

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06896

研究課題名(和文) タウ毒性伝播仮説の検証と毒性制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigating mechanisms of tau-induced neurotoxicity

研究代表者

佐原 成彦 (Sahara, Naruhiko)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・上席研究員

研究者番号：40261185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、プリオン様伝播を呈するタウ凝集形成細胞モデルを構築し、動物実験の前段階としての治療薬評価系を確立した。また、独自のタウ凝集伝播動物モデルの構築のため、新規ノックイン型タウ発現マウスモデルを作成し凝集線維注入による病態惹起モデルを開発した。一方で、タウ毒性メカニズムの一端を明らかにするため、タウ病理と神経炎症の関連性についてマウスモデルにおける解析を進め、タウ病態形成早期におけるミクログリアの動態変化を明らかにした。神経細胞自律的あるいは細胞非自律的な毒性制御メカニズムを探る上で、タウ病態を呈する細胞・動物モデルは必須であり、現在、これらのモデルを用いた治療標的の探索を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病を代表とする多くの認知症では、タウ蛋白質の細胞内沈着を病理学的特徴としたタウオパチーと呼ばれる疾患群が存在し、タウ病態は神経細胞死と密接に関係している。タウ病態の進行を食い止める方法を確立することが、多くの認知症の治療に結びつくと考えられることから、本研究で掲げたタウ毒性制御メカニズムの解明は直近の課題であると言える。

研究成果の概要(英文)：Neuropathological observations revealed the existence of abundant inclusions with the properties of amyloid fibrils. Most neurodegenerative diseases are defined by multiple types of inclusion consisting of aggregated forms of protein or peptide called proteinopathy. The microtubule-associated protein tau abnormally aggregates into intracellular, filamentous inclusions (NFTs) in brains of individuals with neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD). NFTs are closely associated with the severity of brain function loss in AD. Thus, making tau protein a target in the treatment of AD has become a major therapeutic strategy. Here, we established cellular and mouse models of tauopathy showing cell-cell propagation and pathological tau accumulation. In addition, tauopathy-linked microglial phenotypic change distinct was observed in the mouse model of tauopathy. These models will be essential tools for investigating mechanisms of tau-induced neurotoxicity.

研究分野：神経化学

キーワード：タウ モデル動物 毒性伝播

## 1. 研究開始当初の背景

我が国は既に国民の4人に1人が65歳以上という超高齢化社会に突入している。2025年には高齢者人口が3600万人を超え、認知症患者数は予備軍も含めると1300万人を超えると推計されている。残念ながら、現時点では認知症の根本治療法は確立していない。老人斑と呼ばれる脳内のアミロイドペプチド沈着物の形成がアルツハイマー病発症の原因であるという仮説(アミロイドカスケード仮説)(Selkoe, 1991)をもとに、アミロイドを標的とした治療法開発が進められてきたが、そのほとんどが失敗に終わっている。アミロイドカスケード仮説の衰退により、アルツハイマー病のもう一つの病理像である神経原線維変化を形成するタウ蛋白が新しい治療法の標的として注目を集め、動物モデルの作製、分子レベルの機能解析がすすめられるようになってきた。研究代表者は、タウ蛋白の生化学的解析を通して、タウ蛋白の単量体から二量体そして多量体を經由して線維化する過程を計時的に追跡することに成功した(Sahara et al., 2007; Sahara et al., 2008)。さらに、モデルマウス脳内で過剰リン酸化タウの二量体形成過程が病態と密接に関連していることを発見し、この二量体タウは生化学的に水溶液可溶性であり、形態的に線維化されたタウとは異なる構造を持っていることを突き止めた(Sahara et al., 2013)。神経原線維変化の脳内分布と神経脱落の部位が相関することから、タウが神経毒性を発揮するという説が主流になりつつある。最近、神経原線維変化の前駆体である凝集中間体が毒性の本体である可能性が議論されているが未だ不明な点が多い。一方で、多くの神経変性疾患では、特定領域の病理変化が時間経過とともに周辺領域に拡散する現象が特徴的である。これには「プリオン仮説」と呼ばれる異常凝集蛋白伝播による病変拡大の可能性が示唆されている(Frost et al., 2009)。タウ毒性発症機序においても異常凝集タウ蛋白の伝播が積極的に関与しているという説が有力であり、生体内における異常凝集タウ蛋白伝播の事実を証明することが急務となっている。本来、生理的環境下で細胞内微小管の安定化に寄与しているタウが、どのように細胞外に放出されるか、どのような環境で毒性を持つタウに転換されるか、毒性を持つタウがどのように伝播されるかを明らかにする必要がある。そのためには、モデルマウスの活用にとどまらず、細胞モデル、タウ分子種を識別する抗体、生体イメージングシステムなどを用いた網羅的な解析が重要である。

## 2. 研究の目的

タウ毒性伝播メカニズムの解明にむけて、独自のタウ凝集伝播の細胞・動物モデルを構築し、それぞれのモデルにおけるタンパク質凝集過程、細胞死、凝集タンパク質伝播過程などを解析することで、毒性分子種の同定を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 細胞モデルの開発と凝集伝播の実証: (Matsumoto et al., 2018)にて報告した神経芽細胞(N2a cell)由来の凝集性タウ伝播モデルの生化学解析を行い、細胞間伝播を誘導しうるタウ分子種の同定を行なった。さらに、凝集性タウ伝播細胞と凝集性タウを持たないタウ過剰発現細胞の共培養を行い、凝集性タウが細胞間を伝播することを検証した。

(2) 新規ノックイン型タウ発現マウスモデルの作出: マウス内在性遺伝子への影響を避けるため、ヒトタウ遺伝子(P301L変異型4リピートアイソフォーム)をセーフハーバー-Rosa26遺伝子座へ導入した。タウ遺伝子の発現をTRE-tight promoter(第二世代型tet-off system)にて制御するとともに、CaMKII-tTA トランスジェニックマウス(C57BL/6系統)との交配によりCaMKII

promoter依存的にヒトタウ遺伝子の発現を制御するマウスを作出した。得られたマウス脳内のヒトタウ発現、タウ病態の進行、神経細胞死の検出を試みた。

(3) タウ病態とミクログリア動態の関連性の評価：神経変性に伴う神経炎症の存在を明らかにするため、rTg4510マウス (Mayo Clinicとミネソタ大学の共同で開発されたダブルトランスジェニックマウスであり、P301L変異を持ったヒト0N4Rタウを大脳皮質・海馬特異的に発現する)の死後脳を用いて、複数のミクログリアマーカーの遺伝子発現(RNA-seqによる解析)と脳内分布(免疫組織科学的解析)を調べた。タウ病態特異的な神経炎症反応を評価するため、比較群として老人斑形成モデルマウス (APP23、*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*、*App<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>*)の解析も行なった。

#### 4. 研究成果

##### (1) 凝集性タウ伝播細胞の特性解析：

P301L変異を有するヒトタウ2N4RアイソフォームとGFPと融合した微小官結合領域(Q244-E372; K18)を過剰発現するN2a stable cell lineにK18凝集線維を導入後、GF P陽性の細胞内封入体を形成する細胞を選別しクローン化した細胞株について、生化学解析を行うことで細胞内封

入体がサルコシル不溶性・凝集性異常リン酸化タウで構成されていることを確認した(図1)。この細胞内封入体はシート線維結合リガンドであるStyr1 7 (Sigma-Adrich, PBB5)で標識されることから、凝集性の高い線維構造物であることが示唆された(Matsumoto et al., 2018)。一方で、細胞内で形成されたタウ凝集体が細胞間を伝播することを検証するため、凝集性タウ伝播細胞(GFP-K18を発現する細胞)と凝集性タウを持たないタウ過剰発現細胞(RFP-K18を発現する細胞)の共培養を行なった。その結果、RFP陽性の細胞内封入体形成を確認した。すなわち、凝集性タウ伝播細胞から放出された凝集核が凝集性タウを持たないタウ過剰発現細胞内のRFP陽性タウ凝集を惹起した可能性が本研究で明らかとなった。

##### (2) 新規ノックイン型タウ発現マウス

モデルの作出：まず、TRE-tight promoterの下流につなげたヒトタウ遺伝子(P301L変異型1N4Rアイソフォーム)をセーフハーバーRosa26遺伝子座へ導入したTau responderマウスを作出した。続いて、CaMKII-tTA トランスジェニックマウス(C57BL/6系統)との交配によりCaMKII promoter依存的にヒトタウ遺伝子の発現を制御するTau-KI/CaMK2-tTAを作出した

(図2)。本マウスは、ヒトタウ遺伝子を1コピー(前述のrTg4510マウスは70コピー)持ち、内在性マウスタウの約4倍(rTg4510マウスは約13倍)のヒトタウ蛋白を発現する(図2)。ヒトタウ遺伝子をホモ化したTau-KI<sup>+/+</sup>/CaMK2-tTAマウスの18ヶ月齢において、リン酸化タウ抗体陽性のタウ病変が海馬CA1領域に検出された。タウ病変はrTg4510マウスと異なり海馬歯状回やCA3領域には検出されなかった(図3)。また、一部のリン酸化タウ抗体陽性封入体でデオフラビン陽性シグナルを検出した(図3)。Tau-KI<sup>+/+</sup>/CaMK2-tTAマウスではタウ病変の進行が

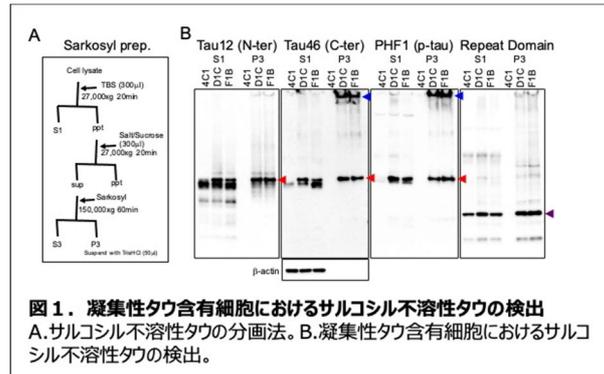


図1. 凝集性タウ含有細胞におけるサルコシル不溶性タウの検出  
A.サルコシル不溶性タウの分画法。B.凝集性タウ含有細胞におけるサルコシル不溶性タウの検出。

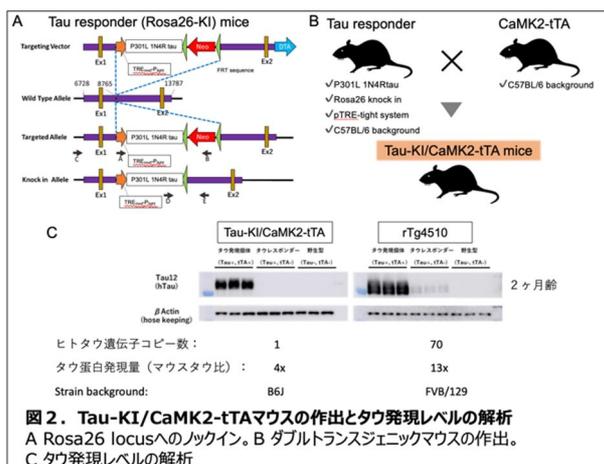
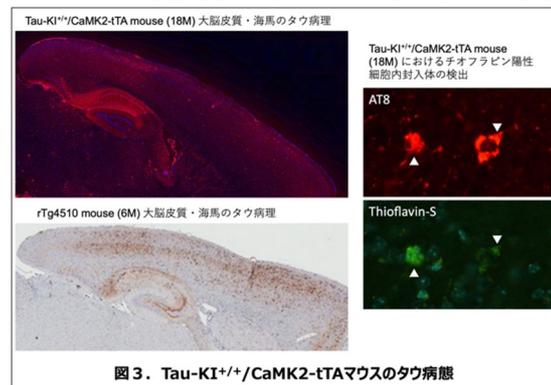


図2. Tau-KI/CaMK2-tTAマウスの作出とタウ発現レベルの解析  
A Rosa26 locusへのノックイン。B ダブルトランスジェニックマウスの作出。  
C タウ発現レベルの解析

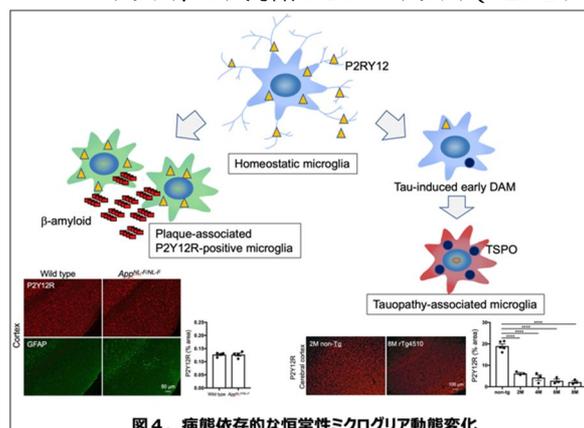
rTg4510マウスに比べて遅いものの、病理・生化学的にヒト病態を反映するタウ凝集体形成が起こるマウスとして、今後の活用が見込まれる。

(3) タウオパチーモデルにおける神経炎症の可視化：これまでにポジトロン断層撮影法(PET)や核磁気共鳴画像法(MRI)を活用してrTg4510マウスの生体イメージング解析を行ってきた。rTg4510マウスは4~6ヶ月齢にて大脳皮質・海馬領域で神経細胞内タウ凝集封入体を形成し、6ヶ月齢頃から神経細胞脱落に伴う脳



萎縮が顕著となり、10ヶ月齢では大脳皮質・海馬の体積は正常マウスの約50%となることが知られている(Santacruz et al., 2005)。まず、MRIにより大脳皮質、海馬、線条体領域に特徴的な加齢に伴う脳萎縮が進行することが明らかとなった。また、タウPETトレーサー $[^{11}\text{C}]$ PBB3 (Maruyama et al., 2013)または $[^{18}\text{F}]$ PM-PBB3 (Tagai et al., 2021)を用いることで、5~6ヶ月齢よりPETシグナルの上昇が明らかとなった。神経炎症を評価するにあたって、ミクログリアやアストロサイトにおけるTSP0(抹消性ベンゾジアゼピン受容体、ミトコンドリア膜蛋白)が免疫反応の活性化に伴って増加することが知られており、TSP0に結合する低分子化合物をもとにPETプローブ $[^{11}\text{C}]$ AC-5216が開発された。我々はrTg4510マウスのTSP0-PETを行なった結果、2か月齢から14か月齢に至るまで加齢依存的にシグナルが上昇することを確認した。さらにrTg4510マウスにおける $[^{11}\text{C}]$ AC-5216シグナルの上昇は $[^{11}\text{C}]$ PBB3シグナルの上昇と相関し、大脳皮質の容積とは逆相関することが明らかとなった。すなわち、脳萎縮、タウ病変、神経炎症の3つの因子それぞれに関連性があることが生体イメージング解析によって初めて明らかとなった(Ishikawa et al., 2018)。

(4) タウオパチーにおける恒常性ミクログリア動態：本研究では恒常性ミクログリアマーカーであるP2RY12に着目し、rTg4510マウスにおける加齢依存的な動態変化を解析した。その結果、P2RY12の蛋白質レベルを指標として恒常性ミクログリアからDAMへの移行がタウ病態形成(タウ蛋白質の細胞内沈着、神経細胞死)に先んじて起こることが明らかとなった(図4) (Maeda et al., 2021)。タウ病態に関連したP2RY12レベルの低下はPS19マウスにおいても確認されたことから、タウオパチーに共通した現象であることが示唆された。興味深いことに、タウオパチーモデルマウスで認められたP2RY12の発現量低下は、老人斑形成モデルマウス(APP23、*App<sup>NL-F/NL-F</sup>*、*App<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>*)では検出されなかった(図4)。恒常性ミクログリアマーカーであるTmem119は発現量低下が確認されたことから、老人斑形成モデルマウスにおいてP2RY12に変化が見られなかったことは驚きであった。これらの免疫組織化学・生化学解析と並行して、7ヶ月齢rTg4510マウス、8ヶ月齢*App<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>*マウス、5ヶ月齢SOD1<sup>G93A</sup>マウス(ALSモデルマウス)から単離されたミクログリアのRNA-seq解析を行っており(Sobue et al., 2021)、各モデルマウスと対称群でmRNA発現レベルを比較しところ、*P2ry12*はrTg4510マウス、SOD1<sup>G93A</sup>マウスにて有意に低下していたのに対し、*App<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>*マウスでは*P2ry12*の有意な低下は認められなかった。一方、*Tmem119*は全てのモデルマウスで有意な低下が認められた。以上の結果から、P2RY12は



Tmem119と異なる機能を有する可能性や、P2RY12の発現低下は神経細胞死との関連性が高い可能性などが示唆された。

(5) 考察:本研究ではタウ凝集形成細胞モデルを用いて凝集性タウ蛋白の細胞間伝播を実証し、タウ病態形成マウスモデルを用いて神経変性に伴う神経炎症過程の経時的变化を明らかにした。さらに、新規タウ病態形成マウスの作出に成功し、病態発症メカニズムの探索に有用なツールが新たに加わった。複数のモデル・複数の評価系を用いた病態制御研究は今後ますます有用性が増すことが期待される。

#### 引用文献：

- Frost B, Jacks RL, Diamond MI (2009) Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *The Journal of biological chemistry* 284:12845-12852.
- Ishikawa A, Tokunaga M, Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Takuwa H, Ono M, Ni R, Hirano S, Kuwabara S, Ji B, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Sahara N (2018) In Vivo Visualization of Tau Accumulation, Microglial Activation, and Brain Atrophy in a Mouse Model of Tauopathy rTg4510. *J Alzheimers Dis* 61:1037-1052.
- Maeda J et al. (2021) Distinct microglial response against Alzheimer's amyloid and tau pathologies characterized by P2Y12 receptor. *Brain Commun* 3:fcab011.
- Maruyama M et al. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79:1094-1108.
- Matsumoto G, Matsumoto K, Kimura T, Suhara T, Higuchi M, Sahara N, Mori N (2018) Tau Fibril Formation in Cultured Cells Compatible with a Mouse Model of Tauopathy. *Int J Mol Sci* 19.
- Sahara N, Maeda S, Takashima A (2008) Tau oligomerization: a role for tau aggregation intermediates linked to neurodegeneration. *Current Alzheimer research* 5:591-598.
- Sahara N, Maeda S, Murayama M, Suzuki T, Dohmae N, Yen SH, Takashima A (2007) Assembly of two distinct dimers and higher-order oligomers from full-length tau. *The European journal of neuroscience* 25:3020-3029.
- Sahara N, DeTure M, Ren Y, Ebrahim AS, Kang D, Knight J, Volbracht C, Pedersen JT, Dickson DW, Yen SH, Lewis J (2013) Characteristics of TBS-extractable hyperphosphorylated tau species: aggregation intermediates in rTg4510 mouse brain. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 33:249-263.
- Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, Guimaraes A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, Forster C, Yue M, Orne J, Janus C, Mariash A, Kuskowski M, Hyman B, Hutton M, Ashe KH (2005) Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science (New York, NY)* 309:476-481.
- Selkoe DJ (1991) The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 6:487-498.
- Sobue A, Komine O, Hara Y, Endo F, Mizoguchi H, Watanabe S, Murayama S, Saito T, Saido TC, Sahara N, Higuchi M, Ogi T, Yamanaka K (2021) Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 9:1.
- Tagai K et al. (2021) High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron* 109:42-58 e48.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takeuchi Hiroki, Imamura Keiko, Ji Bin, Tsukita Kayoko, Enami Takako, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Hasegawa Masato, Sahara Naruhiko, Iwata Nobuhisa, Inoue Makoto, Hara Hideo, Tabira Takeshi, Ono Maiko, Trojanowski John Q., Lee Virginia M.-Y., Takahashi Ryosuke, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Inoue Haruhisa	4. 巻 5
2. 論文標題 Nasal vaccine delivery attenuates brain pathology and cognitive impairment in tauopathy model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Vaccines	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) 10.1038/s41541-020-0172-y	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 Shimojo Masafumi, Takuwa Hiroyuki, Takado Yuhei, Tokunaga Masaki, Tsukamoto Satoshi, Minatohara Keiichiro, Ono Maiko, Seki Chie, Maeda Jun, Urushihata Takuya, Minamihisamatsu Takeharu, Aoki Ichio, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Suhara Tetsuya, Sahara Naruhiko, Higuchi Makoto	4. 巻 40
2. 論文標題 Selective Disruption of Inhibitory Synapses Leading to Neuronal Hyperexcitability at an Early Stage of Tau Pathogenesis in a Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3491 ~ 3501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2880-19.2020	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 Barron Anna M., Ji Bin, Fujinaga Masayuki, Zhang Ming-Rong, Suhara Tetsuya, Sahara Naruhiko, Aoki Ichio, Tsukada Hideo, Higuchi Makoto	4. 巻 94
2. 論文標題 In vivo positron emission tomography imaging of mitochondrial abnormalities in a mouse model of tauopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 140 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.003	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 Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S, Takahata K, Seki C, Takado Y, Shinotoh H, Sano Y, Yamamoto Y, Matsuoka K, Takuwa H, Shimojo M, Takahashi M, Kawamura K, Kikuchi T, Okada M, Akiyama H, Suzuki H, Onaya M, Takeda T, Arai K, Arai N, Araki N, Saito Y, Trojanowski JQ, Lee VMY, Sahara N, Higuchi M, Shimada H. (他8名)	4. 巻 109
2. 論文標題 High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 42 ~ 58.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.09.042	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 Mishra Sushil, Yamaguchi Yoshiki, Higuchi Makoto, Sahara Naruhiko	4. 巻 22
2. 論文標題 Pick 's Tau Fibril Shows Multiple Distinct PET Probe Binding Sites: Insights from Computational Modelling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 349 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010349	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 Sobue Akira, Komine Okiru, Hara Yuichiro, Endo Fumito, Mizoguchi Hiroyuki, Watanabe Seiji, Murayama Shigeo, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Sahara Naruhiko, Higuchi Makoto, Ogi Tomoo, Yamanaka Koji	4. 巻 9
2. 論文標題 Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer 's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	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) 10.1186/s40478-020-01099-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 Ji Bin, Ono Maiko, Yamasaki Tomoteru, Fujinaga Masayuki, Zhang Ming-Rong, Seki Chie, Aoki Ichio, Kito Seiji, Sawada Makoto, Suhara Tetsuya, Sahara Naruhiko, Higuchi Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection of Alzheimer 's disease-related neuroinflammation by a PET ligand selective for glial versus vascular translocator protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	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) 10.1177/0271678X21992457	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 Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Zhou X, Ono M, Matsuba Y, Ji B, Ishii H, Ogawa M, Akatsu H, Kaneda D, Hashizume Y, Robinson JL, Lee VMY, Saito T, Saido TC, Troganowski JQ, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Sahara N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Distinct microglial response against Alzheimer's amyloid and tau pathologies characterized by P2Y12 receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Communications	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) 10.1093/braincomms/fcab011	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 Shi Yang, Murzin Alexey G., Falcon Benjamin, Epstein Alexander, Machin Jonathan, Tempest Paul, Newell Kathy L., Vidal Ruben, Garringer Holly J., Sahara Naruhiko, Higuchi Makoto, Ghetti Bernardino, Jang Ming-Kuei, Scheres Sjors H. W., Goedert Michel	4. 巻 141
2. 論文標題 Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease with PET ligand APN-1607	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 697 ~ 708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-021-02294-3	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 Fairley Lauren H., Sahara Naruhiko, Aoki Ichio, Ji Bin, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Barron Anna M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Neuroprotective effect of mitochondrial translocator protein ligand in a mouse model of tauopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	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) 10.1186/s12974-021-02122-1	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 Endo Hironobu, Shimada Hitoshi, Sahara Naruhiko, Ono Maiko, Koga Shunsuke, Kitamura Soichiro, Niwa Fumitoshi, Hirano Shigeki, Kimura Yasuyuki, Ichise Masanori, Shinotoh Hitoshi, Zhang Ming Rong, Kuwabara Satoshi, Dickson Dennis W., Toda Tatsushi, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto	4. 巻 34
2. 論文標題 In vivo binding of a tau imaging probe, [11C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 744 ~ 754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27643	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 Hashimoto Shoko, Matsuba Yukio, Kamano Naoko, Mihira Naomi, Sahara Naruhiko, Takano Jiro, Muramatsu Shin-ichi, Saido Takaomi C., Saito Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Tau binding protein CAPON induces tau aggregation and neurodegeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-019-10278-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 Sharma Govinda, Huo Anni, Kimura Taeko, Shiozawa Seiji, Kobayashi Reona, Sahara Naruhiko, Ishibashi Minaka, Ishigaki Shinsuke, Saito Taro, Ando Kanae, Murayama Shigeo, Hasegawa Masato, Sobue Gen, Okano Hideyuki, Hisanaga Shin-ichi	4. 巻 294
2. 論文標題 Tau isoform expression and phosphorylation in marmoset brains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11433 ~ 11444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008415	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 Takahata K, Kimura Yi, Sahara N, Koga S, Shimada H, Ichise M, Saito F, Moriguchi S, Kitamura S, Kubota M, Umeda S, Niwa F, Mizushima J, Morimoto Y, Funayama M, Tabuchi H, Bieniek K. F, Kawamura K, Zhang Ming-Rong, Dickson D. W, Mimura M, Kato M, Suhara T, Higuchi M	4. 巻 142
2. 論文標題 PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 3265 ~ 3279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz238	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 Nakamura Mari, Shiozawa Seiji, Tsuboi Daisuke, Amano Mutsuki, Watanabe Hirotaka, Maeda Sumihiro, Kimura Taeko, Yoshimatsu Sho, Kisa Fumihiko, Karch Celeste M., Miyasaka Tomohiro, Takashima Akihiko, Sahara Naruhiko, Hisanaga Shin-ichi, Ikeuchi Takeshi, Kaibuchi Kozo, Okano Hideyuki	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 Takado Yuhei, Takuwa Hiroyuki, Sampei Kazuaki, Urushihata Takuya, Takahashi Manami, Shimojo Masafumi, Uchida Shoko, Nitta Nobuhiro, Shibata Sayaka, Nagashima Keisuke, Ochi Yoshihiro, Ono Maiko, Maeda Jun, Tomita Yutaka, Sahara Naruhiko, Near Jamie, Aoki Ichio, Shibata Kazuhisa, Higuchi Makoto	4. 巻 42
2. 論文標題 MRS-measured glutamate versus GABA reflects excitatory versus inhibitory neural activities in awake mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 197 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211045449	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 Shimojo M, Ono M, Takawa H, Mimura K, Nagai Y, Fujinaga M, Kikuchi T, Okada M, Seki C, Tokunaga M, Maeda J, Takado Y, Takahashi M, Minamihisamatsu T, Zhang M-R, Tomita Y, Suzuki N, Maximov A, Sahara T, Minamimoto T, Sahara N, Higuchi M.	4. 巻 40
2. 論文標題 A genetically targeted reporter for PET imaging of deep neuronal circuits in mammalian brains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	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) 10.15252/embj.2021107757	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 Sato H, Takado Y, Toyoda S, Tsukamoto-Tasui M, Mlnatohara K, Takawa H, Urushihata T, Takahashi M, Shimojo M, Ono M, Maeda J, Orihara A, Sahara N, Aoki I, Karakawa S, Isokawa M, Kawasaki N, Kawasaki M, Ueno S, Kanda M, Nishimura M, Suzuki K, Mitsui A, Nagao K, Kitamura A, Higuchi M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Neurodegenerative processes accelerated by protein malnutrition and decelerated by essential amino acids in a tauopathy mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	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) 10.1126/sciadv.abd5046	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 Tachida Yuriko, Miura Saori, Muto Yui, Takawa Hiroyuki, Sahara Naruhiko, Shindo Akihiro, Matsuba Yukio, Saito Takashi, Taniguchi Naoyuki, Kawaguchi Yasushi, Tomimoto Hidekazu, Saido Takaomi, Kitazume Shinobu	4. 巻 298
2. 論文標題 Endothelial expression of human amyloid precursor protein leads to amyloid in the blood and induces cerebral amyloid angiopathy in knock-in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101880 ~ 101880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101880	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10件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 佐原 成彦
2. 発表標題 Microglial contributions to neurodegeneration in tauopathy
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐原 成彦
2. 発表標題 タウオパチーの多様性を考慮した診断・治療薬開発について - 現状および今後の展望 -
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sahara Naruhiko
2. 発表標題 Dissecting neurofibrillary tangle formation in cellular and mouse models of tauopathy
3. 学会等名 APPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐原 成彦
2. 発表標題 マルチモーダルイメージングによる認知症発症メカニズムの探索
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐原 成彦
2. 発表標題 生体イメージング技術を基盤としたタウオパチー創薬プラットフォームの開発
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 Naruhiko Sahara, Jun Maeda, Takeharu Minamihisamatsu, Masafumi Shimojo, Maiko Ono, Keiichiro Minatohara, Hiroyuki Takuwa, Yuhei Takado, Bin Ji, Ming-Rong Zhang, Makoto Higuchi
2. 発表標題 Distinct microglial response against Alzheimer's pathologies characterized by P2Y12 receptor
3. 学会等名 SFN2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sahara Naruhiko
2. 発表標題 Microglial contributions to tau-induced neurodegeneration in a mouse model of tauopathy
3. 学会等名 Tau2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sahara Naruhiko
2. 発表標題 Crosstalk between neurodegeneration and neuroinflammation in mouse models of tauopathy
3. 学会等名 IUBMB Focused Meeting on Neurodegenerative Diseases, International Union of Biochemistry and Molecular biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐原 成彦
2. 発表標題 認知症早期診断を目指した生体イメージングバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐原 成彦
2. 発表標題 認知症における恒常性ミクログリア動態
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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

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