

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03571

研究課題名(和文) アルツハイマー病発症機序における反応性アストロサイトの制御機構と病態形成への役割

研究課題名(英文) Roles of reactive astrocyte in AD pathogenesis

研究代表者

飯島 浩一 (IIJIMA, Koichi)

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 神経遺伝学研究室・部長

研究者番号：50632535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病は、脳内でのアミロイドの蓄積が、数十年に渡り脳にストレスを与え続け、ついには神経細胞が失われて発症に至ると考えられている。この過程に、神経炎症と呼ばれるグリア細胞の活性化や脳血管の破綻が関与すると考えられている。本研究では、アルツハイマー病患者の脳でみられる病変を遺伝子ネットワークの変化として読み取り、モデル動物を用いて検証することで、アミロイドがグリア細胞の一つであるアストロサイトを慢性的に活性化した結果、神経血管ユニットと呼ばれる脳血管の構成を破綻させるメカニズムを明らかにした。本研究の成果は、新たな治療薬の開発につながると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病は老年性認知症の最大の原因であるが、発症にいたるメカニズムは明らかではなく、有効な予防、治療法も確立されていない。一方で、最近の技術革新により、アルツハイマー病を発症する前に罹病のリスクを診断できる可能性が高まっている。このような状況の下、アルツハイマー病に対する先制治療法の開発は社会的要請の極めて高い課題になっている。本研究では、アルツハイマー病の発症に深く関わると考えられているアミロイドが、脳の中で神経炎症や脳血管系の破綻を引き起こすメカニズムの一端を初めて明らかにした。本研究の成果は、アルツハイマー病の発症を遅延させるための、新たな治療薬の開発につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer's disease (AD) is the most common form of senile dementia. Accumulation of amyloid- in brains is thought to cause decades-long chronic stress and induce neuronal loss, which leads to onset of AD. Reactive gliosis and disruption of neurovascular system are likely to be involved in this neurodegenerative process, however, underlying mechanisms remain elusive. In this study, we integrated weighted gene co-expression network analysis of transcriptome data from AD patient brains and experimental validation using animal models of AD, and unraveled molecular mechanism how accumulation of amyloid- pathology induces reactive astrogliosis and disrupts neurovascular units in brains. These results will contribute to identification of novel therapeutic targets for AD.

研究分野：病態神経科学

キーワード：アルツハイマー病 認知症 アミロイド グリア細胞 神経炎症 マウス ショウジョウバエ

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の患者数は増加の一途を辿っており、予防・治療法の確立は急務の課題である。脳内でのアミロイドβ (Aβ) の蓄積が、数十年をかけて神経炎症、シナプス変性、タウ病理の拡大、神経細胞脱落を引き起こす過程で、反応性グリア細胞が重要な役割を果たしていると考えられる。アストロサイトは神経炎症や脳内の自浄システムに関わることが知られているが、アストロサイトがアルツハイマー病患者の脳内でどのような活性制御を受けているのか、また病態進行にどのように寄与するのかについては不明な点が多い。

申請者は、臨床症状、脳病理、ゲノム情報と統合したアルツハイマー病患者脳由来の遺伝子共発現ネットワークと、Aβ 病理モデルマウス脳における遺伝子発現変化を調べ、Aβ 病理の増悪化に伴い変化する遺伝子ネットワークを網羅的に同定した。これらの多くは、各種グリア細胞での機能が予測され、アルツハイマー病の発症機序を理解するための強力な手がかりになると考えられる。中でもアストロサイトは、神経炎症や脳の自浄システム、シナプス機能や神経血管ユニットの構成など、その破綻はアルツハイマー病の脳病態の形成に深く関わっていると考えられる。従って、同定したアストロサイト遺伝子ネットワークの機能を解析することで、アルツハイマー病の発症機序の一端を解明し、治療薬標的となる遺伝子・経路を同定できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、Aβ 病理の増悪化により活性化されるアストロサイト関連遺伝子ネットワークに着目し、Aβ 病理モデル動物を用いた検証実験を通して、病態関連アストロサイトの脳内分布、活性制御機構、さらにその制御不全が脳病理の形成に及ぼす影響を調べ、反応性アストロサイトがアルツハイマー病の発症機序において果たす役割を明らかにする。またアストロサイト遺伝子ネットワークを構成する遺伝子の中から、アストロサイトの食能や神経保護作用に関わる新規遺伝子の同定を試みる。本研究の結果、Aβ 病理の増悪化からアルツハイマー病発症を惹起する機序の一端が明らかとなり、アストロサイトを標的とした新規治療薬や病態バイオマーカー開発への展開が期待できる。

**目的1**では、ネットワーク構成遺伝子のうち、アストロサイトや神経血管ユニットの機能制御に関わる候補遺伝子として **ABCC9** 遺伝子を選定した。**ABCC9** がコードするスルフォニル尿素受容体 **2** は、ATP 感受性 K<sup>+</sup> チャンネルの活性調節サブユニットであり、細胞内エネルギー状態の変化を感知して細胞の活性状態を制御することで、虚血や低酸素状態等のストレスから細胞を保護する作用を持つ。脳中枢神経系においてはアストロサイトと血管内皮細胞、周皮細胞での発現が高いことが知られ、近年、加齢性海馬硬化症への関与も示唆されている。そこで **ABCC9** 欠損マウスを用い、**ABCC9** の機能低下がアストロサイトの活性化、神経血管ユニット構成やその他の脳病態、記憶学習、脳内の遺伝子発現に及ぼす影響を解析する。**目的2**では、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターによる遺伝子導入法を用いて **ABCC9** の働きをアストロサイトで向上させ、脳病態形成への影響を調べる。**目的3**では、アストロサイト遺伝子ネットワーク構成遺伝子の中から、AD 病態脳に出現する新規反応性アストロサイトマーカーを検索する。**目的4**ではショウジョウバエモデルを用いて、ネットワークを構成する遺伝子の中から、食能作用や神経保護作用を持つ新規遺伝子を探索し、アストロサイトの新たな機能や創薬候補遺伝子の同定を試みる。

## 3. 研究の方法

本研究では Aβ 病理モデルマウスを用い、アストロサイト遺伝子ネットワークの構成遺伝子である **ABCC9** の機能低下が、反応性アストロサイトの活性化や神経血管ユニットの変化など、脳病態の形成に及ぼす影響を調べる。またネットワークを構成する遺伝子の中から、Aβ 病理モデルマウスの脳病態の形成に関わる新たなアストロサイトマーカー遺伝子、ならびにショウジョウバエモデルを用いた遺伝子スクリーンにより、食能や神経保護に関わる遺伝子を同定する。

**目的1: ABCC9** ヘテロ欠損が AD モデルマウス脳内で Aβ 病理が惹起する神経炎症、その他脳病態に及ぼす影響を検討する

**ABCC9** 欠損マウスと Aβ 病理モデルマウス (*App<sup>NL-G-F</sup>*) を交配し、**ABCC9**<sup>+/+</sup>; *App<sup>NL-G-F/+</sup>* マウスと **ABCC9**<sup>+/-</sup>; *App<sup>NL-G-F/+</sup>* マウスの比較から、Aβ 蓄積が引き起こす脳病態、認知機能低下、遺伝子発現変化に対し、**ABCC9** の機能低下が及ぼす影響を検討する。

### (1) 組織学的・生化学的解析

神経炎症 (グリオシス) の指標としてアストロサイトの肥大化や終足の変化 (アクアポリン **4** の発現分布)、ミクログリア活性化、脳血管障害の指標として血管周囲細胞の脱落、血管壁肥厚、血中成分 (フィブリノーゲンなど) の漏出、シナプス変性や軸索変性、成熟オリゴデンドロサイト脱落、さらにタウ病理の程度について組織学・生化学的手法等を用いて検討する。

### (2) 認知機能の評価

**ABCC9** ヘテロ欠損が、Aβ 病理モデルマウスにおける認知機能低下に及ぼす影響を、24 ヶ月齢まで加齢したマウスを用い、水迷路試験にて評価する。

### (3) 遺伝子発現解析

野生型 ( $ABCC9^{+/+}$ ),  $ABCC9^{+/-}$ ,  $ABCC9^{+/-}; App^{NL-G-F/+}$ ,  $ABCC9^{+/-}; App^{NL-G-F/+}$  の4群のマウスの海馬, 大脳皮質を採取し, RNA シーケンス解析を行う。 $ABCC9$  のヘテロ欠損による AD モデルマウス脳内の遺伝子発現変化を調べ, パスウェイ解析等を用いて脳病態への影響を検出する。

### 目的2: $ABCC9$ によるアストロサイト活性制御機序の解明

$A\beta$  病理モデルマウス脳内において, アストロサイトで発現する  $ABCC9$  が活性制御に関わるのかを検討する。AAV ベクターによる遺伝子導入法を用い, アストロサイト特異的に  $ABCC9$  を発現抑制・過剰発現し, 反応性アストロサイトと上述の脳病理解析, さらに遺伝子発現解析を行い, 脳病態への影響を解析する。

### 目的3: AD 病態関連新規反応性アストロサイトマーカーの探索

アストロサイト遺伝子ネットワークを構成する遺伝子群の中から 10~20 遺伝子を新規マーカー候補遺伝子として選定し, アストロサイトサブタイプへの分布様式を調べる。また各アストロサイトの,  $A\beta$  病理, シナプス変性, 血液脳関門の破綻等の損傷部位への集積度を検討する。

### 目的4: ショウジョウバエモデルを用いた食食機能や神経保護作用を持つ遺伝子の探索

アストロサイト遺伝子ネットワークを構成する遺伝子群のうち, ネットワークの活性制御や食食機能, 神経保護作用が予測される候補遺伝子群について, 以下のモデルで検証する。

#### (1) ショウジョウバエ軸索傷害による食食モデルを用いたスクリーニング

ショウジョウバエ神経傷害モデルのグリア細胞で候補遺伝子群を RNAi 法によりノックダウンし, 傷害を受けた GFP 標識神経細胞が除去される過程を共焦点レーザー顕微鏡により観察し, 食食活性を抑制, 促進する遺伝子を単離する。

#### (2) ショウジョウバエ $A\beta 42$ 神経毒性モデルを用いたスクリーニング

神経細胞で  $A\beta 42$  を発現し (LexA 系で誘導), グリア細胞で候補遺伝子に対する RNAi を発現できる (GAL4-UAS 系で誘導) ショウジョウバエモデルを用い, グリア細胞で候補遺伝子をノックダウンした際の,  $A\beta 42$  の蓄積や毒性に対して, 神経保護作用を持つ遺伝子を同定する。

## 4. 研究成果

**目的1:  $ABCC9$  ヘテロ欠損が AD モデルマウス脳内で  $A\beta$  病理が惹起する神経炎症, その他脳病態に及ぼす影響を検討する**

### (1) 組織学的・生化学的解析

$ABCC9$  は, 脳中枢神経系ではアストロサイトや脳血管細胞に発現し, それらの機能調節に関わると考えられる。まず,  $ABCC9$  のヘテロ欠損が, 脳老化に伴う神経炎症の亢進や脳血管系の変化に及ぼす影響を調べた。24 ヶ月齢の野生型ならびに  $ABCC9$  ヘテロ欠損マウス脳を用い, 神経炎症の指標としてミクログリアの活性化, アストロサイトの肥大化や終足の変化 (アクアポリン4の発現分布), 脳血管障害の指標として血管細胞の変化, 微小出血, 血中成分 (フィブリノーゲンなど) の漏出, シナプス変性や軸索変性, 成熟オリゴデンドロサイト脱落, さらにタウ病理や TDP-43 病理について免疫組織学, 生化学的手法を用いて検討した。その結果,  $ABCC9$  ヘテロ欠損のみでは顕著な脳病理は認められなかった。次に,  $ABCC9$  のヘテロ欠損が,  $A\beta$  病理が引き起こす脳病態に及ぼす影響を調べた。 $ABCC9$  欠損マウスと  $A\beta$  病理モデルマウス ( $App^{NL-G-F}$ ) を交配して得た  $ABCC9^{+/-}; App^{NL-G-F/+}$  マウスと  $ABCC9^{+/-}; App^{NL-G-F/+}$  マウスを 24 ヶ月齢まで加齢飼育し, 脳病理を解析した。その結果,  $ABCC9$  のヘテロ欠損により  $A\beta$  病理が惹起する神経血管ユニットの構成の乱れや, 脳実質への血鉄素の沈着が増悪することを見出した。一方, その他の脳病理への影響は見られなかった。以上の結果から,  $ABCC9$  の機能低下は, アルツハイマー病に関連する脳病態形成の増悪因子として働く可能性が示唆された (論文準備中)。

### (2) 認知機能の評価

$ABCC9$  は, 認知機能障害を伴う加齢性海馬硬化症の関連遺伝子として報告されている。まず,  $ABCC9$  のヘテロ欠損が老齢期の認知機能に及ぼす影響を, 24 ヶ月齢の野生型ならびに  $ABCC9$  ヘテロ欠損マウスを用い, モリス水迷路試験にて検討した。その結果,  $ABCC9$  のヘテロ欠損マウスは野生型マウスと同程度の空間学習能力を示した。次に,  $ABCC9$  のヘテロ欠損が  $A\beta$  病理モデルマウスの認知機能障害を増悪するか調べた。 $ABCC9$  欠損マウスと  $A\beta$  病理モデルマウス ( $App^{NL-G-F}$ ) を交配して得た  $ABCC9^{+/-}; App^{NL-G-F/+}$  マウスと  $ABCC9^{+/-}; App^{NL-G-F/+}$  マウスを 24 ヶ月齢まで加齢飼育し, モリス水迷路試験を実施したところ, 空間学習, 空間記憶能ともに影響は見られなかった (論文準備中)。

### (3) 遺伝子発現解析

$A\beta$  病理が惹起する脳病態に  $ABCC9$  ヘテロ欠損が及ぼす影響を, 遺伝子発現レベルで調べるために, まず  $ABCC9$  ヘテロ欠損マウスの海馬と大脳皮質側頭葉で RNA シーケンス解析を行った。その結果, mRNA からタンパク質への翻訳に関わる遺伝子群の発現が上昇し, さらにオートファジー関連遺伝子の発現の低下が見られ, 栄養センサーの mTOR 経路の活性が変化してい

る可能性が示された。一方、側頭葉では、神経やシナプス関連経路の遺伝子の発現が低下している傾向が見られた。mTOR 経路と記憶学習の関係について多くの報告があり興味深い。

次に、*ABCC9* のヘテロ欠損が  $A\beta$  病理モデルマウス脳で惹起される遺伝子発現への影響を調べた。*ABCC9* 欠損マウスと  $A\beta$  病理モデルマウス (*App<sup>NL-G-F</sup>*) を交配して得た *ABCC9<sup>+/-</sup>; App<sup>NL-G-F/+</sup>* マウスと *ABCC9<sup>+/-</sup>; App<sup>NL-G-F/+</sup>* マウスを 24 ヶ月齢まで加齢飼育し、海馬と大脳皮質側頭葉で RNA シーケンス解析を行った。まず、*App<sup>NL-G-F/+</sup>* バックグラウンドでは、*ABCC9* ヘテロ欠損により多くの遺伝子で発現変動が認められることを見出した。次に、*ABCC9* ヘテロ欠損が脳病態に及ぼす影響を理解するために、得られた発現変動遺伝子を用いてパスウェイ解析 (エンリッチメント解析等) を行った。その結果、 $A\beta$  病理モデルマウスで発現上昇する遺伝子はミクログリアの活性化や神経炎症に関わるパスウェイへ高い集積が認められ、*ABCC9* ヘテロ欠損ではこれらに加え、ウイルス応答やインターフェロン  $\gamma$  といったパスウェイへの集積が出現した。一方、 $A\beta$  病理モデルマウスで発現低下する遺伝子は、脳の発達やシナプス形成などに関わるパスウェイへの集積が認められ、*ABCC9* のヘテロ欠損によりそれらのパスウェイへの集積がより強くなる傾向が認められた。以上の結果より、*ABCC9* の機能低下は、アルツハイマー病に関連する脳機能低下の増悪因子として働く可能性が示唆された (論文準備中)。

## 目的 2 : *ABCC9* によるアストロサイト活性制御機序の解明

$A\beta$  病理モデルマウス脳内において、アストロサイトで発現する *ABCC9* が活性制御に関わるのかを検討するために、マウス脳内でアストロサイト特異的 (*GfaABC1D* プロモーター) に *ABCC9* 遺伝子を過剰発現させるためのアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター (AAV-PHP.eB 型)、ならびに対照群として *mCherry* を発現する AAV ベクターを作製した。眼窩静脈叢経路で 3 ヶ月齢の  $A\beta$  病理モデルへ投与し、投与後 3 ヶ月間または 9 ヶ月間加齢飼育し、脳組織を摘出後に免疫組織染色を行った。その結果、*mCherry* の AAV ベクターを投与した対象群では、前頭前皮質に *mCherry* を発現するアストロサイト様のシグナルを確認し、アストロサイトマーカーである GFAP との共局在から、AAV がアストロサイト特異的に感染していることが認められた。一方、*ABCC9* の AAV ベクターを投与した実験群では、*ABCC9* のアストロサイトでの発現効率が極めて低かった。この原因としては、*ABCC9* 遺伝子のサイズが AAV ベクターに導入できる限界に近く、得られたウイルスの力価が低かったことが考えられる。

## 目的 3 : アルツハイマー病の脳病態関連新規反応性アストロサイトマーカーの探索

アストロサイト遺伝子ネットワークには、反応性アストロサイトマーカー遺伝子、神経血管ユニットを構成するアストロサイト終足分子の遺伝子、アストロサイト食食機能に関わる遺伝子、そして神経細胞の生存や神経軸索の保護に関わる遺伝子などが含まれていた。この情報を用いて、アルツハイマー病の脳病態形成に伴うアストロサイトの形態や機能の変化、またそれらのサブタイプを明らかにするために、アストロサイトネットワークを構成する遺伝子群の中から、1) ネットワークの活性や生理機能を制御することが予想される、2)  $A\beta$  病理モデルマウス脳で高発現している、3) 免疫組織染色に使用可能な抗体が購入できる、等を指標に 10 遺伝子を病態関連新規反応性アストロサイトマーカーの候補遺伝子として選定した。

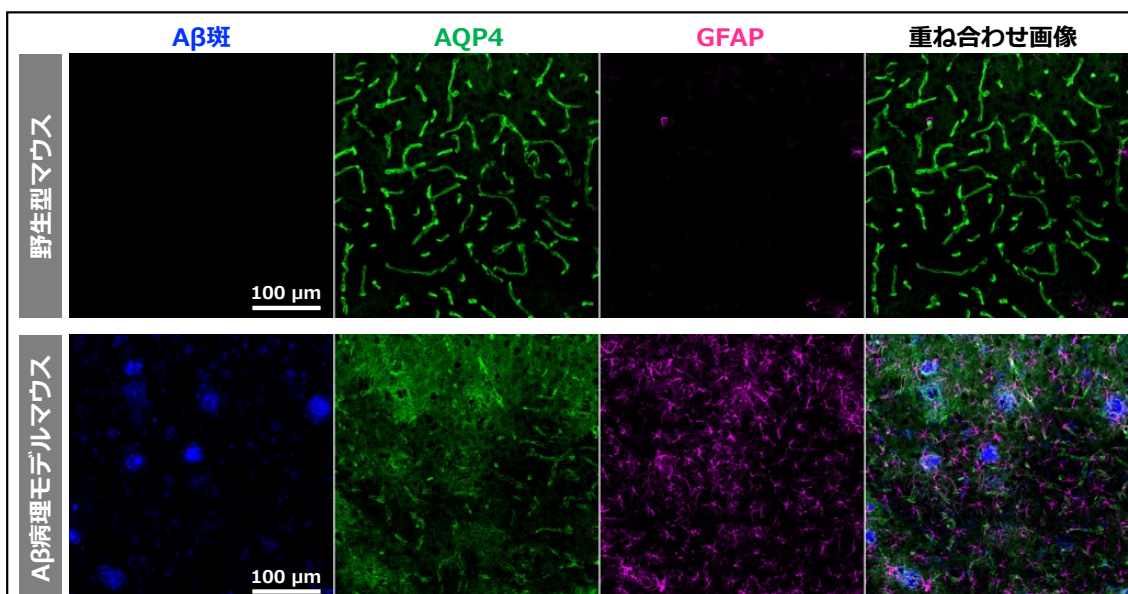


図1.  $A\beta$ 病理モデルマウス脳におけるCausal regulator遺伝子産物の局在変化

野生型、 $A\beta$ 病理モデルマウスの大脳皮質をFSB色素 ( $A\beta$ 斑を染色), 抗アクアポリン (AQP4) 抗体, 抗GFAP抗体にて共染色。

次に、それら候補遺伝子産物の脳内局在を、免疫組織学的解析により調べた。24ヶ月齢の野生型マウスと  $A\beta$  病理モデルマウスの凍結脳切片を、候補遺伝子産物に対する抗体を用いて免疫組織染色したところ、それらの多くがアストロサイトに発現しており、 $A\beta$  病理モデルマウス脳内では野生型マウスに比べて発現の亢進や、局在変化が見られた。これらの変化は、以下の4つのグループに分けられた。1)  $A\beta$  病理下で顕著に増加する反応性アストロサイト全般で発現する (図1, GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein など)、2)  $A\beta$  斑周囲の反応性アストロサイトに特異的に発現する、3) 神経血管ユニットを構成するアストロサイト終足から、 $A\beta$  斑周囲へと局在が変化する (図1, AQP4: Aquaporin 4 など)、4) アストロサイトに発現し、 $A\beta$  病理下でも大きな変化は見られない。以上の結果から、 $A\beta$  病理に対するアストロサイトの活性化により、神経血管ユニットの構成が乱れることを見出し、これらの変化がアルツハイマー病初期の神経変性や脳血管障害、さらに認知機能の低下につながる可能性を見出した (論文準備中)。

#### 目的4：ショウジョウバエモデルを用いた食食機能や神経保護作用を持つ遺伝子の探索

##### (1) ショウジョウバエ軸索傷害による食食モデルを用いたスクリーニング

アストロサイト遺伝子ネットワークを構成する遺伝子の中から、遺伝子ネットワーク全体の活性や機能を制御する遺伝子群を選定した。これら各遺伝子に対するショウジョウバエ相同遺伝子への RNAi 系統をストックセンターより入手、または自身で作製し、グリア細胞の食食機能に関わる遺伝子をスクリーンした。ショウジョウバエの上顎神経 (嗅覚神経) が通っている小顎肢の切断により誘導する嗅覚神経軸索傷害モデルを用いて、グリア細胞で各候補遺伝子群を RNAi 法によりノックダウンし、傷害を受けた GFP 標識神経軸索が除去される過程を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。これまでに17遺伝子について検討し、そのうちの一つである分泌型セリンプロテアーゼ阻害剤セルピン相同遺伝子のノックダウンにより、グリア細胞の食食効率が低下することを見出した。このセルピンは、自然免疫の Toll 受容体経路や、昆虫の生体防御に関わるメラニン化経路を負に制御することが知られている。これまでに、グリア細胞における自然免疫の活性化は食食能に影響を与えないことを見出しており (Sakakibara, Y., Yamashiro, R., et al., *iScience* 2022)、現在は、細胞外領域におけるメラニン化経路の活性化とグリア細胞の食食活性の関係について研究を進めている (論文準備中)。

##### (2) ショウジョウバエ $A\beta 42$ 神経毒性モデルを用いたスクリーニング

アストロサイト遺伝子ネットワークの構成遺伝子の中から、ネットワークの活性制御が予測されるキードライバー遺伝子を選定し、これら各遺伝子に対するショウジョウバエ相同遺伝子への RNAi 系統をストックセンターより入手、または自身で作製した。次に、神経細胞で  $A\beta 42$  を発現し (LexA 系で誘導)、グリア細胞で候補遺伝子をノックダウン (GAL4-UAS 系で誘導) できるショウジョウバエモデルを用い、 $A\beta 42$  が引き起こす加齢依存的な神経変性に対し、候補遺伝子のノックダウンが及ぼす影響を調べた。約5週齢までショウジョウバエを加齢飼育した後、頭部を採取、パラフィン切片を作製し、神経変性の程度を定量解析した。これまでに27遺伝子、重複を含めて計39の RNAi 系統について検討し、 $A\beta 42$  が引き起こす神経変性を有意に増悪する5遺伝子を同定した。現在、詳細な機序の解析を進めている (論文準備中)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

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 App 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 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 ~ 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, 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 1065 ~ 1081
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 Sekiya Michiko, Iijima Koichi M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Phenotypic analysis of a transgenic Drosophila model of Alzheimer's amyloid- toxicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	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) 10.1016/j.xpro.2021.100501	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 Sakakibara Yasufumi, Hirota Yu, Ibaraki Kyoko, Takei Kimi, Chikamatsu Sachie, Tsubokawa Yoko, Saito Takashi, Saito Takaomi C., Sekiya Michiko, Iijima Koichi M.	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 -

1. 著者名 Nozawa Naoko, Noguchi Marie, Shinno Kanako, Tajima Maki, Aizawa Shingo, Saito Taro, Asada Akiko, Ishii Takuya, Ishizuka Masahiro, Iijima Koichi M., Ando Kanae	4. 巻 12
2. 論文標題 5 Aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate ameliorate muscle aging and extend healthspan in Drosophila	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 295 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13338	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 関谷倫子, 飯島浩一	4. 巻 72
2. 論文標題 治療戦略から考えるアルツハイマー病の神経炎症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生体の化学	6. 最初と最後の頁 446 ~ 449
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 Oka Mikiko, Suzuki Emiko, Asada Akiko, Saito Taro, Iijima Koichi M., Ando Kanae	4. 巻 24
2. 論文標題 Increasing neuronal glucose uptake attenuates brain aging and promotes life span under dietary restriction in Drosophila	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101979 ~ 101979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101979	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 Wang Minghui, Li Aiqun, Sekiya Michiko, Beckmann Noam D., Quan Xiuming, 33 Authors, Iijima Koichi M., Schadt Eric, Brennand Kristen J., Zhang Bin	4. 巻 109
2. 論文標題 Transformative Network Modeling of Multi-omics Data Reveals Detailed Circuits, Key Regulators, and Potential Therapeutics for Alzheimer's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 257 ~ 272.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.11.002	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 Oba Toshiya, Saito Taro, Asada Akiko, Shimizu Sawako, Iijima Koichi M., Ando Kanae	4. 巻 295
2. 論文標題 Microtubule affinity?regulating kinase 4 with an Alzheimer's disease-related mutation promotes tau accumulation and exacerbates neurodegeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 17138 ~ 17147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014420	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34件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 近松幸枝, 坪川陽子, 西島里咲, 竹井喜美, 糸 和彦, 飯島浩一, 関谷倫子
2. 発表標題 ノルアドレナリン/オクトパミン神経に着目したアルツハイマー病タウ毒性モデルショウジョウバエの確立
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 山城梨沙, 榎原泰史, 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 Yu Hirota , Yasufumi Sakakibara , Kyoko Ibaraki , Kimi Takei , Koichi M. Iijima , Michiko Sekiya
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 Neuro2022 ( 第45回日本神経科学大会 , 第65回日本神経化学学会大会 , 第32回日本神経回路学会大会 , 合同 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yu Hirota , Yasufumi Sakakibara , Kyoko Ibaraki , Kimi Takei , Risa Nishijima, Koichi M. Iijima , Michiko Sekiya
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 (AAIC 2022) ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

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

1. 発表者名 関谷倫子 , 廣田 湧 , 榊原泰史 , 茨木京子 , 竹井喜美 , 飯島 浩一
2. 発表標題 アミロイド病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 , ( シンポジウム , 認知症のcomplexity : その理解と治療介入へ向けて )
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 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島 浩一
2. 発表標題 加齢ショウジョウバエの脳内浄化システムと寿命制御に関わるグリア細胞由来分泌因子の同定と解析
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 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/第37回 日本老年精神医学会
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/第37回 日本老年精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近松幸枝, 坪川陽子, 西島里咲, 竹井喜美, 糸 和彦, 飯島浩一, 関谷倫子
2. 発表標題 ノルアドレナリン/オクトパミン神経に着目したタウ毒性モデルショウジョウバエの確立
3. 学会等名 第41回 日本認知症学会学術集会/第37回 日本老年精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地正隆, 廣田 湧, 原 範和, 榊原泰史, 関谷倫子, 宮下哲典, 池内 健, 飯島浩一
2. 発表標題 網羅的遺伝子発現解析によるアルツハイマー病早期変動遺伝子の同定
3. 学会等名 第41回 日本認知症学会学術集会/第37回 日本老年精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasufumi Sakakibara, Risa Yamashiro, Sachie Chikamatsu, Yoko Tsubokawa, Risa Nishijima, Kimi Takei, Michiko Sekiya, Koichi M. Iijima
2. 発表標題 Toll-like receptor exerts neuroprotection through p38 MAPK/SAPK in Drosophila model of tauopathy
3. 学会等名 Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yu Hirota, Yasufumi Sakakibara, Kyoko Ibaraki, Kimi Takei, Risa Nishijima, Michiko Sekiya, Koichi M. Iijima
2. 発表標題 Biomarker-related phospho-tau 181 signals localize to axons of myelinated neurons but not unmyelinated neurons in App knock-in mouse
3. 学会等名 Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sachie Chikamatsu, Yoko Tsubokawa, Risa Nishijima, Kimi Takei, Kazuhiko Kume, Koichi M. Iijima, Michiko Sekiya
2. 発表標題 A Drosophila model of tau accumulation in noradrenaline/octopamine neurons
3. 学会等名 Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 真野叶子, 鈴木えみ子, 三浦ゆり, 飯島浩一, 安藤香奈絵
2. 発表標題 神経細胞内ミトコンドリア局在は翻訳開始因子eIF2を介してオートファジーを制御する
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 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一
2. 発表標題 ショウジョウバエの食餌制限によるグリア貪食能低下と貪食能への必須アミノ酸の役割
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakakibara, Y., Sekiya, M., Iijima, K.M.
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 Hirota, Y., Iijima, K.M., Sekiya, M.
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 関谷倫子, 飯島浩一
2. 発表標題 遺伝子ネットワーク解析によるアルツハイマー病の治療薬探索
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山城梨沙, 飯島浩一
2. 発表標題 ショウジョウバエの食餌制限によるグリア食能低下に寄与する食餌因子の探索
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榊原泰史, 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, 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 近松幸枝, 飯島浩一, 関谷倫子
2. 発表標題 ノルアドレナリン/オクトパミン神経細胞タウ毒性モデルショウジョウバエの作製と解析
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 Sekiya, M, Quan, X, Sakakibara, Y, Chikamatsu, S, Iijima, KM
2. 発表標題 Deficiency in a fly ortholog of HS-Aging related gene, sulfonyleurea receptor/Sur, increased vulnerability to neurodegeneration in Drosophila models of Alzheimer 's disease
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2020 (AAIC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iijima, KM, Sakakibara, Y, Ibaraki, K, Takei, K, Saito, T, Saido, TC, Sekiya, M
2. 発表標題 Reduced density of noradrenergic fibers without prominent neuron loss or tau pathology in the locus coeruleus in App knock-in mouse models of A amyloidosis
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2020 (AAIC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一
2. 発表標題 グリア細胞による変性神経の除去に食餌制限が及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榊原泰史, 茨木京子, 竹井喜美, 斉藤貴志, 西道隆臣, 関谷倫子, 飯島浩一
2. 発表標題 Appノックインマウスでは青斑核で神経細胞脱落またタウ病理は起こらないがノルアドレナリン投射線維が減少する
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関谷倫子, Wang Minghui, 榊原泰史, 近松幸枝, Zhang Bin, 飯島浩一
2. 発表標題 遺伝子ネットワーク解析を用いたアルツハイマー病の発症機序解明と創薬標的の探索, シンポジウム: データ駆動型科学で切り開く認知症研究
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山城梨沙, 関谷倫子, 飯島浩一
2. 発表標題 ショウジョウバエへの食餌制限がグリア細胞による変性軸索除去に及ぼす影響
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯島浩一, Wang Minghui, 榊原泰史, Zhang Bin, 関谷 倫子
2. 発表標題 ネットワーク解析から解き明かすA 病態, シンポジウム9 A 仮説再考: A はAD治療のメインターゲットとなり得るか
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 関谷倫子, 権秀明, 榊原泰史, 近松幸枝, 飯島浩一
2. 発表標題 アルツハイマー病におけるATP感受性K+チャネル機能の役割
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 榊原泰史, 茨木京子, 竹井喜美, 斉藤貴志, 西道隆臣, 関谷倫子, 飯島浩一
2. 発表標題 Appノックインマウスにおける青斑核神経投射とneurovascular couplingの変化の解析
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 Sekiya, M, Quan, X, Sakakibara, Y, Chikamatsu, S, Iijima, KM
2. 発表標題 SULFONYLUREA RECEPTOR/SUR DEFICIENCY INCREASED VULNERABILITY TO NEURODEGENERATION IN DROSOPHILA MODELS OF ALZHEIMER ' S DISEASE
3. 学会等名 The 15th International Conference on Alzheimer ' s and Parkinson ' s Diseases (ADPD 2021) ( 国際学会 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iijima, KM, Sakakibara, Y, Ibaraki, K, Hirota, Y, Takei, K, Saito, T, Saido, TC, Sekiya, M
2. 発表標題 LOSS OF LOCUS COERULEUS-NORADRENERGIC AFFERENTS IN THE APP KNOCK-IN MOUSE MODEL OF A AMYLOIDOSIS
3. 学会等名 The 15th International Conference on Alzheimer ' s and Parkinson ' s Diseases (ADPD 2021) ( 国際学会 )
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
研究 分担 者	関谷 倫子  (SEKIYA Michiko)  (40367412)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・副部長   (83903)	

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