

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03546

研究課題名(和文) Alzheimer病リスク遺伝子の発現制御による予防的治療開発に向けた基礎研究

研究課題名(英文) Development of preventive therapy for Alzheimer's disease by modification in expressional levels of the risk genes

研究代表者

西村 正樹(Nishimura, Masaki)

滋賀医科大学・神経難病研究センター・教授

研究者番号：40322739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、Alzheimer病リスク遺伝子の発現制御におけるCRISPR/dCas9システムの有効性を検討した。まず、FAM3C遺伝子の転写制御機構の解析から、プロモーター領域と転写因子を同定して論文発表した。この結果をもとにsgRNAを設計し、培養細胞を用いて発現誘導の効率を比較した。また、サイズが小さいCas9を用いた解析やシナプシン1プロモーターを用いた神経特異的な系の構築を行った。併行して、APP遺伝子に関してもシステムの構築を行った。これらシステムをFAM3CないしAPP遺伝子上流ゲノムをヒト化したマウスに試験投与し、両者において目的とする遺伝子の脳内発現変化を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の遺伝子治療に比しての優位性は、ゲノム変化を伴わない、オフターゲットが少ない、核酸の不安定性や免疫原性による問題がない、誘導と抑制の両方向デザインができる等である。様々なデザインによる微調節を可能にする可変性を有するところにも創造性が見出せる。一方、Alzheimer病の臨床試験の効果は乏しく、重篤な副作用をみるなど、展望は明るいとは言えない。この状況において、本課題の成果を用い、脳A β 蓄積のリスクを分子レベルで制御することにより、発症を予防ないし遅延する介入は大きな可能性を示唆する。脳A β 蓄積は正常老化に伴う認知機能の低下の原因でもあることから、多くの高齢者のQOL向上にも寄与できる。

研究成果の概要(英文)：Prevention or reduction of brain amyloid-beta deposition in the preclinical stage is recognized as essential for the development of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease (AD). According to our previous studies, diminished expression of FAM3C in brain might be a potential risk for amyloid-beta accumulation, whereas interventions to induce FAM3C expression may be beneficial to early AD. CRISPR-deactivated Cas9 has recently emerged as a useful system for genome editing as well as epigenome and transcriptome perturbation. Due to several advantages, it has been widely adopted for a variety of applications. In this project, we have generated CRISPR-dCas9 systems for non-editing transcriptional regulation of AD risk genes, APP and FAM3C. We confirmed successful decrease and increase in APP and FAM3C expression levels in model mouse brains, respectively. This study provides proof-of-concept for clinical application of these CRISPR-dCas9 systems.

研究分野：脳病態学

キーワード：アルツハイマー病 リスク遺伝子 ゲノム編集 アミロイド FAM3C APP

1. 研究開始当初の背景

・ **Alzheimer 病治療開発の現状と先制医療の必要性:** Alzheimer 病を脳内 A β 蓄積症として広義に Alzheimer's continuum と捉える概念が NIA-AA から提案されている¹。これは、認知症発症後の臨床試験において脳 A β 蓄積の除去に成功しても認知症進行を抑止できなかった結果を踏まえ、疾患修飾療法の開発には無症候性脳 A β 蓄積に対する早期介入を実現することが不可欠とする見解に呼応したものである。このような治療においては、各症例での介入期間が 30 年を超えることになり、副作用の排除はとくに重要である。

・ **リスク分子とリスク制御:** 認知症発症後の抗 A β 治療では臨床効果がなかったが、治療反応性が失われる臨界時期については依然不明である。この点、分子病態をトリガーする脳 A β 蓄積開始のリスクとなる分子を標的とした介入により発症が予防ないし遅延できれば疾患克服につながる。これまで、遺伝的リスクに関しては精力的な解析が進められ、低～高頻度多型として、約 30 遺伝子座に単一塩基多型 (SNPs) やコピー数多型 (CNV) が同定されている。それぞれがリスクとなるメカニズムは必ずしも明らかではないが、多くは遺伝子発現レベルの変化を介してリスクに影響すると考えられている。

・ **本課題の核心をなす学術的問い:** 以上の背景から、Alzheimer 病分子病態のトリガーとなる脳 A β 蓄積のリスク遺伝子に注目し、標的遺伝子の脳内発現レベルを選択的に制御する方策の構築と臨床応用に向けた最適化を通し、『Alzheimer 病リスク分子の発現制御により脳 A β 蓄積と症状発現を予防し得るか』に答えることが本課題の核心である。これは、認知症リスクの評価とそれに対する治療的介入を高年齢者への次世代型プレジジョン・メディシンとして実現するための基礎研究となる。

2. 研究の目的

・ **本研究の目的:** 発現レベルの変化が Alzheimer 病のリスクになる遺伝子を対象に、発現制御を介した治療的介入の手法確立を目的とする。まず、培養細胞を用いて遺伝子特異的な発現制御を試み、次に臨床応用を目指した最適化をモデルマウスを用いて行うことから、脳 A β 蓄積を予防ないし遅延させる効果について、研究期間内に非臨床 POC 確立を目指す。具体的には、(i) リスク遺伝子 *APP* と *FAM3C* を対象に転写機構を解析し、(ii) CRISPR/nuclease-deactivated Cas9 (dCas9) を用いた遺伝子選択的な転写制御修飾(促進ないし抑制)を試み、(iii) 脳 A β 蓄積を呈すモデルマウスに対して、この手法を最適化してその効果を評価する。なお、この方法で転写制御できる細胞は限定的だが、A β 沈着と神経毒性は細胞外に分泌された A β による事象であり個々の神経細胞内の事象ではないため、効果は十分に期待できる。

・ **学術的独自性:** Alzheimer 病発症リスクを高める遺伝子の多くは、軽度な発現レベルの低下ないし増加が長期に続くと推測される。申請者は、これに遺伝子転写制御から介入する方策によってリスクを是正できる可能性に着目した。Alzheimer 病に限らず、疾患のリスク遺伝子発現を発症予防の目的から制御するというコンセプトは、次世代プレジジョン・メディシンにおいて、重要な位置を占め得る。

軽度の発現レベル是正が目的であるため、人為的な転写の活性化／不活性化は“細く長い”効果で必要充分と推測される。一方、予防的治療の観点からは、数十年に及ぶ介入になるため副作用の回避は大きな前提となる。また予期できない事態(副作用など)の可能性からゲノム改変など不可逆的な作

用機序による介入は不利である。つまり、臨床応用の特殊性から、遺伝子転写制御の強さが調整可能であることや適度な効果持続時間をもつことなどが求められる。以上を考慮し、CRISPR/dCas9 システム² に着目した。ゲノム編集ツールとして広く有用性が認められつつある CRISPR/Cas9 の応用である dCas9 システムでは、RuvC1 と HNH ドメインの変異により DNA 切断活性を失う一方、一本鎖ガイド (sg) RNA による DNA 配列特異的結合能は保たれる。この性質を利用し、特定の遺伝子転写を選択的に制御するのが原理である。従来の、遺伝子治療に比しての優位性は、ゲノム改変を伴わない、特異性が高く off-target 効果がより少ない、核酸の不安定性や免疫原性による問題がない、活性化と抑制の両方向デザインができる等である。逆に、目的臓器(脳)へのデリバリーが課題となるが、種々の工夫や改良が可能である。

・ **創造性**: CRISPR/dCas9 システムが目的に応じた可変性に富むことは、今後の改良の余地を有しており、臨床応用に向けて最適化が担保されたシステムといえる。正負の転写制御に加え、強度についてもデザインによる微調整や最適化が可能なのは特筆すべき優位性である。これまで、単純ヘルペスウイルス由来 VP64 など非特異的活性化ドメインを遺伝子上流領域に誘導することで転写活性化が図られたが、より適した転写因子との置換が可能である。また、MS2 ヘアピン-MCP 結合を利用した複数誘導によるより強い活性化(図 3:左)や、異なる RNA: タンパク質結合ペアを介した活性化因子と抑制因子への応用も工夫されている。加えて、acetyltransferase p300 (catalytic core) や histone demethylase LSD1 等と dCas9 との連結によりエピゲノム修飾をプログラムする試みもある。以上、様々なデザインによる発現調節の微調節を可能にする可変性を有するところに、さらなる創造性の可能性が見出せる。また、本課題の目指すシステムや遺伝子ごとのカスタマイズのノウハウは、他遺伝子の発現調節に応用可能である。

3. 研究の方法

《方針》臨床応用を最終目標とするため慎重を期し、まず標的とする遺伝子それぞれについて、ゲノム転写調節領域の解析を加える。プロモーター配列の同定や主要な転写活性化/抑制因子を同定した上で、それを踏まえ最適な CRISPR/dCas9 システムの構築をデザインする。培養細胞からテストを始め、個体への応用はモデルマウスにて行う。期間内に、標的遺伝子の発現を誘導ないし抑制するシステムの構築と Aβ 蓄積を軽減する効果と副作用の評価から前臨床 POC を得る。

《標的遺伝子》

④ **APP (695 アミノ酸, I 型膜タンパク質)**: Aβ 前駆体であり、アミノ酸置換や CNV が Alzheimer 病発症の原因になる。Aβ 産生の軽度な低下が Alzheimer 病発症率の低下および老年期認知機能の改善につながると予想される。一方、マウスでは APP-KO でもホモログ(APLP1, APLP2)の存在から副作用はなかった。発現抑制システムを目指す。

⑤ **FAM3C (227 アミノ酸, 分泌タンパク質)**: 申請者らが Aβ 産生抑制活性を見出した分泌タンパク質で、脳発現レベルは Aβ 蓄積レベルとの間に負の相関を示す^{3,4}。転写活性化システムを目指す。

《研究計画と方法》

(1) 標的遺伝子の転写調節メカニズム解析

① **プロモーター領域の同定**: 各標的遺伝子上流領域ゲノム BAC DNA を米国 BACPAC リソースセンターから入手し、Luc レポーターアッセイにてプロモーター領域と転写調節領域を絞り込む。

② 転写因子候補の同定:上記の配列を基に転写因子認識配列のデータベースから候補因子を同定する。また、脳組織由来の核抽出タンパク質と標識オリゴ DNA を用いたプルダウンアッセイやゲルシフトアッセイにより、内因性転写因子を同定する。

(2) 培養細胞を用いた CRISPR/dCas9 システムの構築

③ sgRNA の設計:上記の結果を参考に、CRISPRdirect ソフトウェアを用いて off-target を避け特異性を予測し、マウスとヒトの標的遺伝子の転写開始点上流転写調節領域に sgRNA を設計する。可能な限りの候補を培養細胞で試し、最も効率の良い sgRNA を選択する。

④ dCas9 選択:*S. pyrogenes* Cas9 (4.2 kb)に比して、コードする DNA サイズが小さい Cas9 がデリバリーに有利である。*S. aureus* Cas9 (3.2 kb)や *C. jejuni* Cas9 (3.0 kb)が選択肢となる。また、dCas9 を Synapsin I など神経細胞特異的なプロモーター下に発現させることで脳特異性を図ることも試みる。

⑤ 転写因子選択:単純ヘルペスウイルス VP16 由来の VP64 が汎用活性化因子として使われているが、臨床応用を考慮すると、各遺伝子の内因性転写因子を用いるのが有利とも推測される。上記の結果によっては、エピゲノム修飾を介する系も試みる。

⑥ 転写抑制法の選択:内因性転写の妨害による抑制と KRABなどを連結する系、エピゲノム修飾を介する系などを比較評価する。

(3) 実験動物個体を用いた最適化と検証

⑦ ベクター選択:dCas9-sgRNA の脳へのデリバリーは大きな課題である。遺伝子治療などにおいて、Adeno-associated virus serotype 9 (AAV9)がベクターとして使われるのは、非分裂細胞に比較的長期に亘る発現効果が得られることと免疫原性の回避などの安全性からであるが、DNA 容量は 4.7-5.0 kb に制限される。対策として、上記 dCas9 の選択に加え、dCas9 と sgRNA, effector を2つの AAV に分けて運ぶ dual AAV システムがある。また、dCas9 RNP 複合体に SV40 核移行シグナルを付加し細胞透過性をもたせたベクターフリーシステムも試みる。投与方法(脳実質内、髄腔内、末梢など)とも密に関連するため、これらを合わせてマウスにて評価し、選択と最適化を進める。

⑧ モデルマウスを用いた個体への応用:以上から、最適化された CRISPR/dCas9 システムとベクター系を用い、モデルマウスでの試験を行う。これには、FAM3C 遺伝子転写開始点上流ゲノム領域をヒト化したマウスないしヒト APP ゲノム YAC-Tg マウスを用いる。発現制御効率の評価とともに、脳 AB を定量的に評価し、非臨床 POC の確立を目指す。

4. 研究成果

令和元年度は、CRISPR/dCas9 システムの構築を目的に、まず FAM3C 遺伝子の内因性転写制御機構の解析を進めた。ヒト FAM3C 遺伝子の転写開始点上流領域ゲノム DNA を入手し、プロモーター活性を示す領域を検索して 20bp 領域にまで絞り込んだ。次に、このプロモーター塩基配列情報を基に認識配列を検索し、4 つの転写因子候補を同定した。また、CRISPR/dCas9 システムの構築に向けて、転写開始点上流転写調節領域をターゲットとした sgRNA を複数設計した。さらに、候補 sgRNA を培養細胞で試し、最も効率の高い sgRNA の選択に着手した。

令和 2 年度までに、FAM3C と APP に対する CRISPR/dCas9 システムの最適化を進めた。まず、ヒト FAM3C 遺伝子の内因性転写制御機構の解析を完了し、この知見をもとに CRISPR/dCas9 システムの構築に向け、転写開始点上流転写調節領域をターゲットとした sgRNA を複数設計し、神経系ないし非

神経系培養細胞を用いて、発現誘導の有効性を比較検討した。また、神経細胞特異的なプロモーターを用いたアデノウィルスベクターを作成した。これらと併行して、*APP* 遺伝子のプロモーター解析から、転写活性領域を確認し、gRNA の評価を進めた。

令和 3 年度までに、*FAM3C* 発現誘導と *APP* 発現抑制を可能にする CRISPR/dCas9 システムの最適化を進めた。まず、ヒト *FAM3C* 遺伝子の内因性転写制御機構の解析を完了し、論文発表した⁵。この解析結果をもとに、CRISPR/dCas9 システムの構築に向け、転写開始点上流転写調節領域をターゲットとした sgRNA を設計し、培養細胞を用いて発現誘導の有効性を比較検討した。また、コードされる DNA サイズが比較的小さい *S. aureus* Cas9 を用いて効率を検討した。加えて、Synapsin I プロモーターを用い神経細胞特異的な系を構築した。*APP* 遺伝子についても、プロモーター解析から転写活性領域を確認し、CRISPR/dCas9 システムの構築を行った。

令和 4 年度までに、*FAM3C* 発現誘導と *APP* 発現抑制を可能にする CRISPR/dCas9 システムの最適化を進めた。ヒト *FAM3C* 遺伝子の内因性転写制御機構の解析結果をもとに、転写開始点上流転写調節領域をターゲットとした sgRNA を設計するとともに、コードされる DNA サイズが小さい *S. aureus* Cas9 を用いて転写制御効率を検討した。加えて、Synapsin I プロモーターを用い神経細胞特異的な系も構築した。これらを培養細胞を用いて有効性を比較検討した。

令和 5 年度までに、*FAM3C* 遺伝子転写開始点上流ゲノム領域をヒト化したマウス個体を用い発現誘導効率を試験した。また *APP* 遺伝子についても、ヒト *APP* ゲノム YAC-Tg マウス個体へのテストを行った。両者において、目的とする遺伝子の有意な発現変化が認められた。

以上より、培養細胞およびモデルマウスを用いた系の実験から、Alzheimer 病のリスクになる遺伝子の発現制御における CRISPR/dCas9 システムの有効性が確認された。これは、重要な非臨床 POC の確立である。

<引用文献>

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14:535-562, 2018
2. Didovyk A, Borek B, Tsimring L, Hasty J Transcriptional regulation with CRISPR-Cas9: principles, advances, and applications. *Curr Opin Biotechnol* 40:177-184, 2016
3. Hasegawa H, Liu L, Tooyama I, Murayama S, Nishimura M. The FAM3 superfamily member ILE1 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid- β precursor. *Nat Commun* 5:3917, 2014
4. Liu L, Watanabe N, Akatsu H, Nishimura M. Neuronal expression of ILE1/FAM3C and its reduction in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 330:236-246, 2016
5. Watanabe N, Nakano M, Mitsuishi Y, Hara N, Mano T, Iwata A, Murayama S, Suzuki T, Ikeuchi T, Nishimura M. Transcriptional downregulation of FAM3C/ILE1 in the Alzheimer's brain. *Hum Mol Genet* 31(1):122-132, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 1.Hata S, Saito H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Yamamoto S, Kasuga K, Kimura A, Moteki K, Abe R, Adachi S, Kinoshita S, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Saito T, Saido TC, Yamamoto T, Nishimura M, Taru H, Sobu Y, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, Ikeuchi T, Tsukada H, Ouchi Y, Suzuki T	4. 巻 e17052
2. 論文標題 Brain p3-Alc peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid peptide.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e17052
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/emmm.202217052	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 2.Nakano M, Imamura R, Sugi T, Nishimura M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Human FAM3C restores memory-based thermotaxis of Caenorhabditis elegans famp-1/m70.4 loss-of-function mutants.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pnasnexus/pgac242	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 3.Hibino E, Ichiyama Y, Tsukamura A, Senju Y, Morimune T, Ohji M, Maruo Y, Nishimura M, Mori M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Bex1 is essential for ciliogenesis and harbours biomolecular condensate-forming capacity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12915-022-01246-x	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 Watanabe N, Nakano M, Mitsuishi Y, Hara N, Mano T, Iwata A, Murayama S, Suzuki T, Ikeuchi T, Nishimura M	4. 巻 31
2. 論文標題 Transcriptional downregulation of FAM3C/ILEI in the Alzheimer's brain.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 122-132
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/hmg/ddab226	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 Nakano M, Mitsuishi Y, Liu L, Watanabe N, Hibino E, Hata S, Saito T, Saido TC, Murayama S, Kasuga K, Ikeuchi T, Suzuki T, Nishimura M	4. 巻 80
2. 論文標題 Extracellular release of ILE1/FAM3C and amyloid- is associated with the activation of distinct synapse subpopulations.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 159-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-201174	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 Morimune T, Tano A, Tanaka Y, Yukiue H, Yamamoto T, Maruo Y, Nishimura M, Tooyama I, Mori M	4. 巻 16
2. 論文標題 Gm14230 controls Tbc1d24-cytoophidia and neuronal cellular juvenescence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248517	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 Shahnur A., Nakano M, Ishihara S, Kakuda N, Miyasaka T, Uchiyama H, Shirai Y, Moniruzzaman M, Saito T, Saido TC, Nishimura M, Funamoto S	4. 巻 535
2. 論文標題 A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 25-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.036	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 Shahnur A, Nakano M, Ishihara S, Kakuda N, Miyasaka T, Uchiyama H, Shirai Y, Moniruzzaman M, Saito T, Saido TC, Nishimura M, Funamoto S	4. 巻 535
2. 論文標題 A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 25-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.036	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 Jam FA, Morimune T, Tsukamura A, Tano A, Tanaka Y, Mori Y, Yamamoto T, Nishimura M, Tooyama I, Mori M	4. 巻 10
2. 論文標題 Neuroepithelial cell competition triggers loss of cellular juvenescence.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74874-4	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 -

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 Kawatsuki A, Morita S-Y, Watanabe N, Hibino E, Mitsuishi Y, Sugi T, Murayama S, Nishimura M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Lipid class composition of membrane and raft fractions from brains of individuals with Alzheimer's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100704	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 Hata S, Hu A, Piao Y, Nakaya T, Taru H, Morishima-Kawashima M, Murayama S, Nishimura M, Suzuki T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Enhanced amyloid- generation by -secretase complex in detergent-resistant membrane microdomains with reduced cholesterol levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 382-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz297	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 Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini F, Hone E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Nakaya T, Meijer L, Maeda M, Yamamoto T, Master CL, Rowe C, Ames D, Yamamoto K, Martins RN, Gandy S, Suzuki T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Decrease in p3-A β 37 and p3-A β 40, products of A β secretase generated by -secretase cleavages, in aged monkeys and Alzheimer's disease patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions	6. 最初と最後の頁 740-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trci.2019.09.015	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 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 -
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 -
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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 西村正樹, 渡邊直希, 中野将希
2. 発表標題 PresenilinによるA β 産生のデュアル制御メカニズム
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野 将希、三ツ石 弥千代、斉藤 貴志、西道 隆臣、西村 正樹
2. 発表標題 ニコチン受容体活性化のAPP代謝に与える影響
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 渡邊直希, 中野 将希, 西村 正樹
2. 発表標題 新規A 産生抑制分子ILEIの発現低下によるアルツハイマー病リスクの検証
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 中野 将希, 斉藤貴志, 西道隆臣, 西村 正樹
2. 発表標題 A 代謝に与えるニコチン性アセチルコリン受容体活性化の影響
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakano M, Mitsuishi Y, Liu L, Watanabe N, Saito T, Saido TC, Suzuki T, Nishimura M
2. 発表標題 Extracellular release of ILEI/FAM3C and A is associated with the activation of distinct synapse subpopulation.
3. 学会等名 AAIC 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野将希、斉藤貴志、西道隆臣、西村正樹 .
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体刺激がA 産生に与える影響
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 渡邊直希、村山繁雄、西村正樹
2. 発表標題 A 産生抑制分子 ILEI/FAM3C の発現制御機構
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 Nakano M, Mitsuishi Y, Watanabe N, Saito T, Saido TC, Suzuki T, Nishimura M
2. 発表標題 Extracellular release of ILEI/FAM3C and A is associated with the activation of distinct synapse subpopulation.
3. 学会等名 AAIC 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野将希、杉拓磨、西村正樹
2. 発表標題 A 産生を抑制するFAM3C/ILEIは線虫において記憶学習に関連する
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 渡邊直希、中野将希、西村正樹
2. 発表標題 A 産生を抑制する ILEI/FAM3C の転写制御メカニズム解析
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 羽田沙緒里、胡安琪、村山繁雄、森島真帆、西村正樹、鈴木利治
2. 発表標題 アルツハイマー脳におけるラフトの脂質変化と セクレターゼの局在・機能変化
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 Alam Shahnur、中野将希、石原聖子、宮坂知宏、角田伸人、斉藤貴志、西道隆臣、西村正樹、舟本 聡
2. 発表標題 なぜA 沈着は大腦で多く小脳で少ないのか？ 小脳からの盛んなA 排出ー
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 Nakano M, Mitsuishi Y, Watanabe N, Hibino E, Saito T, Saido TC, Suzuki T, Nishimura M.
2. 発表標題 Synaptic activity-dependent release of presynaptic ILE1/FAM3C
3. 学会等名 AAIC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村正樹
2. 発表標題 脳A 産生の制御にはたらく分子の探索と解析
3. 学会等名 第46回日本脳科学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野将希、三ツ石弥千代、渡邊直希、日比野絵美、杉拓磨、斉藤貴志、西道隆臣、鈴木利治、西村正樹
2. 発表標題 Presynaptic ILE1/FAM3C is released in an activity-dependent manner like A exocytosis
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野将希、三ツ石弥千代、渡邊直希、日比野絵美、斉藤貴志、西道隆臣、鈴木利治、西村正樹
2. 発表標題 大脳皮質におけるILE1/FAM3CおよびA の間質液への分泌様式に関する比較検討
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0件

〔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	中野 将希 (Nakano Masaki) (00823890)	滋賀医科大学・神経難病研究センター・助教 (14202)	
研究 分担者	渡邊 直希 (Watanabe Naoki) (60769339)	滋賀医科大学・神経難病研究センター・助教 (14202)	

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
---------	---------