

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32689

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05414

研究課題名(和文) 神経変性疾患におけるシンギュラリティ現象の解析と分子機構の解明

研究課題名(英文) Research on the molecular mechanism of singularity phenomenon in neurological disorders

研究代表者

坂内 博子 (Bannai, Hiroko)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：40332340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 90,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、毒性タウオリゴマー伝播・蓄積能力を獲得する「シンギュラリティ細胞」は、いつ、どこで、生じるのか？シンギュラリティ細胞から放出されたタウオリゴマーがいつ、どのように、急激に大脳皮質に伝播するのか？という課題に答えることを目指した。タウオリゴマーやタウ凝集のようなタウ超分子複合体を光照射により誘導する技術確立し、タウオリゴマー検出プローブの候補を見出した。細胞内外のタウが神経細胞のシナプスに与える影響を特定し、細胞内タウオリゴマーのダイナミクスを1分子解像度で解析する技術確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タウが毒性を持つオリゴマー・凝集核へと変化する過程を可視化しようとする本研究は、アルツハイマー病の始まりの瞬間に起こっている現象を明らかにするという意義がある。タンパク質の凝集を原因とする脳神経疾患は、パーキンソン病、ALS、プリオン病、ポリグルタミン病など数多く存在する。本研究の成果を受けて将来的にタウが細胞内で超分子複合体を形成する過程を明らかにできれば、同様にタンパク質凝集を出発点とする脳神経疾患の発症機構を理解するための新しい研究戦略を創生できると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to answer two questions: (1) When and where do "singularity cells," which acquire the ability to propagate and accumulate toxic tau oligomers, arise? (2) When, how, and how rapidly do tau oligomers released from singularity cells propagate to the cerebral cortex?

We established a technique to induce tau supramolecular complexes such as tau oligomers and tau aggregates by light irradiation. We also found candidate probes for the detection of tau oligomers. We identified the effects of intracellular and extracellular tau on neuronal synapses. We established a technique to analyze the dynamics of intracellular tau oligomers at single molecule resolution.

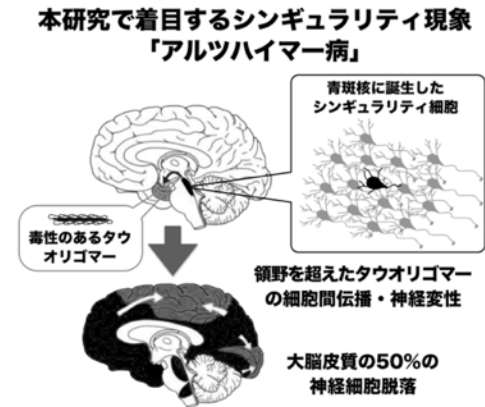
研究分野：生物物理学

キーワード：シンギュラリティ タウ 光遺伝学 アルツハイマー病 脳神経疾患 1分子イメージング プローブ開発

1. 研究開始当初の背景

「タウオパチー」とは、本来無害な微小管結合タンパク質タウが変性し、毒性を持つことを特徴とする神経変性疾患の総称である。その代表例であるアルツハイマー病では、脳幹の青斑核のごく少数個の細胞において発生した毒性のあるタウオリゴマーが、脳の別の領域へと伝播し、最終的には大脳皮質の50%にも及ぶ神経細胞の細胞死を引き起こす（右図）。病理解剖と動物実験の結果を統合すると、タウ変性はごく少数の神経細胞の変性に始まるが、ある時点で急激に脳全体に病変が拡大する。この現象は、まさに本領域が対象とするシングュラリティ現象と考えられ、変性タウを最初に蓄積し、伝播能力を獲得した神経細胞は「シングュラリティ細胞」と捉えることができる。アルツハイマー病の発生機序を理解しその予防と治療につなげるためには、タウの変性がシングュラリティ細胞を生み出し、神経細胞と脳全体にダメージを与えていく過程を、分子-細胞-組織という階層を超えてシームレスに解析する必要がある。

図1：本研究が対象とするシングュラリティ現象



2. 研究の目的

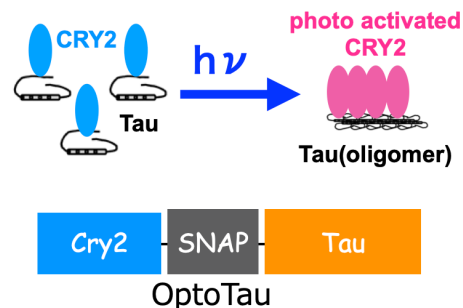
本研究計画では、① 毒性タウオリゴマー伝播・蓄積能力を獲得する「シングュラリティ細胞」は、いつ、どこで、生じるのか？ ② シングュラリティ細胞から放出されたタウオリゴマーがいつ、どのように、急激に大脳皮質に伝播するのか？という生物学的課題に答えることを目的とした。この目的を達成するために、(1)タウオリゴマーやタウ凝集を人為的に誘導する技術の確立、(2)タウオリゴマー検出プローブの開発、(3)細胞内外のタウが神経細胞に与える影響の検証、(4)細胞内タウオリゴマーと膜分子のダイナミクスの解明を行なった。

3. 研究の方法

(1) タウオリゴマーやタウ凝集を人為的に誘導する技術の確立

人為的にタウオリゴマーや凝集を作成する技術は、シングュラリティ細胞がどのような波及効果を持つかを検証するために必要不可欠である。A01-2 班吉村、A03-1 班分担者・高島、研究協力者・添田と共同で、青色光依存的に凝集する Cry2 ファミリータンパク質にタウを融合した「OptoTau」を作成した。A03-1 班坂内、研究協力者・櫻木らはゲノム編集技術によりこの OptoTau をノックインした Neuro2a 細胞を作製し、様々な青色光照射条件により生成される

図2：OptoTau の模式図



液液相分離(LLPS)液滴、アグリソーム、 β シート構を持つ凝集など、多様な超分子複合体の誘導を確認した。

(2) タウオリゴマー検出プローブの開発

A03-1 班分担者・高島、研究協力者・添田のタウオリゴマー構造の知見 (Journal of Alzheimer's Disease 2019; Adv. Exp. Med. Biol. 2019) に基づき、A01-2 班永井と共同で、タウオリゴマーの誕生を高感度で検出できる高光度化学発光性プローブ、同一個体内でタウオリゴマーを蓄積・放出能を獲得する最初の神経 (シングュラリティ細胞) とタウオリゴマー伝播を検出できる新規プローブの開発を行なった。A01-2 班がデザインした複数のプローブ候補について、A03-1 班坂内らがスクリーニングを行った。

(3) 細胞内外のタウが神経細胞に与える影響の検証

A03-1 班坂内らは、細胞外に投与したタウ、および細胞内に過剰発現したタウがシナプスにどのような影響を与えるかを、ラット海馬由来の初代培養神経細胞を用いて検証した。細胞外には A03-1 班分担者・高島、研究協力者・添田らが作製したリコンビナントタウ(2N4R 型)を投与し、細胞内にはアデノ随伴ウイルスを用いて野生型ヒトタウ、および、P301S 変異を持つヒトのタウを過剰発現させた。シナプスへの影響は免疫蛍光染色法、スパインへの影響は Actin 可視化ツールである LifeAct を用いて定量的に検討した。

(4) 細胞内タウオリゴマーと膜分子ダイナミクスの解明

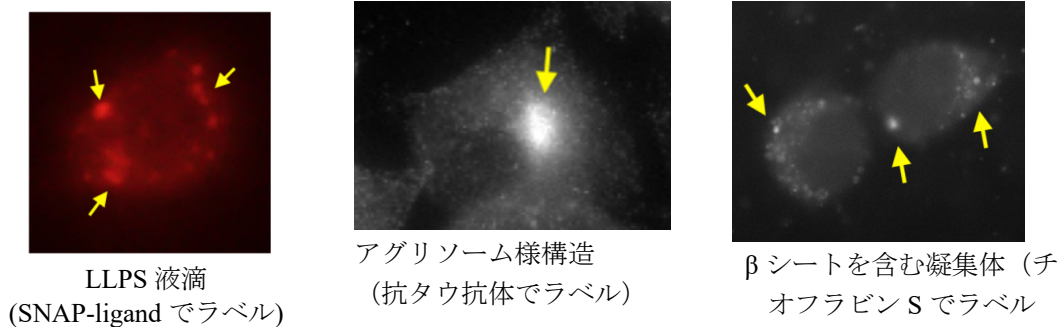
上記 OptoTauKI を発現する細胞において、分担者の高島は全自動 1 分子イメージング装置を用いて、細胞内タウの 1 分子イメージングおよび細胞膜分子の 1 分子イメージングを行った。青色光照射によりタウの超分子複合体を融合した時、上皮成長因子受容体(EGFR)のダイナミクスに影響がおこるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) タウオリゴマーやタウ凝集を人為的に誘導する技術の確立

OptoTau をゲノム編集でノックインした Neuro2a 細胞 (OptoTauKI 細胞) に様々な条件で青色光を照射することにより、LLPS 液滴、アグリソーム様構造、 β シートを含む凝集体を細胞内で誘導することができた (図 3)。また、OptoTauKI 細胞への青色光照射は、細胞外から投与したタウシードによる凝集体形成効果を高めることが明らかになった。A03-1 班研究分担者・松本が超解像顕微鏡法による観察から、免疫蛍光染色法によりタウと微小管をラベルした細胞を超解像顕微鏡法(SIM)により観察したところ、光照射による Tau の集積は最初は微小管に沿って線状におこることがわかった。この OptoTau を、アデノ随伴ウイルスを用いて神経細胞に導入し、タウの凝集が誘導されるかを検討した。青色光照射により凝集体様構造 が確認された。青色光非照射の細胞においても数は少ないながらも凝集体様構造ができていたことから、神経細胞においてはタウ過剰発現による効果も凝集に関わる可能性も考えられる。OptoTau プローブの脳皮質への発現システムについては研究期間中には終了しなかったが、A03-1 班分担者・松田と坂内が研究期間終了後も別の研究テーマとして引き続き検討を行っていく。

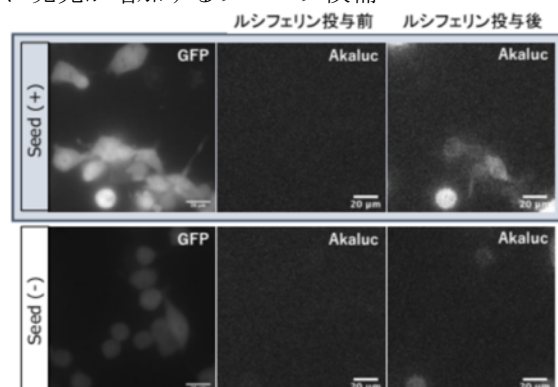
図 3 : OptoTau により誘導された様々なタウの超分子複合体 (矢印)



(2) タウオリゴマー検出プローブの開発

A01-2 班永井・服部は、凝集時のタウに生じる立体構造変化を受けて発光するデザインのタウオリゴマー検出プローブを設計した。C 端と N 端に分割した発光酵素 Akaluc あるいは NanoKaz をタウ配列に融合し、タウが凝集したときに発光酵素が再構成する意図のプローブのプロトタイプを設計した。A03-1 班坂内らは、前述の OptoTauKI 細胞において、青色光照射時、タウ凝集核導入時の発光強度を測定し、プローブがタウの凝集状態を反映しているかの検証

図 4 : 細胞にタウ凝集核を入れた時(Seed(+))に発光が増加するプローブ候補

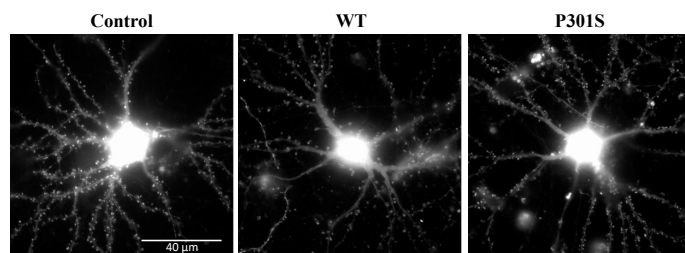


を行なった。OptTauKI 細胞にタウの凝集核を導入した時に、発光強度が増加するプローブのプロトタイプが見出された。一方で、青色光の照射により顕著に発光強度が増すプローブ候補は現段階では見つかっていない。また、タウタンパク質の発現量によってバックグラウンドの発光が生じる可能性が否定できていない。これらの課題については、今後別の研究テーマで追求していく。

(3) 細胞内外のタウが神経細胞に与える影響の検証

A03-1 班坂内らは、ラット海馬初代培養神経細胞において、細胞外と細胞内の過剰なタウが神経細胞のシナプス構造に与える影響を検討した。細胞外タウをラット海馬初代培養細胞に 1 時間又は 1 日曝露し、AMPA 受容体(AMPA)と GABA_A 受容体(GABA_AR)のクラスターサイズを免疫細胞化学法で定量化した。その結果、53 nM の細胞外タウを投与した場合、GluA1 クラスターサイズには影響がなかったが、GluA2 クラスターサイズは有意に縮小し、GABA_AR クラスターサイズは有意に増大した。0.36 nM の細胞外タウ存在下でも、シナプスの GluA1 クラスターサイズには影響がなかったが、シナプスの GluA2 クラスターサイズは有意に縮小し、シナプスの GABA_AR クラスターサイズは有意に増大した。また、細胞内にタウを過剰発現させると、細胞体近傍のスパイン密度が激しく低下した一方で (図 5)、シナプスの GluA1 クラスターサイズは変化しなかった。これらの結果は、細胞外タウの存在が AMPA 作動性及び GABA_A 作動性シナプスに集積する受容体の数を変化させることを示しており、細胞外タウ投与が興奮性及び抑制性の神経伝達の両方に影響を与える可能性を示唆している。

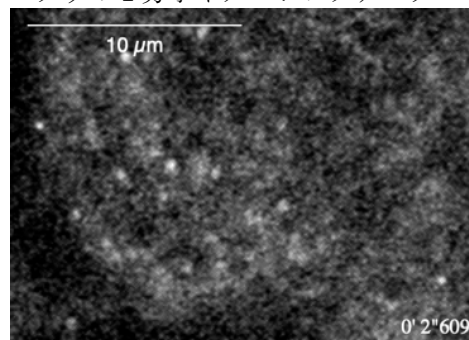
図 5 タウを過剰発現させた時のスパインの染色画像



(4) 細胞内タウオリゴマーと膜分子ダイナミクスの解明

A03-1 班坂内、広島、高島、添田と、A01-2 班分担者の吉村は、全反射顕微鏡 (TIRFM) を用いて細胞内でのタウのダイナミクス 1 分子イメージング系の立ち上げを行なった。OptoTauKI 細胞、および SNAP-tag 融合タウを過剰発現させた COS7 細胞において、タウの 1 蛍光をビデオレートで追跡することに成功した。しかし現段階では、このタウがモノマーなのかオリゴマーなのか凝集体なのかは判別できない。今後は別の研究課題で、1 分子イメージングによりタウのストイキオメトリーを判定しながらダイナミクスの解析をする計画である。また、廣島の全自動 1 分子イメージングシステムを用いて、青色光を照射してタウの LLPS を誘導した OptoTauKI 細胞において、細胞膜分子 EGFR のダイナミクス解析を行なった。その結果、slow-mobile fraction というパターンに分類される分子運動の範囲と拡散係数が増加していることがわかった。この結果は、タウの超分子複合体生成は、細胞膜の分子運動に影響を与えていることを示唆している。今後は LLPS だけでなく、多様なタウ超分子複合体を生成させ、その条件下で神経生存や神経活動に関わるタンパク質のダイナミクスに及ぼす影響を引き続き明らかにしていく計画である。

図 6 TIRFM を用いた COS7 細胞におけるタウの 1 分子イメージングデータ



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Akiyama Momoko, Ueki Ryosuke, Yanagawa Masataka, Abe Mitsuhiro, Hiroshima Michio, Sako Yasushi, Sando Shinsuke	4. 巻 60
2. 論文標題 DNA Based Synthetic Growth Factor Surrogates with Fine Tuned Agonism**	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 22745 ~ 22752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202105314	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 Kuwashima Yutaro, Yanagawa Masataka, Abe Mitsuhiro, Hiroshima Michio, Ueda Masahiro, Arita Makoto, Sako Yasushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Comparative Analysis of Single-Molecule Dynamics of TRPV1 and TRPV4 Channels in Living Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8473 ~ 8473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168473	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 Okada Takashi, Miyagi Hiraku, Sako Yasushi, Hiroshima Michio, Mochizuki Atsushi	4. 巻 121
2. 論文標題 Origin of diverse phosphorylation patterns in the ERBB system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2021.12.031	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 Kawakami Kouki, Yanagawa Masataka, Hiratsuka Suzune, Yoshida Misaki, Ono Yuki, Hiroshima Michio, Ueda Masahiro, Aoki Junken, Sako Yasushi, Inoue Asuka	4. 巻 13
2. 論文標題 Heterotrimeric Gq proteins?act as a switch for GRK5/6 selectivity underlying -arrestin transducer bias	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28056-7	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 Kawase Naoyuki, Sugihara Atsuya, Kajiwara Kentaro, Hiroshima Michio, Akamatsu Kanako, Nada Shigeyuki, Matsumoto Kunio, Ueda Masahiro, Okada Masato	4. 巻 298
2. 論文標題 SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor?induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101630 ~ 101630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101630	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 Takaichi Yuta, Chambers James K, Ano Yasuhisa, Takashima Akihiko, Nakayama Hiroyuki, Uchida Kazuyuki	4. 巻 80
2. 論文標題 Deposition of Phosphorylated τ -Synuclein and Activation of GSK-3 and PP2A in the PS19 Mouse Model of Tauopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 731 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlab054	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 Saito Taro, Chiku Tomoki, Oka Mikiko, Wada-Kakuda Satoko, Nobuhara Mika, Oba Toshiya, Shinno Kanako, Abe Saori, Asada Akiko, Sumioka Akio, Takashima Akihiko, Miyasaka Tomohiro, Ando Kanae	4. 巻 30
2. 論文標題 Disulfide bond formation in microtubule-associated tau protein promotes tau accumulation and toxicity <i>in vivo</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1955 ~ 1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab162	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 Nihonmatsu-Kikuchi Naomi, Yu Xiu-Jun, Matsuda Yoshiki, Ozawa Nobuyuki, Ito Taeko, Satou Kazuhito, Kaname Tadashi, Iwasaki Yasushi, Akagi Akio, Yoshida Mari, Toru Shuta, Hirokawa Katsuiuku, Takashima Akihiko, Hasegawa Masato, Uchihara Toshiki, Tatebayashi Yoshitaka	4. 巻 4
2. 論文標題 Essential roles of plexin-B3+ oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer ' s disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02404-7	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 Ano Yasuhisa, Ohya Rena, Takashima Akihiko, Uchida Kazuyuki, Nakayama Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 -Lactolin Reduces Age-Related Inflammation and Cognitive Decline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 724134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021.724134	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 Toru, Ohashi Sachiyo, Takashima Akihiko, Kobayashi Shunsuke	4. 巻 1866
2. 論文標題 Dendritic distribution of CDK5 mRNA and p35 mRNA, and a glutamate-responsive increase of CDK5/p25 complex contribute to tau hyperphosphorylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 130135 ~ 130135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2022.130135	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 Konishi Fumiko, Furusho Tadasu, Soeda Yoshiyuki, Yamauchi Jun, Kobayashi Shoko, Ito Masatoshi, Araki Takuma, Kogure Sarasa, Takashima Akihiko, Takekoshi Susumu	4. 巻 12
2. 論文標題 Administration of mucuna beans (<i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC. var. <i>utilis</i>) improves cognition and neuropathology of 3xTg-AD mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-04777-z	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 Bannai Hiroko, Niwa Fumihiko, Sakuragi Shigeo, Mikoshiba Katsuhiko	4. 巻 62
2. 論文標題 Inhibitory synaptic transmission tuned by Ca ²⁺ and glutamate through the control of GABA _A receptor lateral diffusion dynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 398 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12667	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 Hiroshima Michio, Yasui Masato, Ueda Masahiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Large-scale single-molecule imaging aided by artificial intelligence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 69 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfz116	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 Ano Yasuhisa, Ohya Rena, Takaichi Yuta, Washinuma Terukatsu, Uchida Kazuyuki, Takashima Akihiko, Nakayama Hiroyuki	4. 巻 73
2. 論文標題 -Lactolin, a Whey-Derived Lacto-Tetrapeptide, Prevents Alzheimer's Disease Pathologies and Cognitive Decline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190997	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 Bannai Hiroko, Inoue Takafumi, Hirose Matsumi, Niwa Fumihiro, Mikoshiba Katsuhiko	4. 巻 154
2. 論文標題 Synaptic Function and Neuropathological Disease Revealed by Quantum Dot-Single-Particle Tracking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuromethods	6. 最初と最後の頁 131 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0532-5_7	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 Miyagi Hiraku, Hiroshima Michio, Sako Yasushi	4. 巻 199
2. 論文標題 Cell-to-cell diversification in ERBB-RAS-MAPK signal transduction that produces cell-type specific growth factor responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosystems	6. 最初と最後の頁 104293 ~ 104293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biosystems.2020.104293	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 Hiroshima Michio, Sako Yasushi	4. 巻 1310
2. 論文標題 In-Cell Single-Molecule Analysis of Molecular State and Reaction Kinetics Coupling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Imaging and Bio Techniques for Convergence Science	6. 最初と最後の頁 59 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-33-6064-8_3	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 廣島通夫	4. 巻 38
2. 論文標題 AIにより実現した細胞内1分子動態の大規模網羅的イメージング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本化学会情報化学部会誌 (CICSJ Bulletin)	6. 最初と最後の頁 12-15
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 Soeda Yoshiyuki, Takashima Akihiko	4. 巻 13
2. 論文標題 New Insights Into Drug Discovery Targeting Tau Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 590896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2020.590896	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 Ano Yasuhisa, Ohya Rena, Yamazaki Takahiro, Takahashi Chika, Taniguchi Yoshimasa, Kondo Keiji, Takashima Akihiko, Uchida Kazuyuki, Nakayama Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Hop bitter acids containing a -carbonyl moiety prevent inflammation-induced cognitive decline via the vagus nerve and noradrenergic system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77034-w	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 Toru, Ohashi Sachiyo, Takashima Akihiko, Kobayashi Shunsuke	4. 巻 139
2. 論文標題 Glutamate-responsive translation of dendritic GSK3 mRNA triggers a cycle for amplification of reactivated preexisting GSK3 that is indispensable for tau hyperphosphorylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104808 ~ 104808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104808	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 Takaichi Yuta, Chambers James K., Inoue Hiroyuki, Ano Yasuhisa, Takashima Akihiko, Nakayama Hiroyuki, Uchida Kazuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Phosphorylation and oligomerization of α -synuclein associated with GSK-3 activation in the rTg4510 mouse model of tauopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-00969-8	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 -

1. 著者名 Ano Yasuhisa, Ohya Rena, Takaichi Yuta, Washinuma Terukatsu, Uchida Kazuyuki, Takashima Akihiko, Nakayama Hiroyuki	4. 巻 73
2. 論文標題 -Lactolin, a Whey-Derived Lacto-Tetrapeptide, Prevents Alzheimer's Disease Pathologies and Cognitive Decline	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190997	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 Bannai H.	4. 巻 129
2. 論文標題 Molecular membrane dynamics: Insights into synaptic function and neuropathological disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 47-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.07.007	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 Hiroshima M, Pack C-G, Kaizu K, Takahashi K, Ueda M, Sako Y	4. 巻 430
2. 論文標題 Transient Acceleration of Epidermal Growth Factor Receptor Dynamics Produces Higher-Order Signaling Clusters.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1386-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2018.02.018	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 Yanagawa M, Hiroshima M, Togashi Y, Abe M, Yamashita T, Shichida Y, Murata M, Ueda M, Sako Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Single-molecule Diffusion-Based Estimation of Ligand Effects on G Protein-Coupled Receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaao1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aao1917	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 Yasui M, Hiroshima M, Kozuka J, Sako Y, Ueda M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Automated Single-Molecule Imaging in Living Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05524-7	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 Maeda R, Hiroshima M, Yamashita T, Wada A, Sako Y, Shichida Y, Imamoto Y.	4. 巻 122
2. 論文標題 Shift in Conformational Equilibrium Induces Constitutive Activity of G-Protein-Coupled Receptor, Rhodopsin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Phys Chem B	6. 最初と最後の頁 4838-4843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b02819	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 Bannai H, Hirose M, Niwa F, Mikoshiba K	4. 巻 145
2. 論文標題 Dissection of Local Ca ²⁺ Signals in Cultured Cells by Membrane-targeted Ca ²⁺ Indicators. Journal of visualized experiments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Vis. Exp.	6. 最初と最後の頁 e59246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/59246	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 Soeda Y, Saito M, Maeda S, Ishida K, Nakamura A, Kojima S, Takashima A	4. 巻 68
2. 論文標題 Methylene blue inhibits formation of tau fibrils but not of granular tau oligomers: A plausible key to understanding failure of a clinical trial for Alzheimer's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease.	6. 最初と最後の頁 1677-1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-181001	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 Ano Y, Ohya R, Takaichi Y, Washinuma T, Uchida K, Takashima A, Nakayama H	4. 巻 73
2. 論文標題 -Lactolin, a Whey-Derived Lacto-Tetrapeptide, Prevents Alzheimer's Disease Pathologies and Cognitive Decline	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1331-1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190997	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 Ano Y, Yoshino Y, Kutsukake T, Ohya R, Fukuda T, Uchida K, Takashima A, Nakayama H	4. 巻 11
2. 論文標題 Tryptophan-related Dipeptides in Fermented Dairy Products Suppress Microglial Activation and Prevent Cognitive Decline	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 2949-2967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101909	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 Silva JM, Rodrigues S, Sampaio-Marques B, Gomes P, Neves-Carvalho A, Dioli C, Soares-Cunha C, Maziuk BF, Takashima A, Ludovico P, Wolozin B, Sousa N, Sotiropoulos I	4. 巻 26
2. 論文標題 Dysregulation of autophagy and stress granule-related proteins in stress-driven Tau pathology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death and Differentiation	6. 最初と最後の頁 1411-1427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-018-0217-1	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 Kobayashi S, Tanaka T, Soeda Y, Takashima A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced Tau Protein Translation by Hyper-Excitation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci,	6. 最初と最後の頁 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2019.00322	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 Nakamura M, Shiozawa S, Tsuboi D, Amano M, Watanabe H, Maeda S, Kimura T, Yoshimatsu S, Kisa F, Karch CM, Miyasaka T, Takashima A, Sahara N, Hisanaga S, Ikeuchi T, Kaibuchi K, Okano H	4. 巻 13
2. 論文標題 Pathological Progression Induced by the Frontotemporal Dementia-Associated R406W Tau Mutation in Patient-Derived iPSCs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 684-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.08.011	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 Maeda S, Takashima A.	4. 巻 1184
2. 論文標題 Tau Oligomers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol .	6. 最初と最後の頁 373-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9358-8_27	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 Kubo A, Misonou H, Matsuyama M, Nomori A, Wada-Kakuda S, Takashima A, Kawata M, Murayama, Ihara Y, Miyasaka T	4. 巻 527
2. 論文標題 Distribution of endogenous normal tau in the mouse brain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 985-998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24577	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38件 (うち招待講演 28件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Approach to Alzheimer ' s disease by singularity biology
3. 学会等名 Pacifichem2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Single molecule imaging for understanding brain function, neurological disorders, and drug action mechanism
3. 学会等名 14th International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Synaptic function revealed by single-molecule imaging
3. 学会等名 14th Canadian Neuroscience Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂内博子
2. 発表標題 1 分子イメージングによる脳神経疾患へのアプローチ
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂内博子
2. 発表標題 1 分子イメージングから読み解く神経生理・病理
3. 学会等名 第13回光塾（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂内博子・廣島通夫
2. 発表標題 アルツハイマー病モデル細胞における1分子イメージング； 全自動1分子イメージングによる大規模画像データ取得に向けて
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 What molecular behavior tells us about brain? -Physiology and pathology of neurons revealed by single-molecule imaging
3. 学会等名 The 1st ASHBi SignAC Workshop 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂内博子
2. 発表標題 1 分子イメージングで読み解く脳神経生理と病理
3. 学会等名 早稲田大学NCNP合同セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂内博子
2. 発表標題 分子動態が語る神経生理・病理
3. 学会等名 東京女子医科大学・早稲田大学_研究交流会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂内 博子、亀崎貴也、吉村 英哲、添田義行、高島明彦
2. 発表標題 タウオリゴマーの人為的誘導の可能性
3. 学会等名 新学術領域「シンギュラリティ生物学」第4回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Novel insight into neurological disorders revealed single-molecule imaging
3. 学会等名 Joint Symposium between Waseda University and the University of Bonn（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 町田彩乃、櫻木繁雄、添田義行、高島明彦、坂内博子
2. 発表標題 AMPA受容体, GABAA受容体に対する細胞外タウタンパク質の影響
3. 学会等名 新学術領域「シンギュラリティ生物学」第4回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣島通夫, 渡邊大介, 上田昌宏.
2. 発表標題 Pharmacological Application of Automated Single-molecule Analysis for EGFR Cancerous Mutants
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣島通夫, 上田 昌宏
2. 発表標題 細胞内 1 分子イメージングの自動化と細胞内シグナル伝達への適用
3. 学会等名 CBI学会2020大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣島通夫
2. 発表標題 全自動 1 分子解析による毒性タウ分子の伝播メカニズムの解明に向けて
3. 学会等名 新学術領域「シンギュラリティ生物学」第4回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 添田義行、吉村 英哲、坂内博子、高島明彦
2. 発表標題 光遺伝学的手法を用いたタウ凝集体形成
3. 学会等名 新学術領域「シンギュラリティ生物学」第4回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島明彦
2. 発表標題 超高齢社会を考える < 超高齢社会を支える技術と倫理 >
3. 学会等名 第8回学習院大学ブランディング・シンポジウム（第27回生命科学シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 添田義行、笠井淳史、源田公平、甲斐英隆、高島明彦
2. 発表標題 認知症最初期に起こる嗅内野機能低下を検出する VR-ゴーグルの開発
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 田中融、大橋祥世、高島明彦、小林俊亮
2. 発表標題 グルタミン酸刺激に応じた樹状突起GSK3 の活性化とタウの過剰リン酸化
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Deciphering the cell individuality of a cell by single molecule analysis of membrane molecule dynamics
3. 学会等名 MPFI-JST(PRESTO) Joint Workshop on Neuroscience and Single Cell Analysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroko Bannai, Misa Kanatani, Sumihiro Maeda, Matsumi Hirose, Akihiko Takashima, Katsuhiko Mikoshiba
2. 発表標題 Approach to role of physiological Tau protein by single molecule analysis of membrane molecule dynamics
3. 学会等名 12th International Symposium on NanoMedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Physiology and pathology of brains revealed by single molecule imaging
3. 学会等名 17th Chinese Biophysics Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Approach to Alzheimer ' s disease by Singularity Biology
3. 学会等名 ICSB 2019 satellite workshop "Singularity Biology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Physiology and pathology of brains revealed by single molecule imaging
3. 学会等名 OIST Joint Minisymposium with the 16th International Membrane Research Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Approach to Alzheimer ' s disease by Singularity Biology
3. 学会等名 13th International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Approach to neurodegenerative disease by singularity biology
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂内博子、廣島通夫
2. 発表標題 1分子イメージングで読み解くアルツハイマー病のシンギュラリティ」
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai
2. 発表標題 Approach to neurodegenerative disease by singularity biology
3. 学会等名 Neuro2019 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂内博子
2. 発表標題 1 分子イメージングで読み解く脳の生理と病理
3. 学会等名 和光-精神神経懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂内博子
2. 発表標題 1 分子イメージングから読み解くタウの生理機能
3. 学会等名 タウ研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂内博子、金谷美沙、高島明彦
2. 発表標題 1 分子解析による生理的タウの新機能の発見
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Bannai, Michio Hiroshima, Yoshiyuki Soeda, Akihiko Takashima
2. 発表標題 What singularity biology can do for understanding Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 第57回生物物理学会年会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣島通夫
2. 発表標題 In Cell Automated Single-molecule Analysis and Its Extensive Applications
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会, シンポジウム「1分子計測に立脚した新しいバイオ分析の潮流」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣島通夫
2. 発表標題 全自動イメージングにより実現した網羅的1分子解析
3. 学会等名 第44回レーザー顕微鏡研究会&シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣島通夫
2. 発表標題 全自動化 1 分子イメージングによる大規模計測
3. 学会等名 CBI学会2019年大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michio Hiroshima
2. 発表標題 Regulation of Downstream Signaling by Clusters of Epidermal Growth Factor Receptor
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 添田義行 石村結麻 斉藤万梨乃 高島明彦
2. 発表標題 カテコール骨格を持つ低分子化合物のタウ凝集阻害作用
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 将志, 添田 義行, 楊 金緯, 立崎 仁, 高島 明彦
2. 発表標題 植物由来抽出物を使ったタウ凝集阻害剤のスクリーニング
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takashima A, Wolozin B, Buee L.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 416
3. 書名 Tau Biology	

〔産業財産権〕

〔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	高島 明彦 (Takashima Akihiko) (00154774)	学習院大学・理学部・教授 (32606)	
研究分担者	廣島 通夫 (Hiroshima Michio) (20392087)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員 (82401)	
研究分担者	松本 弦 (Matsumoto Gen) (50415303)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師 (17301)	
研究分担者	松田 恵子 (Matsuda Keiko) (40383765)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

	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	添田 義行 (Soeda Yoshiyuki) (10553836)		
研究協力者	櫻木 繁雄 (Sakuragi Shigeo) (50750105)		

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