

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告

統合生物学的手法によるアルツハイマー病発症機序に関わる遺伝子ネットワークの同定  
(28-26)

主任研究者 飯島 浩一 国立長寿医療研究センター 室長

研究要旨

これまでに、アルツハイマー病(AD)の予防・治療法の開発を目指した数多くの研究が展開されてきたが、未だ有効な治療薬は存在せず、その発症機序にも不明な点が多い。近年、次世代シーケンサー等の技術革新により網羅的なゲノム解析と遺伝子発現解析が可能となった。患者から収集したビッグデータを世界中から集積し、分析・活用する基盤も整えられ、AD発症機序の過程を遺伝子ネットワークの変化として再構築する試みがなされている。

本研究では、最新のシステム生物学の手法とADモデル動物を用いた実験的検証を組み合わせ、AD患者脳の中で機能的なつながりを持つと考えられる遺伝子群(遺伝子共発現ネットワーク)の中から、AD型神経変性への感受性に関わる遺伝子ネットワークの同定を目指す。このような神経変性の感受性を規定する遺伝子ネットワークの中には、これまでの方法では同定されなかったAD病態修飾因子や危険遺伝子が含まれる可能性がある。本研究の成果は、それらの発見を通じて、ADにおける神経細胞死を抑止する、次世代の治療法開発につながると考えられる。

主任研究者

飯島 浩一 国立長寿医療研究センター  
アルツハイマー病研究部・発症機序解析研究室 室長

分担研究者

木村 哲也 国立長寿医療研究センター  
アルツハイマー病研究部・病態モデル動物解析室 室長

## A. 研究目的

アルツハイマー病は老年性認知症の最大の原因であり、患者数は増大の一途を辿っている。しかしその発症機序には不明な点が多く、有効な治療法は未だ存在しない。アルツハイマー病の症状の進行を食い止めるためには、脳内で進行中の神経細胞死を抑止する必要がある。従って、アルツハイマー病発症機序の階層性を理解し、神経変性の分子メカニズムの詳細を解明することが、そのような治療薬の開発のために必須であると考えられる。

近年、次世代シーケンサー等の技術革新により網羅的なゲノム解析と遺伝子発現解析が可能となった。アルツハイマー病においても、多数の患者脳から収集された遺伝子データが集積しつつあり、システム生物学によりそれらを分析することで、アルツハイマー病発症の過程で起こる変化を遺伝子ネットワークの変化として再構築できると考えられる。この手法を用いることで、データ主導でアルツハイマー病の発症機序に関する仮説を立案・検証することができ、そこから得られる結果は新たなブレイクスルーをもたらすと考えられる。本研究課題では、システム生物学を駆使して、アルツハイマー病における神経変性への脆弱性に関わる候補遺伝子ネットワークを同定し、さらにネットワーク構成遺伝子の中でも特に重要な役割を持つ候補遺伝子群を絞り込み、それらが神経細胞死への脆弱性や耐性に与える影響を、アルツハイマー病モデル動物等（ショウジョウバエ・マウス・マウス初代神経細胞）を用いて検証する。この手法により、神経細胞死への脆弱性や耐性に関わる遺伝子群を網羅的に明らかにすることで、症状の進行を遅らせる全く新たな創薬標的の同定につながる可能性がある。

また、ADのような一般的な病気においては、個々では発症リスクに及ぼす影響が小さいものの、頻度の高い遺伝子多型が複数組み合わせることで、加算的にADの発症リスクを上昇させていることが考えられる。しかし、発症リスクに及ぼす影響が小さい遺伝子多型を、現在行われているGWASにより個別に同定していくことは、検出感度の限界により困難であることも示唆されている。AD発症に到る各過程で重要な働きをする遺伝子群をネットワークとして同定することができれば、その遺伝子ネットワークを形成する遺伝子群の中に、アルツハイマー病の発症リスクの組み合わせが含まれる可能性も考えられる。

平成 29 年度も継続して、以下の目的に従い研究を進めた。

目的 1. システム生物学を用いた情報解析による候補遺伝子ネットワークの同定

目的 2. 候補遺伝子の抽出とモデル動物を用いた実験的検証

## B. 研究方法

一年目の平成 28 年度は、 $A\beta$  神経毒性モデルショウジョウバエ脳に加え、新たに AD モデルマウス脳における遺伝子発現解析を行った（6 ヶ月齢）。これらを AD 患者脳由来の遺伝子共発現ネットワークと重ね合わせることで、 $A\beta$  蓄積の下流で発現の変動する遺伝子群の集積が有意に見られる遺伝子ネットワークを絞り込んだ。また同定した遺伝子ネットワークが AD 型神経変性への感受性に関わるかを、 $A\beta$  神経毒性モデルショウジョウバエを用いて検証した。

二年目にあたる平成 29 年度は、さらに加齢した AD モデルマウス脳（15 ヶ月齢）の遺伝子発現解析を行い、加齢依存的な変化を含む解析を進めるとともに、24 ヶ月齢マウスの遺伝子発現解析の準備を進めた。また、A $\beta$  神経毒性モデルショウジョウバエを用いた検証実験を継続するとともに、そこで有力な候補と考えられた遺伝子 X のノックアウトマウスを導入し、検証実験を開始した。

（倫理面への配慮）

遺伝子組換え生物等の使用については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号 平成 19 年 3 月 30 日改正）」に従って行なった。マウスを用いた実験は、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（基本指針（平成 18 年 6 月 1 日施行））」に従って行なった。

## C. 研究結果

### 目的 1. システム生物学を用いた情報解析による候補遺伝子ネットワークの同定

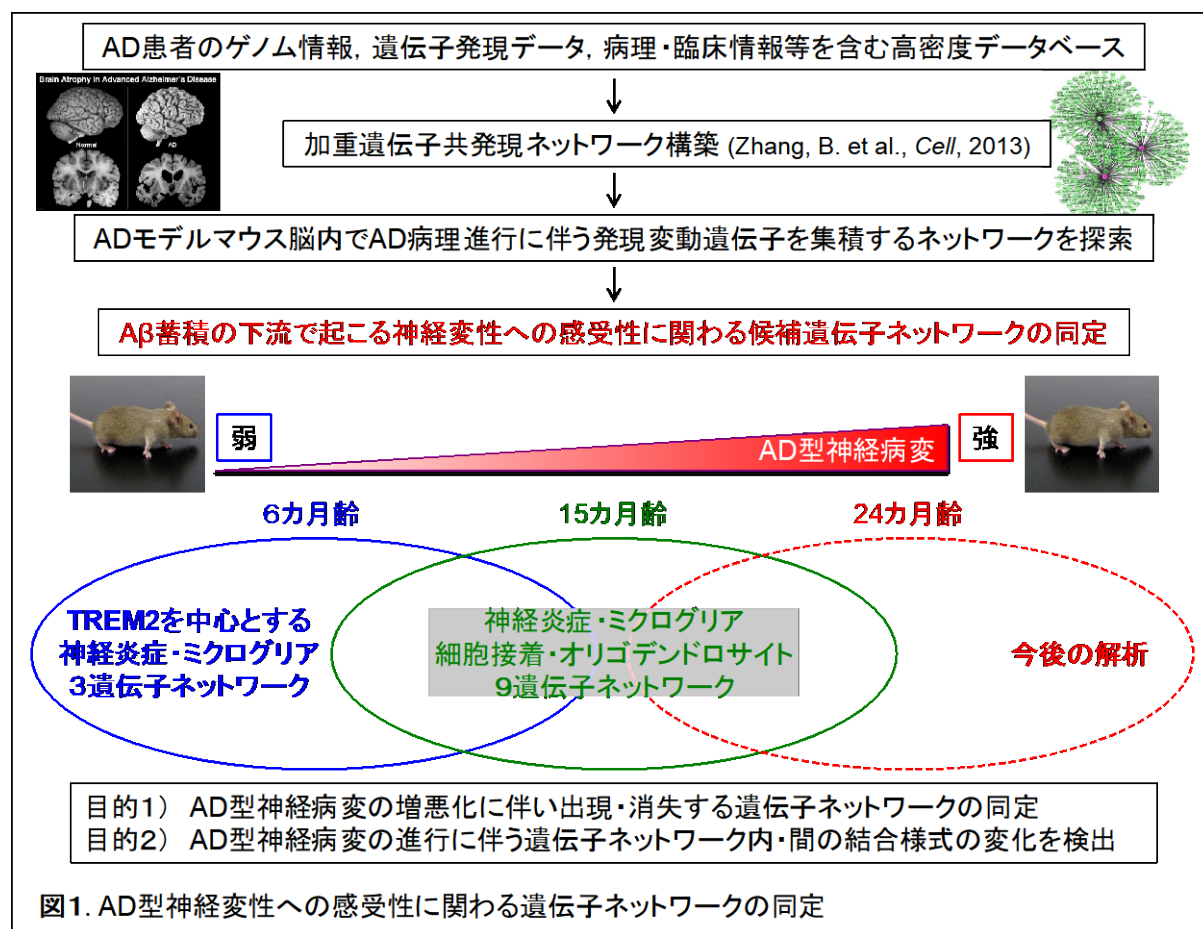
#### 1-1) AD モデルショウジョウバエ脳における遺伝子発現情報を用いた解析

AD 型認知症においては、脳内での A $\beta$  蓄積が神経変性の引き金になると考えられている。従って、AD 患者脳から構築された遺伝子ネットワークの中でも、A $\beta$  蓄積によって変動する遺伝子をより多く含むネットワークは、AD における神経変性の過程に関与している可能性が高い。そこで、A $\beta$  蓄積の下流で起こる神経変性と相関して発現変動する遺伝子を同定するために、主任研究者の確立した A $\beta$  神経毒性モデルショウジョウバエを用いた (Iijima, K. et al., *PNAS*, 2004)。このモデルでは、脳中枢神経系でヒト A $\beta$ 42 を特異的に高発現させることで、加齢依存的に神経細胞死を誘導することが出来る。この A $\beta$  神経毒性モデルショウジョウバエ脳において継時的にトランスクリプトーム解析を行い、A $\beta$  蓄積による神経細胞死と相関して発現が変動するヒト相同遺伝子群を同定した。次にこれら遺伝子群が前述の AD 患者脳由来の遺伝子共発現ネットワークのどこに集積するかを調べたところ、62 個の遺伝子ネットワークのうち 12 個で有意な集積が見られた。これらのうち 6 個の遺伝子ネットワークには、これまでの GWAS 解析等で AD への関係が示唆されている遺伝子が有意に集積していた。

#### 1-2) AD モデルマウス脳における遺伝子発現情報を用いた解析

APP ノックインマウスモデルを用い (Saito, T. et al., *Nat Neurosci*, 2014)、A $\beta$  の蓄積に伴う遺伝子発現変化を 6 ヶ月齢、および 15 ヶ月齢脳において調べた。このマウスモデルでは、A $\beta$  の蓄積、神経炎症、シナプス障害は観察されるものの、顕著な神経変性は見られないことから、AD 発症の前～初期段階を模していると考えられている。これまでに 6 ヶ月齢マウスの前脳皮質、及び海馬領域において RNA シーケンス解析を行い、A $\beta$  蓄積に伴い発現が変動する遺伝子を同定した。次にこれら遺伝子群が 62 個の AD 患者脳由来遺伝子共発現ネットワークに集積するかを調べたところ、3 個のネットワークで有意な集積が見られた (図 1)。興味深いことに、そのうちの 2 個の

ネットワークは AD モデルショウジョウバエを用いた解析でも検出され、新規 AD リスク因子として注目を集めている TREM2, TYROBP を中心とするミクログリア関連遺伝子群で構成されていた (以下の考察を参照)。平成 29 年度は、さらに病理の進行した 15 ヶ月齢マウスの前脳皮質、海馬領域さらに嗅内皮質において RNA シーケンス解析を行い、A $\beta$  蓄積に伴い発現が変動する遺伝子を同定した。次にこれら遺伝子群が 62 個の AD 患者脳由来遺伝子共発現ネットワークに集積するかを調べたところ、6 ヶ月齢マウスで検出された 3 個のネットワークに加え、新たに 6 個のネットワークで有意な集積が見られた (図 1)。これらの結果は、APP ノックインマウスモデル脳内において、A $\beta$  蓄積に伴う病態進行が、遺伝子ネットワークの変化として捉えられることを示している。平成 29 年度は 24 ヶ月齢マウス脳における RNA シーケンス解析の準備も進めた。今後同様の解析を行うことで、A $\beta$  病理の増悪化に伴い出現する新たな遺伝子ネットワークを同定する。



## 考察

AD 患者脳由来の遺伝子ネットワーク情報を用い、A $\beta$  蓄積が引き起こす AD の前～初期段階に見られる病態を模していると考えられる 6 ヶ月齢 APP ノックインマウス脳サンプルから 3 個 (全て神経炎症・ミクログリア関係)、A $\beta$  病理がさらに進んだ 15 ヶ月齢 APP ノックインマウス脳サンプルから 9 個 (神経炎症・ミクログリアに加え、細胞接着やオリゴデンドロサイト関係) の遺伝子ネットワークを抽出した (図 1)。さらに A $\beta$  蓄積に伴う神経細胞死が見られる AD モデルショウジョウバエ脳サンプルからは、12 個の遺伝子ネットワークを抽出した。これらの結果は、A $\beta$

蓄積から神経変性へ向かう過程で、AD患者脳で検出された遺伝子ネットワークがADモデル動物の脳内で段階的に惹起されていることを強く示唆している。また、今回解析したすべてのタイムポイントで二つの遺伝子ネットワークが共通して検出された。これらの遺伝子ネットワークは *TREM2*, *TYROBP* を中心とするミクログリア関連遺伝子で構成されており、AD発症過程で見られるA $\beta$ 病理像ともよく一致していることから、A $\beta$ 蓄積が神経変性を惹起する入り口で働いている可能性が考えられる。これらのネットワークについては、*TREM2/TYROBP*の活性化がA $\beta$ またはタウ神経毒性に及ぼす影響を、表現系および遺伝子発現変化の両側面から網羅的に解析した。その結果、A $\beta$ 蓄積に対して保護的に働くと考えられる *TREM2/TYROBP* シグナルであるが、その慢性的な活性化はシナプスの消失やタウ病理を増悪化させ、結果的にAD病態を進行させている可能性を見出した (Sekiya, M., et al, *Genome Medicine*, 2017)。

以下の目的2では、1-1)のショウジョウバエモデルの遺伝子発現解析から同定した候補遺伝子ネットワークに着目した。この遺伝子ネットワークには、アストロサイト、神経細胞、血管上皮細胞で働き、神経再生、神経活動、細胞接着、脂質代謝に関わる遺伝子が多く含まれる。また、ADの最大の危険因子であるAPOE遺伝子も含まれており、予想される生理機能、およびADへの関連という両側面から有力な候補と考えた。そこで一次スクリーニングとして、A $\beta$ 神経毒性モデルショウジョウバエを用いた検証実験を行った。

## 目的2. 候補遺伝子の抽出とモデル動物を用いた実験的検証

### 目的2-1) A $\beta$ 神経毒性モデルショウジョウバエを用い、各候補遺伝子のショウジョウバエホモログ遺伝子をハエ脳中枢神経細胞で発現抑制 (RNA 干渉法) した際に、神経変性を増悪させるか (または抑制するか) を調べる。

ショウジョウバエを用いる一番の利点は、ほぼすべての遺伝子に対してその発現を組織特異的に抑制するためのshRNA発現トランスジェニック系統が樹立されており、各候補遺伝子がA $\beta$ 神経毒性に及ぼす影響を網羅的に調べることができる点にある。しかし、同定した遺伝子ネットワークには1,388遺伝子が含まれているため、比較的实验操作が簡便なショウジョウバエモデルといえども、その全てを検証することは容易ではない。

そこで検証実験に進める遺伝子の絞り込みを行った。この作業もデータ主導で行うために、遺伝子ネットワークを構成する遺伝子の中でも1)これまでのGWAS解析等でADへの関与が示唆されている遺伝子 (AD関連遺伝子)、及び2)AD患者脳とA $\beta$ 神経毒性モデルショウジョウバエ脳の両方で発現の変動が見られた遺伝子 (発現変動遺伝子)、という基準を指標に候補遺伝子の抽出を行った。その結果、AD関連遺伝子として31遺伝子、発現変動遺伝子として34遺伝子を同定した。また、そのうち3遺伝子は両方で検出されたことから、これら遺伝子は特に重要である可能性が示唆された。現在までに、この3遺伝子に加えて、AD関連遺伝子の中から4遺伝子、発現変動遺伝子の中から2遺伝子を加えた計9遺伝子について解析を終了した。その結果、選定した9遺伝子全てについて、それらの発現抑制がA $\beta$ 神経毒性モデルショウジョウバエの運動機能低下や神経変性を増悪化することを見出した (Sakakibara, Y., Sekiya, M., et al, *PLOS Genetics*, 2017, Quan, X., et al, *in preparation* 他)。以上より、選定した候補遺伝子ネットワークが神経保護機

能を持つ可能性が示唆された。

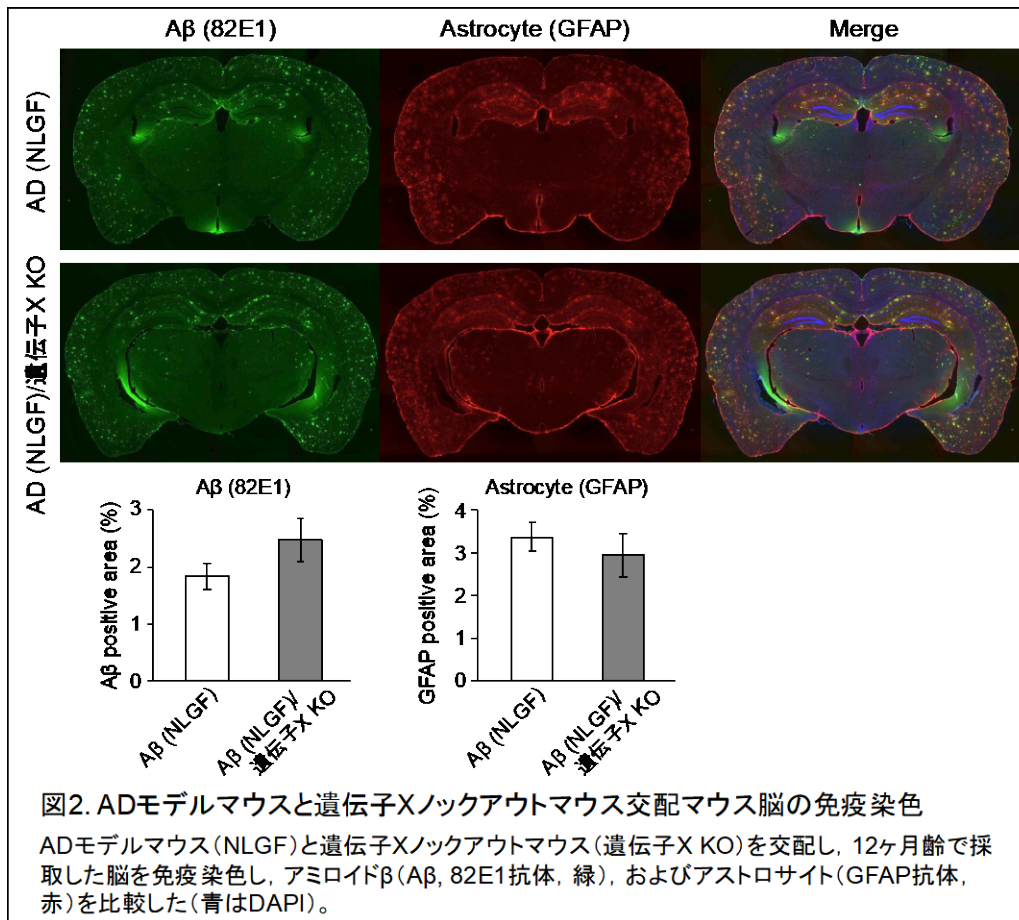
**目的 2-2) 2-1 で神経変性を増悪させた候補遺伝子について、マウス初代培養神経細胞 (In vitro)、または脳スライス培養 (Ex vivo) を用い、各候補遺伝子をノックアウト (CRISPR) あるいはノックダウン (shRNA) が、A $\beta$  神経毒性の下流、または各種ストレス (興奮毒性、酸化ストレス、リソソーム障害等) により誘起される神経活動の変化、神経変性、及び遺伝子発現へ与える影響を調べる。**

これまでの A $\beta$  神経毒性モデルショウジョウバエを用いた解析から、ネットワークを構成する 9 遺伝子が神経保護作用を示すことを見いだした。そこで、AD との関連が特に興味深い 3 遺伝子について、AD マウスモデルを用いた解析を行うための shRNA または CRISPR コンストラクトを作成した。研究分担者である木村哲也博士とともに、海馬領域を中心とする脳スライス culture を用いた電気生理学的解析のための実験系構築を進めている。

**目的 2-3) AD モデルマウスを用い、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) の脳室内投与による RNA 干渉法、またはノックアウトマウスを用いた各遺伝子の発現抑制が、認知機能障害、神経変性、また遺伝子発現ネットワークへ与える影響を調べる。**

上記 3 遺伝子の中で注目している遺伝子の一つに遺伝子 X がある。この遺伝子は、AD のリスク因子としても知られる心血管疾患の原因遺伝子であり、最近その遺伝子多型が AD と非常に類似した臨床症状を呈する神経変性疾患に関連していることが報告された。これらの事実は、遺伝子 X を取り巻く遺伝子ネットワークが、AD における神経変性の病態修飾因子である可能性を示唆している。そこで自治医科大学の村松慎一博士との共同研究により遺伝子 X に対する 2 種類の shRNA を脳内投与するための AAV9 ウイルスを作成した。海馬の神経細胞にて遺伝子 X の発現をノックダウンするため、作製した遺伝子 X shRNA-AAV を 8 ヶ月齢マウスの両側脳室に投与し、投与後 2 ヶ月で脳を採取した。この組織を用い、shRNA のノックダウン効率を確認するために、海馬 RNA を抽出し qPCR を行なったところ、2 種の shRNA のうち 1 系統で弱いものの有意なノックダウン効率が認められた。これから、免疫染色およびウエスタンブロット法でも効率の確認を行う予定である。

また、米国 North Western 大学より遺伝子 X ノックアウトマウス凍結精子を譲渡してもらうことが出来たため、そこから個体化と繁殖を行った。このマウスを用い、遺伝子 X の機能低下が、神経炎症、シナプス障害、神経変性、A $\beta$ ・タウ病理、行動、などにどのような影響を与えるか検討するため、AD モデルマウスと交配した。得られた AD/遺伝子 X ノックダウンマウスは、予備検討を行いながら加齢飼育中である。12 ヶ月齢のマウス脳を用いて免疫染色を行った結果では、遺伝子 X ノックダウンにより A $\beta$  の蓄積が増加傾向にあったが、A $\beta$ 、アストロサイト (グリオーシス) とともにいずれも差は有意ではなかった (図 2)。また、15 ヶ月齢で予備的に行った水迷路試験においても、AD モデルと比較し顕著な変化が認められないため、現在 18-20 ヶ月齢で試験を行うために、加齢飼育中である。



#### D. 考察と結論

本研究で同定・検証を進めている、AD型神経変性の感受性を規定する遺伝子ネットワークは、AD患者脳由来の遺伝子情報にモデル動物から得たトランスクリプトームデータをフィードバックすることで、先入観なしに遺伝子データ主導で導き出したものである。従って、アミロイドやタウを中心とする病態解析とは異なる角度から、AD型神経変性の機序を明らかにできると考えている。

また本研究の結果、アルツハイマー病発症機序の中でも不明な点の多いAβ蓄積から細胞死に至る過程で重要な働きをする遺伝子群を網羅的に同定できると期待でき、その成果はアルツハイマー病の病態修飾因子や危険因子の発見、さらにアルツハイマー病へのリスクの診断や治療法の選択といった将来のオーダーメイドメディシンに貢献できる可能性がある。

さらにこの研究からは、AD脳で進行中の神経細胞死を抑止するための創薬標的遺伝子も同定できる可能性がある。例えば、同定した神経変性への感受性を規定する遺伝子ネットワークを標的とし、その活性を上昇させることで神経変性を遅延、また抑止できないかと考え、ネットワーク全体を制御するような遺伝子を創薬標的遺伝子として抽出することを考えている。これまでに、研究協力者のBin Zhang博士の協力により、ベイジアンモデルを用いた因果関係の推論から当該ネットワーク全体の活性を制御する可能性が高い遺伝子12個を同定しており、その検証も本研

究と並行する形で進めている。

本研究により、AD 発病後にも病態の進行を遅延させ寛解させる治療薬標的が同定できれば、国民の保険・医療・福祉の向上等、大きな社会的成果が挙げられると期待される。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

論文発表（主任研究者）

- 1) 統合生物学的手法を用いて遺伝子ネットワークの変化からアルツハイマー病発症機序に迫る（総説）関谷倫子, 飯島浩一 (2016) *Dementia Japan*, Vol. 30 No. 2.
- 2) Tau phosphorylation at Alzheimer's disease-related Ser356 contributes to tau stabilization when PAR-1/MARK activity is elevated. Ando, K., Oka, M., Ohtake, M., Hayashishita, M., Shimizu, S., Hisanaga, S. & Iijima, K.M. (2016) *BBRC*, 478 (2):929-34. doi:10.1016/j.bbrc.2016.08.053. Epub 2016 Aug 9
- 3) Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II promotes neurodegeneration caused by tau phosphorylated at Ser262/356 in a transgenic *Drosophila* model of tauopathy. Oka, M., Fujisaki, N., Maruko-Otake, A., Ohtake, Y., Shimizu, S., Hisanaga, S., Iijima, K.M. & Ando, K. (2017) *J. Biochem.* (Tokyo), 162 (5): 335-342
- 4) EDEM function in ERAD protects against chronic ER proteinopathy and age-related physiological decline in *Drosophila*. Sekiya, M., Maruko-Otake, A., Hearn, S., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Suzuki, E., Ando, K. & Iijima, K.M. (2017) *Developmental Cell*, 41 (6) 652-664.
- 5) Knockdown of *wfs1*, a fly homolog of Wolfram syndrome 1, in the nervous system increases susceptibility to age- and stress-induced neuronal dysfunction and degeneration in *Drosophila*. Sakakibara, Y., Sekiya, M., Fujisaki, N., Quan, X., & Iijima, K.M. *PLOS Genetics*, 2018, 14 (1):e1007196. doi:10.1371/journal.pgen.1007196.
- 6) Integrated biology approach reveals molecular and pathological interactions among Alzheimer's A $\beta$ 42, Tau, TREM2, and TYROBP in *Drosophila* models. Sekiya, M., Wang, M., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Quan, X., Ehrlich, M.E., De Jager, P.L., Bennett, D.A., Schadt, E.E., Gandy, S., Ando, K., Zhang, B., & Iijima, K.M. *Genome Med.*, 2018, 10 (1):26. doi: 10.1186/s13073-018-0530-9.
- 7) Roles of tau pathology in the locus coeruleus (LC) in age-associated pathophysiology and



Alzheimer's disease pathogenesis. (Review), Satoh, A. & Iijima, K.M. *Brain Research*, 2017, pii: S0006-8993 (17)30562-0. doi: 10.1016/j.brainres.2017.12.027.

- 8) 神経細胞内のミトコンドリア局在異常と認知症 (総説) 岡未来子, 飯島浩一, 安藤香奈絵, **実験医学**, 認知症: 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か? Vol. 35 No.12 p182-p185.

#### 論文発表 (分担研究者)

- 1) Age-dependent changes in synaptic plasticity enhance tau oligomerization in the mouse hippocampus. Kimura, T., Suzuki, M. & Akagi, T., *Acta Neuropathol Comm*, 2017, 5 (1):67.
- 2) Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. Maekawa, M., Watanabe, A., Iwayama, Y., Kimura, T., Hamazaki, K., Balance, S., Oba, H., Hisano, Y., Nozaki, Y., Onishi, T., Toyoshima, M., Shimamoto, C., Iwamoto, K., Bundo, M., Osumi, N., Takahashi, Y., Takashima, A. & Yoshikawa, T., *Translational Psychiatry*, 2017, 7 (9): e1229.
- 3) Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. Umeda, T., Kimura, T., Yoshida, K., Matsuyama, S., Takao, K., Sakai, A., Yamashita, Y., Fujita, Y., Suzuki, M., Miyakawa, T., Takashima, A., Morita, T., Mori, H. & Tomiyama, T., *Acta Neuropathologica Communications*, 2017, 5: 59.
- 4) Microtubule-associated tau contributes to intra-dendritic trafficking of AMPA receptors in multiple ways. Suzuki, M. and Kimura, T., *Neurosci Lett*, 2017, 653: 276–282

## 2. 学会発表

### 国内学会発表

- 1) The mechanism underlying neurodegeneration in a *Drosophila* model of Wolfram syndrome , 榊原 泰史, 藤崎 尚規, 関谷 倫子, 飯島 浩一, 発表形式: ポスター, 発表日: 2016年7月20日, 日本神経化学会, 2016年7月20日~7月22日, パシフィコ横浜
- 2) The mechanism underlying neurodegeneration in a *Drosophila* model of Wolfram syndrome, 藤崎 尚規, 榊原 泰史, 関谷 倫子, 飯島 浩一, 発表形式: ポスター, 発表日: 2016年11月30日, 日本分子生物学会, 2016年11月30日~12月2日, パシフィコ横浜
- 3) システム生物学による A $\beta$ , tau, TREM2/TYROBP の遺伝子相互作用解析, Sekiya, M., Wang, M., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Zhang, B. & Iijima, K.M., 発表形式: ポスター, 発表日: 2017年11月24日, 第36回日本認知症学会学術集会, 2017年11月24日~11月26日, 金沢市
- 4) 転写因子 *NPAS3/trh* の欠損が AD 型神経変性を増悪化させるメカニズムの解析, Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Sekiya, M. & Iijima, K.M., 発表形式: ポスター, 発表日: 2017年11月24日, 第36回日本認知症学会学術集会, 2017年11月24日~11月26日, 金沢市

- 5) Neuroprotective roles of Toll-like receptors in glial cells during aging in *Drosophila*, Sakakibara, Y., Sekiya, M. & Iijima, K.M., 発表形式：ポスター，発表日：2017年12月8日，第40回日本分子生物学会年会，2017年12月6日～12月9日，神戸市
- 6) Protective roles of *SUR*, a fly homologue of Sulfonylurea receptors, *ABCC8/SUR1* and *ABCC9/SUR2*, against age-associated neurodegeneration in *Drosophila*, Quan, X., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Sekiya, M. & Iijima, K.M., 発表形式：ポスター，発表日：2017年12月8日，第40回日本分子生物学会年会，2017年12月6日～12月9日，神戸市

### 国際学会発表

- 1) Enhanced ER protein quality control selectively targets subjected to  $\eta$ -site processing pathways and reduces amyloid- $\eta$  and amyloid- $\beta$ . Sekiya, M. & Iijima, K.M., 発表形式：ポスター，発表日：2017年3月31日，AD/PD2017，2017年3月29日～4月2日，Vienna, Austria
- 2) Ectopic expression of Human TREM2/TYROBP in *Drosophila* glial cells negatively affects transcriptional programs induced by A $\beta$ 42 and worsens Tau-mediated neurodegeneration. Sekiya, M., Wang, M., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Erhrich, M., Schadt, E., Gandy, S., Ando, K., Zhang, B. & Iijima, K.M., 発表形式：ポスター，発表日：2017年4月1日，AD/PD2017，2017年3月29日～4月2日，Vienna, Austria
- 3) Iijima, K.M. Deciphering Alzheimer's Disease Pathogenesis from Gene Co-expression Network Cutting Edge of Aging Research, The 13th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2018年2月3日，Obu, Aichi, Japan

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし