

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16488

研究課題名(和文) グリア細胞を標的としたアルツハイマー病の新規治療候補分子探索とその機能解析

研究課題名(英文) Elucidating the molecular mechanism and therapeutic targets of glial activity in Alzheimer's disease

研究代表者

祖父江 顕 (Sobue, Akira)

名古屋大学・環境医学研究所・特任助教

研究者番号：80823343

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)：本課題ではアミロイド病を呈するAppNL-G-F(App-K1)マウスとタウ病理・神経細胞死を呈するrTg4510マウスおよび運動神経細胞死を伴うSOD1G93Aマウスから単離したミクログリアの遺伝子比較解析したところ恒常性ミクログリアマーカーが神経細胞死に伴い発現低下することが確認できた。またAD病理脳およびApp-K1マウスから単離したミクログリアを用いて炎症関連遺伝子の発現変化を解析したところ、カンナビノイド受容体2型(CB2)が共通して上昇していることが確認できた。App-K1マウスにCB2作動剤を連続飲水投与し、認知機能の低下や神経炎症が改善されていることが明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AD治療候補薬が多く開発されてきたが、一部の薬剤を除いて、そのほとんどが開発中止や第III相試験で有効性を示していない。その一因として「従来のADマウスと実際のAD患者における分子病態の乖離」および「病期ごとのミクログリア反応性の違い」が考えられる。本研究ではAD病理脳およびAD病理を忠実に模倣するApp-K1マウスを用いて治療標的を明確にして実施するため、限りなく臨床に近い研究を実施することができる。さらに、タウ蛋白の異常蓄積により神経細胞死を伴うrTg4510マウスを用いることで各ADの病期におけるグリア細胞の反応性の違いなどを解析することから、本研究は独自性の高い課題である。

研究成果の概要(英文)：We analyzed gene expression profiles of microglia isolated by magnetic activated cell sorting from three mouse models for neurodegenerative diseases: App-K1 mice that display an amyloid pathology, rTg4510 mice with tauopathy, and SOD1G93A mice with motor neurodegeneration by RNA-sequencing. Despite robust neuroinflammation with microglial responses in all mouse models, App-K1 mice do not show neuronal death, whereas rTg4510 and SOD1G93A mice show a substantial loss of neurons. We found that the reduction of homeostatic microglial genes was correlated with severity of neurodegeneration. In addition, the expression of cannabinoid type II receptor (CB2) gene was upregulated in App-K1 mice. The expression of CB2 also increased in RNAs derived from human precuneus with advanced AD pathology. We found that stimulation of microglial CB2 improves cognitive decline and neuroinflammation in App-K1 mice.

研究分野：病態神経

キーワード：アルツハイマー病 ミクログリア 神経炎症

1. 研究開始当初の背景

認知症の主要な原因疾患であるアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の中核となる病理は、アミロイドβ(Aβ)・タウ蛋白の異常蓄積であり、これらは神経変性につながる主要因子である。本疾患における現行の治療薬はこれらの因子の制御ではなく対症療法域に留まっている。従って、本疾患の病因と病態関連シグナルを明らかにし、病態に即した革新的治療法を開拓するための基盤整備が必要である。AD 脳の老人斑に集簇するグリア細胞の一種であるミクログリアは、Aβ クリアランスや神経炎症に寄与し、AD の病態に関与することが注目されている。

2. 研究の目的

上記のような背景から本研究では i) ヒト AD 病理脳、AD マウスのグリア細胞における共通遺伝子発現プロファイルの作成と解析および ii) AD 病理脳および AD マウスのグリア細胞にて共通して変動していた因子 CB2 を介した炎症反応調節機構と Aβ クリアランスへの影響について解析の 2 つの研究目標を設定した。

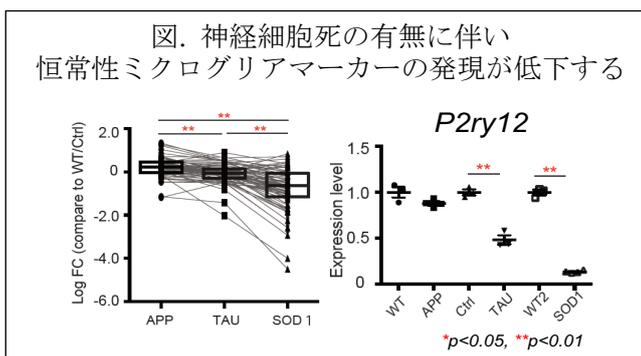
3. 研究の方法

i) 軽度 AD 病理脳(大阪大学: 村山繁雄博士から供与)と AD 患者のアミロイド病理を忠実に再現する *App^{NL-G-F/NL-G-F}* (*App-KI*) マウス(名古屋市立大学: 齊藤貴志博士から供与)、タウ病理・神経細胞死を伴う rTg4510(量子科学技術研究開発機構: 佐原成彦博士から供与)および ALS のモデルウスである *SOD1^{G93A}* マウスから磁気細胞分離法で単離したミクログリアを用いて RNA シーケンスを実施し、恒常性ミクログリアマーカーおよび DAM (Disease associated microglia) の発現変動を解析した。

ii) 進行期 AD 病理脳および *App-KI* マウスから磁気細胞分離法で単離したミクログリアを用いて定量 RT-PCR あるいは次世代シーケンスを行い、カンナビノイド受容体 2 型 (CB2) が共通して上昇していることが確認できた。培養ミクログリアに IFN-γ を添加し神経炎症性ミクログリアを誘導した際に、CB2 選択的作動剤である JWH133 を添加することで CB2 を介した炎症関連遺伝子の発現量変化を評価した。また、5 ヶ月齢の *App-KI* マウスに対して JWH133 の連続飲水投与を行い新奇物体認知試験やバーンズ迷路試験により認知機能への影響、オープンフィールド試験により情動や自発運動量など神経系副作用を評価した。さらに、JWH133 の連続飲水投与後のマウス脳から磁気細胞分離法により各グリア細胞(ミクログリアおよびアストロサイト) 特異的な炎症関連遺伝子の発現変動を解析して、ミクログリアにおける CB2 刺激による AD 治療の可能性を検討した。

4. 研究成果

i) *App-KI* マウス、rTg4510 マウスおよび *SOD1^{G93A}* マウスの大脳皮質あるいは脊髄から単離したミクログリアにおける遺伝子比較解析を次世代シーケンスにより行った結果、神経細胞死を伴う rTg4510 マウスや *SOD1^{G93A}* マウス由来のミクログリアは神経細胞死を伴わない *App-KI* マウスと比べて恒常性ミクログリア関連遺伝子の発現が有意に低下していることを見出しました(図)。そして、軽度 AD 病理脳においてもミクログリア特異的な遺伝子発現が低下していることが明らかとなった。一方で DAM 遺伝子の多くは神経細胞死の程度に相関しない発現パターンを示した。



ii) 5 ヶ月齢の *App-KI* マウスに対して JWH133 を連続飲水投与し、認知機能を評価する新奇物体探索試験やバーンズ迷路試験を行い、JWH133 投与による AD 病態への影響を評価した。JWH133 の反復投与は *App-KI* マウスにおける認知機能低下を有意に改善する事が明らかとなった。

また、神経系における CB2 への影響を解析する目的で JWH133 投与後にオープンフィールド試験を実施した。その結果、JWH133 の投与は情動や自発運動量など神経系副作用はほとんど見られなかった。この行動解析の後に磁気細胞分離法により各グリア細胞(ミクログリアおよびアストロサイト) 特異的な炎症関連遺伝子の発現変動を解析し、CB2 刺激による AD 治療の可能性を検討した。その結果、単離したミクログリアにおいて反応性アストロサイトの誘導因子である

CIq の発現が JWH133 により有意に低下し、それに伴い、単離したアストロサイトでは反応性アストロサイトのマーカーである *Psm8* などの発現が有意に低下していることが明らかとなった。これらのことからミクログリアにおける CB2 刺激により、アストロサイトの過剰な活性化が抑制され、神経を保護することにより、*App*-KI マウスにおける認知機能低下が改善されることが示唆された。これらの結果をまとめて原著論文として論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Wang Ting, Sobue Akira, Watanabe Seiji, Komine Okiru, Saido Takaomi C., Saito Takashi, Yamanaka Koji	4. 巻 21
2. 論文標題 Dimethyl fumarate improves cognitive impairment and neuroinflammation in mice with Alzheimer's disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12974-024-03046-2	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 Komine Okiru, Ohnuma Syuhei, Hinohara Kunihiko, Hara Yuichiro, Shimada Mayuko, Akashi Tomohiro, Watanabe Seiji, Sobue Akira, Kawade Noe, Ogi Tomoo, Yamanaka Koji	4. 巻 27
2. 論文標題 Genetic background variation impacts microglial heterogeneity and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis model mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108872 ~ 108872
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2024.108872	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 Seiji, Murata Yuri, Oka Yasuyoshi, Oiwa Kotaro, Horiuchi Mai, Iguchi Yohei, Komine Okiru, Sobue Akira, Katsuno Masahisa, Ogi Tomoo, Yamanaka Koji	4. 巻 120
2. 論文標題 Mitochondria-associated membrane collapse impairs TBK1-mediated proteostatic stress response in ALS	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2315347120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2315347120	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 Oiwa Kotaro, Watanabe Seiji, Onodera Kazunari, Iguchi Yohei, Kinoshita Yukako, Komine Okiru, Sobue Akira, Okada Yohei, Katsuno Masahisa, Yamanaka Koji	4. 巻 9
2. 論文標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadf6895
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.adf6895	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 Sobue Akira, Komine Okiru, Yamanaka Koji	4. 巻 43
2. 論文標題 Neuroinflammation in Alzheimer ' s disease: microglial signature and their relevance to disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-023-00277-3	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 -

1. 著者名 Watanabe Seiji, Horiuchi Mai, Murata Yuri, Komine Okiru, Kawade Noe, Sobue Akira, Yamanaka Koji	4. 巻 179
2. 論文標題 Sigma-1 receptor maintains ATAD3A as a monomer to inhibit mitochondrial fragmentation at the mitochondria-associated membrane in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 106031 ~ 106031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2023.106031	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 Takase Saeko, Liao Jingzhu, Liu Yue, Tanaka Rinako, Miyagawa Yasuhiro, Sawahata Masahito, Sobue Akira, Mizoguchi Hiroyuki, Nagai Taku, Kaibuchi Kozo, Ozaki Norio, Yamada Kiyofumi	4. 巻 931
2. 論文標題 Antipsychotic-like effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in a pharmacologic animal model of schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175207 ~ 175207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2022.175207	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 Sakai Shohei, Watanabe Seiji, Komine Okiru, Sobue Akira, Yamanaka Koji	4. 巻 35
2. 論文標題 Novel reporters of mitochondria associated membranes (MAM), MAMtrackers, demonstrate MAM disruption as a common pathological feature in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100137R	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 Hada Kazuhiro, Wulaer Bolati, Nagai Taku, Itoh Norimichi, Sawahata Masahito, Sobue Akira, Mizoguchi Hiroyuki, Mori Daisuke, Kushima Itaru, Nabeshima Toshitaka, Ozaki Norio, Yamada Kiyofumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the Arhgap10 gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function: association with morphological abnormalities in striatal neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00735-4	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 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 1
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 Tsuneura Yumi, Sawahata Masahito, Itoh Norimichi, Miyajima Ryoya, Mori Daisuke, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu, Sobue Akira, Nagai Taku, Mizoguchi Hiroyuki, Nabeshima Toshitaka, Ozaki Norio, Yamada Kiyofumi	4. 巻 144
2. 論文標題 Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with RELN deletion identified in schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104954 ~ 104954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104954	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 Wulaer Bolati, Hada Kazuhiro, Sobue Akira, Itoh Norimichi, Nabeshima Toshitaka, Nagai Taku, Yamada Kiyofumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Overexpression of astroglial major histocompatibility complex class I in the medial prefrontal cortex impairs visual discrimination learning in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00710-5	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 Seiji, Inami Hidekazu, Oiwa Kotaro, Murata Yuri, Sakai Shohei, Komine Okiru, Sobue Akira, Iguchi Yohei, Katsuno Masahisa, Yamanaka Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 Aggresome formation and liquid?liquid phase separation independently induce cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein 43	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-03116-2	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 Saifullah Md. Ali Bin, Komine Okiru, Dong Yutao, Fukumoto Kazuya, Sobue Akira, Endo Fumito, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Yamanaka Koji, Mizoguchi Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Touchscreen-based location discrimination and paired associate learning tasks detect cognitive impairment at an early stage in an App knock-in mouse model of Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00690-6	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 Sekiguchi Mariko, Sobue Akira, Kushima Itaru, Wang Chenyao, Arioka Yuko, Hidekazu Kato, Maeri Yamamoto, Takashi Okada, Nagai Taku, Nabeshima Toshitaka, Kaibuchi Kozo, Yamada Kiyofumi, Mori Daisuke, Ozaki Norio, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00917-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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 祖父江顕、小峯起、遠藤史人、齊藤祐子、村山繁雄、斉藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリアの cannabinoid 受容体2型を介した神経炎症調節と認知機能改善機序について
3. 学会等名 第144回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 川出野絵、小峯 起、祖父江 顕、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 肥満のアルツハイマー病マウスの脳におけるリポドミクスの変化と脂質代謝系遺伝子の発現変動
3. 学会等名 第82回日本栄養・食糧学会中部支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前川華澄、祖父江顕、小峯 起、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞を介したテストステロンの影響評価
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小峯 起、祖父江顕、原 雄一郎、紅 朋浩、嶋田繭子、日野原邦彦、荻 朋男、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリア不均一性の変容とその役割の解明
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川出野絵、小峯 起、祖父江 顕、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 肥満時のアルツハイマー病マウスの脳における脂質代謝系の解析
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wang Ting、祖父江顕、小峯 起、渡邊征爾、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 フマル酸ジメチルはアルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害および神経炎症を改善する
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前川華澄、祖父江顕、小峯 起、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 テストステロン長期欠乏はアルツハイマー病モデルマウスでのグリア細胞を介した神経炎症を調節しない
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川出野絵、小峯 起、祖父江顕、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 肥満時のアルツハイマー病モデルマウスにおける脳の脂質代謝関連因子の変動
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 祖父江顕、小峯起、遠藤史人、村山繁雄、齊藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリアのカンナビノイド受容体2型を介した神経炎症調節と認知機能改善
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小峯 起、祖父江顕、齊藤貴志、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおける末梢免疫環境がミクログリアに与える影響の解明
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川出野絵、小峯 起、祖父江顕、斎藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 肥満時のアルツハイマー病モデルマウスにおける脳と末梢代謝組織での脂質代謝関連因子の解析
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 祖父江顕、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病における神経炎症：治療標的分子の探索とその制御機序
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Liu Yue、溝口博之、祖父江顕、山中宏二、山田清文
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおける脳内IFITM3の発現変化
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前川華澄、祖父江顕、小峯起、斉藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 テストステロンはグリア発現アンドロゲン受容体刺激によりアルツハイマー病マウスにおける神経炎症を制御する
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 WANG Ting、祖父江顕、小峯起、渡邊征爾、 斉藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおける認知機能障害および神経炎症に対するフマル酸ジメチルの影響
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下川梨津子、祖父江顕、小峯起、伊藤綾香、 菅波孝祥、山中宏二
2. 発表標題 Toll様受容体7を介した全身性エリテマトーデスモデルマウスにおけるグリア細胞特異的な炎症機序について
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川出野絵、小峯起、祖父江顕、斉藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病における脳の脂質代謝関連因子の変動
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祖父江顕、小峯起、遠藤史人、村山繁雄、斎藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病におけるミクログリアのカンナビノイド受容体2型を介した神経炎症調節機序
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川出野絵、小峯起、祖父江顕、斎藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病の患者死後脳とモデルマウス脳における脂質代謝関連因子の解析
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祖父江顕、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病における神経炎症：分子病態と制御戦略
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祖父江顕
2. 発表標題 早期アルツハイマー病理脳におけるグリア細胞関連遺伝子発現解析と治療標的探索
3. 学会等名 令和3年度コホート・生体試料支援プラットフォーム若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sobue A, Komine O, Endo F, Murayama S, Saito T, Saido T, Yamanaka K
2. 発表標題 Microglial cannabinoid receptor type II as a therapeutic target for Alzheimer 's disease
3. 学会等名 第25回グリア研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川華澄、祖父江顕、小峯 起、斉藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルにおけるアンドロゲン受容体を介した神経炎症調節機構
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 祖父江顕、小峯 起、原 雄一郎、遠藤史人、溝口博之、渡邊征爾、村山繁雄、斉藤貴志、西道隆臣、佐原成彦、樋口真人、荻 朋男、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病の病態進行に伴いミクログリアの生理機能が低下する
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 前川華澄、祖父江顕、小峯 起、斉藤貴志、西道 隆臣、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリア発現アンドロゲン受容体を介したテストステロンの神経炎症の制御
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wang T, Sobue A, Komine O, Saito T, Saido T, Yamanaka K
2. 発表標題 Dimethyl Fumarate ameliorates neuroinflammation in App knock-in mouse though activation of Nrf2 pathway
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Downregulation of homeostatic microglial genes is correlated with progression of Alzheimer's disease in mice
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小峯 起、祖父江顕、齋藤貴志、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおける末梢免疫システムの役割
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 祖父江顕、小峯 起、遠藤史人、村山繁雄、齋藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 ミクログリアのカンナビノイド受容体2型を介したアルツハイマー病における神経炎症調節機構について
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akira Sobue, Okiru Komine, Fumito Endo, Shigeo Murayama, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Koji Yamanaka
2. 発表標題 Cannabinoid receptor type II in microglia as a therapeutic target for Alzheimer's disease
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 祖父江顕、小峯起、遠藤史人、村山繁雄、斉藤貴志、西道隆臣、山中宏二
2. 発表標題 ADにおけるミクログリアのカンナビノイド受容体2型を介した神経炎症調節機構について
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 Wang Ting, Akira Sobue, Okiru Komine, Takashi Saito, Takaomi Saido, Koji Yamanaka
2. 発表標題 Effect of Dimethyl Fumarate on the neuroinflammation in App Knock-in mouse
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 下川梨津子、小峯 起、伊藤綾香、祖父江顕、斉藤貴志、西道隆臣、菅波孝祥、山中宏二
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルにおける神経炎症に対する全身炎症が与える影響の検討
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

〔図書〕 計3件

1. 著者名 祖父江 顕、山中宏二	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 4
3. 書名 神経変性疾患におけるミクログリア. 特徴と治療標的としての展望.	

1. 著者名 祖父江 顕	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本薬学会	5. 総ページ数 1
3. 書名 アルツハイマー病におけるTREM2と脳内各種細胞の関連について	

1. 著者名 祖父江 顕、山中宏二	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 アルツハイマー病におけるミクログリアの活性化とアミロイド クリアランス	

〔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
---------	---------