shiga-Y51 は血液脳関門を追加して脳内に入り、 $A\beta$  オリゴマーの分布に一致して存在することが確認された (Yanagisawa et al., Molecules, 2022)。

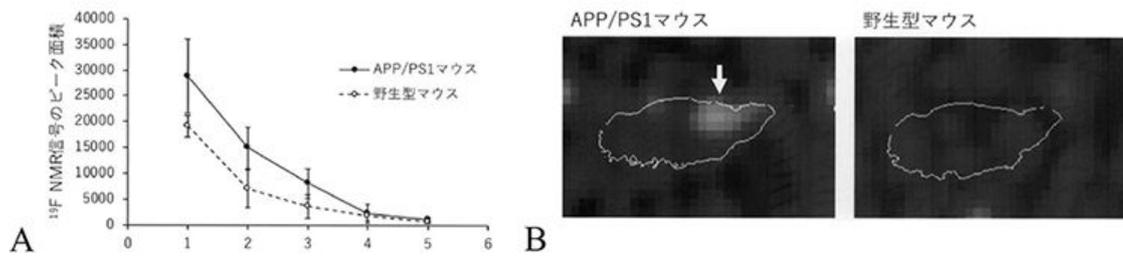


図 3. A: Shiga-Y51 を投与した後のフッ素 NMR 信号のピーク面積。いずれの時間も APP/PS1 マウス (実線) の方が野生型マウス (破線) に比べて高かった。B: 投与 2 時間後のフッソ MRI 画像。APP/PS1 マウスの野領域に信号が認められる (矢印)。

#### 4-4 . 多重フッソ MR 画像法による解析

Shiga-X22 と Shiga-Y5 のフッ素 NMR 信号はケミカルシフトが異なることから、両試薬をアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスに同時投与すると、Shiga-X22 と Shiga-Y5 の画像を同時に撮影することができる。理論上、Shiga-Y の画像 (不溶性  $\text{A}\beta$  凝集体と  $\text{A}\beta$  オリゴマー) から Shiga-X の画像 (不溶性  $\text{A}\beta$  凝集体) を減算することで  $\text{A}\beta$  オリゴマーの局在を示す画像が得られると考えられる。そこで、アルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウス (APP/PS1 double transgenic mouse) の尾静脈から、20% Cremophor に溶解した Shiga-X22 と Shiga-Y5 をそれぞれ 200 mg/kg (injected mass 20 mL/kg) 同時投与した。投与 3 時間後にマウスを安楽死させ、7 テスラ MRI 装置で画像化した。Shiga-X22 と Shiga-Y5 のケミカルシフトは異なっており、測定画像から Shiga-X22、Shiga-Y5 のそれぞれの画像をとりだすことで、 $\text{A}\beta$  オリゴマーの候補画像を得ることができた (図 4) (遠山育夫ら、Dementia Japan, 2021)。

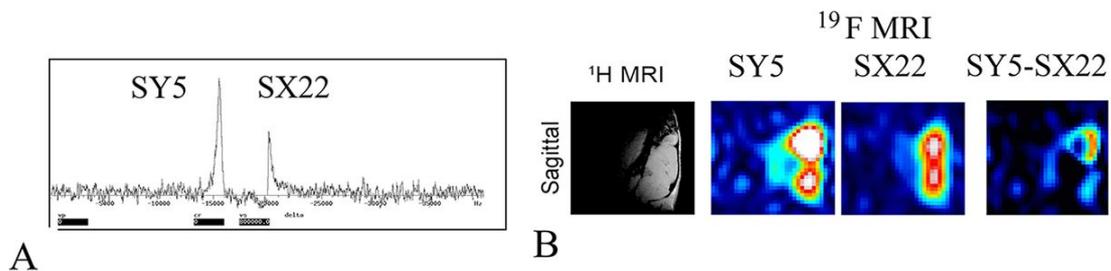


図 4 . 16 月齢の APP/PS1 マウスへの Shiga-Y5 および Shiga-X22 の同時投与による二重フッ素 MR 画像 A : APP/PS1 マウス脳における  $^{19}\text{F}$  の NMR スペクトル、Shiga-Y5 と Shiga-X22 の NMR 信号が異なるケミカルシフト領域に検出される。B : 16 月齢の APP/PS1 マウスにおける  $^1\text{H}$ -MRI、Shiga-Y5 の  $^{19}\text{F}$ -MRI、Shiga-X22 の  $^{19}\text{F}$ -MRI、および Shiga-Y5 と Shiga-X22 の  $^{19}\text{F}$ -MRI の差分を示した画像である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Seita Y, Morimura T, Watanabe N, Iwatani C, Tsuchiya H, Nakamura S, Suzuki T, Yanagisawa D, Tsukiyama T, Nakaya M, Okamura E, Muto M, Ema M, Nishimura M, Tooyama I	4. 巻 75
2. 論文標題 Generation of Transgenic Cynomolgus Monkeys Overexpressing the Gene for Amyloid- Precursor Protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's disease	6. 最初と最後の頁 45-60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-191081	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 Buyandelger U, Walker DG, Yanagisawa D, Morimura T, Tooyama I	4. 巻 21
2. 論文標題 Effects of FtMt expression by retinal pigment epithelial cells on features of angiogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International of Molecular Sicneces	6. 最初と最後の頁 E3635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21103635	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 Buyandelger U, Walker DG, Taguchi H, Yanagisawa D, Tooyama I	4. 巻 532
2. 論文標題 Novel fluorinated derivative of curcumin negatively regulates thioredoxin-interacting protein expression in retinal pigment epithelial and macrophage cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 668-674
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.08.114	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 Yanagisawa D, Kato T, Taguchi H, Shirai N, Hirao K, Sogabe T, Tomiyama T, Gamo K, Hirahara Y, Kitada M, Tooyama I	4. 巻 270
2. 論文標題 Keto form of curcumin derivatives strongly binds to A oligomers but not fibrils.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 120686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biomaterials.2021.120686	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 Yanagisawa D, Ibrahim NF, Taguchi H, Morikawa S, Tomiyama T, Tooyama I	4. 巻 26
2. 論文標題 Fluorine-19 magnetic resonance imaging for detection of amyloid oligomers using a keto form of curcumin derivative in a mouse model of Alzheimer's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26051362	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 Seita Y, Morimura T, Watanabe N, Iwatani C, Tsuchiya H, Nakamura S, Suzuki T, Yanagisawa D, Tsukiyama T, Nakaya M, Okamura E, Muto M, Ema M, Nishimura M, Tooyama I	4. 巻 75
2. 論文標題 Generation of Transgenic Cynomolgus Monkeys Overexpressing the Gene for Amyloid- Precursor Protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 45-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191081	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 Buyandelger U, Walker DG, Yanagisawa D, Morimura T, Tooyama I	4. 巻 21
2. 論文標題 Effects of FtMt expression by retinal pigment epithelial cells on features of angiogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E3635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103635	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 Buyandelger U, Walker DG, Taguchi H, Yanagisawa D, Tooyama I	4. 巻 532
2. 論文標題 Novel fluorinated derivative of curcumin negatively regulates thioredoxin-interacting protein expression in retinal pigment epithelial and macrophage cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 668-674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.114	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 Tsubaki H, Tooyama I, Walker DG	4. 巻 21
2. 論文標題 Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) with Focus on Brain and Neurodegenerative Diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249357	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 Yanagisawa D, Kato T, Taguchi H, Shirai N, Hirao K, Sogabe T, Tomiyama T, Gamo K, Hirahara Y, Kitada M, Tooyama I	4. 巻 270
2. 論文標題 Keto form of curcumin derivatives strongly binds to A oligomers but not fibrils.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 120686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2021.120686	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 Yanagisawa D, Ibrahim NF, Taguchi H, Morikawa S, Tomiyama T, Tooyama I	4. 巻 26
2. 論文標題 Fluorine-19 magnetic resonance imaging for detection of amyloid oligomers using a keto form of curcumin derivative in a mouse model of Alzheimer's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26051362	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 Hamezah HS, Durani LW, Yanagisawa D, Ibrahim NF, Aizat WM, Makpol S, Wan Ngah WZ, Damanhuri HA, Tooyama I	4. 巻 72
2. 論文標題 Modulation of Proteome Profile in A PP/PS1 Mice Hippocampus, Medial Prefrontal Cortex, and Striatum by Palm Oil Derived Tocotrienol-Rich Fraction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 229-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-181171	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 Mendsaikhan A, Tooyama I, Bellier JP, Serrano GE, Sue LI, Lue LF, Beach TG, Walker DG.	4. 巻 7
2. 論文標題 Characterization of lysosomal proteins Progranulin and Prosaposin and their interactions in Alzheimer's disease and aged brains: increased levels correlate with neuropathology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun	6. 最初と最後の頁 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-019-0862-8	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 Yanagisawa D, Ibrahim NF, Taguchi H, Morikawa S, Kato T, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Tooyama I.	4. 巻 96
2. 論文標題 Fluorine-19 magnetic resonance imaging probe for the detection of tau pathology in female rTg4510 mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 841-851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24188	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 Durani LW, Hamezah HS, Ibrahim NF, Yanagisawa D, Nasaruddin ML, Mori M, Azizan KA, Damanhuri HA, Makpol S, Wan Ngah WZ, Tooyama I.	4. 巻 64
2. 論文標題 Tocotrienol-Rich Fraction of Palm Oil Improves Behavioral Impairments and Regulates Metabolic Pathways in APP/PS1 Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 249-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-170880	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 Hamezah HS, Durani LW, Yanagisawa D, Ibrahim NF, Aizat WM, Bellier JP, Makpol S, Ngah WZW, Damanhuri HA, Tooyama I.	4. 巻 111
2. 論文標題 Proteome profiling in the hippocampus, medial prefrontal cortex, and striatum of aging rat.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 53-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2018.07.002	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 Yanagisawa D, Hamezah HS, Durani LW, Taguchi H, Tooyama I	4. 巻 13
2. 論文標題 Study of tau pathology in male rTg4510 mice fed with a curcumin derivative Shiga-Y5.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0208440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208440	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 Hamezah Hamizah Shahirah, Durani Lina Wati, Ibrahim Nor Faeizah, Yanagisawa Daijiro, Kato Tomoko, Shiino Akihiko, Tanaka Sachiko, Damanhuri Hanafi Ahmad, Ngah Wan Zurinah Wan, Tooyama Ikuo	4. 巻 99
2. 論文標題 Volumetric changes in the aging rat brain and its impact on cognitive and locomotor functions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 69 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2017.09.008	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 Durani Lina Wati, Hamezah Hamizah Shahirah, Ibrahim Nor Faeizah, Yanagisawa Daijiro, Makpol Suzana, Damanhuri Hanafi Ahmad, Tooyama Ikuo	4. 巻 493
2. 論文標題 Age-related changes in the metabolic profiles of rat hippocampus, medial prefrontal cortex and striatum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1356 ~ 1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.09.164	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 Yanagisawa Daijiro, Ibrahim Nor Faeizah, Taguchi Hiroyasu, Morikawa Shigehiro, Kato Tomoko, Hirao Koichi, Shirai Nobuaki, Sogabe Takayuki, Tooyama Ikuo	4. 巻 96
2. 論文標題 Fluorine-19 magnetic resonance imaging probe for the detection of tau pathology in female rTg4510 mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 841 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24188	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19件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Daijiro Yanagisawa, Hamizah Shahirah Hamezah, Aslina Pahrudin Arrozi, Hiroyasu Taguchi, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 Effect of genetic background on tau accumulation in rTg4510 mice
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 Therapeutic effects of a curcumin derivative Shiga-Y5 in the brain of a mouse model of Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 第13回日中合同組織細胞化学セミナー（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳沢 大治郎、Hamizah Shahirah Hamezah、Aslina Pahrudin Arrozi、遠山 育夫
2. 発表標題 rTg4510マウスのタウ蓄積量を変動させる因子の探索
3. 学会等名 第38回日本認知症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤智子, 柳沢大治郎, 田口弘康, 遠山育夫
2. 発表標題 ヒト組織切片を用いたアルツハイマー病の神経原線維変化に結合する新規化合物の探索
3. 学会等名 第38回日本認知症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamezah HS, Yanagisawa D, Durani LW, Ibrahim NF, Damanhuri HA, Ngah WZW, Tooyama
2. 発表標題 :Proteome profiling in the hippocampus, medial prefrontal cortex, and striatum of APP/PS1 transgenic mice and its modulation by tocotrienol-rich fraction.
3. 学会等名 第46回日本脳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi, Lina Wati Durani, Hamizah Shahirah, Hamezah, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 Curcumin derivative with C-4 substituent attenuated amyloid deposition, but did not affect tau pathology in mouse models.
3. 学会等名 Alzheimer 's Association International Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 Detection of abnormal protein accumulation in Alzheimer 's disease using magnetic resonance imaging.
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of Mongolian Neuroscience Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi, Shigehiro Morikawa, Tomoko Kato, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 フッ素MRIによる脳内タウ凝集体の検出
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Hamizah Shahirah Hamezah, Lina Wati Durani, Nor Faeizah Ibrahim, Daijiro Yanagisawa, Suzana Makpol, Hanafi Ahmad Damanhuri, Wan Zurinah Wan Ngah, Ikuo Tooyama
2. 発表標題	Effect of TRF on memory, proteome profile, and amyloid pathology in APP/PS1 mice
3. 学会等名	第37回日本認知症学会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	遠山育夫、柳沢大治郎、田口弘康
2. 発表標題	F-methyl-curcumin-1 (Shiga-Y5) はアルツハイマー病の画像診断や治療の候補化合物である
3. 学会等名	第45回日本脳科学学会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Ikuo Tooyama, Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi
2. 発表標題	Application of double MR imaging for analysis of senile plaques and A $\beta$ oligomers in the brain of APP/PS1 double transgenic mouse model of Alzheimer's disease
3. 学会等名	中国微小脳循環学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Daijiro Yanagisawa, Nor Faeizah Ibrahim, Hiroyasu Taguchi, Shigehiro Morikawa, Koichi Hirao, Nobuaki Shirai, Takayuki Sogabe, Ikuo Tooyama
2. 発表標題	Tau imaging using fluorine-19 MRI in a mouse model of tauopathy
3. 学会等名	国際アルツハイマー病学会2017（国際学会）
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 Ikuo Tooyama, Anarmaa Mendsaikhan, Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi
2. 発表標題 F-methyl-curcumin-1 is a potential diagnostic and therapeutic agent for Alzheimer's disease
3. 学会等名 第4回モンゴル神経科学会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 aijiro Yanagisawa, Nor Faeizah Ibrahim, Hiroyasu Taguchi, Shigehiro Morikawa, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 In vivo detection of tau pathology by fluorine-19 MR imaging in a mouse model of tauopathy
3. 学会等名 第12回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 kuo Tooyama, Daijiro Yanagisawa, Hiroyasu Taguchi
2. 発表標題 Application of double MR imaging for analysis of multiple pathological proteins in the brain of transgenic mouse model of Alzheimer's disease
3. 学会等名 第44回日本脳科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hamizah Shahirah Hamezah, Lina Wati Durani, Nor Faeizah Ibrahima, Daijiro Yanagisawa, Tomoko Kato, Akihiko Shiinoa, Hanafi Ahmad Damanhuri, Wan Zurinah Wan Ngah, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 rain atrophy, cognitive functions and oxidative stress in aged rats.
3. 学会等名 第36回日本認知症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Lina Wati Durani, Hamizah Shahirah Hamezah, Nor Faeizah Ibrahim, Daijiro Yanagisawa, Muhammad Luqman Nasaruddin, Masaki Mori, Hanafi Ahmad Damanhuri, Suzana Makpol, Wan Zurinah Wan Ngah, Ikuo Tooyama
2. 発表標題 ocotrienol-rich fraction derived palm oil alleviates cognitive impairment and alters metabolite profiling in A PP/PS1 Alzheimer's disease mice model
3. 学会等名 第36回日本認知症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳沢大治郎、田口弘康、森川茂廣、遠山育夫
2. 発表標題 フッ素MRIによるタウ病変のイメージング
3. 学会等名 第36回日本認知症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠山育夫、柳沢大治郎、田口弘康
2. 発表標題 MRIを用いた認知症の分子イメージング
3. 学会等名 39回日本認知症学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 アミロイドオリゴマーの画像診断薬	発明者 遠山育夫、田口弘康、柳沢大次郎、加藤智子	権利者 滋賀医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-033405	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	赤津 裕康  (Akatsu Hiroyasu)  (00399734)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授    (23903)	ヒト試料の供与・病理診断

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