

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と実験的検証（19-7）

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（部長）

#### 研究要旨

アルツハイマー病（AD）発症機序の全容解明には、AD患者脳内で生じている変化を包括的に捉える必要があり、その一つ的手段として遺伝子ネットワーク解析の有用性が示されている。本研究では、AD患者由来の臨床・病理・ゲノム・遺伝子発現データを統合した遺伝子ネットワークと、重篤なA $\beta$ 病理を呈するモデルマウスから得たトランスクリプトームデータを融合させ、AD発症機序の開始点であるA $\beta$ 病理の増悪に伴い生じる脳内変化を遺伝子ネットワークの変化として検出する。この方法により、AD発症機序の根幹を遺伝子レベルで包括的に捉えることが可能になり、新たな角度からAD病態解明に迫ることができると。さらにこれらのネットワークに含まれる遺伝子群の中から、新たな病態マーカーや治療薬の標的（候補遺伝子）を、ADモデル動物を用いた検証実験を通して探索する。

**研究目的1**では、重篤なA $\beta$ 病理を呈する理研ADモデルマウス脳における網羅的遺伝子発現解析を行い、A $\beta$ 病理の増悪が惹起する遺伝子発現変化、その過程における性差、さらに、AD発症機序において最初にタウ病理の形成と神経変性が認められる青斑核で生じる遺伝子発現変化を解析する。**研究目的2**では、これら遺伝子発現データとAD患者由来の遺伝子ネットワークを統合し、A $\beta$ 病理の増悪に伴い変化する遺伝子ネットワークを網羅的に同定する。さらにネットワークを構成する遺伝子の中から、病態マーカーや、治療薬標的となる候補遺伝子を絞り込む。さらに**研究目的3**では、それら候補遺伝子について、ショウジョウバエ、マウス、細胞モデルを用いた検証と新たな実験系の確立を行う。

2019年度は、研究目的1と2のRNAシーケンス解析と遺伝子ネットワークの同定、研究目的3では、アストロサイト遺伝子ネットワークに着目し、ADモデル動物を用いた機能解析、病態マーカー探索、さらに培養グリア細胞と新規タウ病理モデルマウスの開発を進めた。

#### 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（部長）

#### 分担研究者

関谷 倫子 国立長寿医療研究センター アルツハイマー病研究部（室長）

木村 展之 国立長寿医療研究センター アルツハイマー病研究部（室長）

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（室長）

## A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) に対する予防・治療法の確立は急務の課題である。AD 発症の原因は、脳内でのアミロイド  $\beta$  ペプチド ( $A\beta$ ) の蓄積にあると考えられ、 $A\beta$  を標的とした“抗  $A\beta$  医薬”の臨床試験が数多く行われた。しかし一方で、 $A\beta$  の蓄積は AD 発症の数十年前から始まるため、発症後に“抗  $A\beta$  医薬”を施しても、 $A\beta$  病理により既に引き起こされた脳の傷害が回復するかは不明であった。これまでに行われた臨床試験は残念ながら成功しておらず、現在は“抗  $A\beta$  医薬”を予防・先制治療薬として位置付け、AD 発症前に臨床試験を行うための体制作りが進められている。

このような現状を踏まえ、AD 治療薬開発の標的は、 $A\beta$  そのものから、“ $A\beta$  蓄積が惹起する脳病態”へと急速に展開している。我々は、“抗  $A\beta$  医薬”の保護効果を正確に判定するための病態マーカーや、シナプス変性、タウ病理の拡大、神経変性といった AD の進行に介入する治療法を開発するためには、 $A\beta$  の蓄積がどのように脳内恒常性を破綻させるのか、その分子機序の理解が必須であると考え研究を進めている。

近年、網羅的なゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム等のオミクスデータを利用したデータ駆動型研究が、AD 研究にも新たな展開をもたらしている。本研究では、AD 患者由来の臨床・病理・ゲノム・遺伝子発現データを統合した遺伝子ネットワーク解析と、 $A\beta$  病理を呈するモデル動物を用いた実験検証を組み合わせ、“ $A\beta$  蓄積が引き起こす脳内環境の変化”を“遺伝子ネットワークの変化”として、網羅的かつ包括的に捉え、AD 発症機序の理解に基づいた、新たな治療薬と病態マーカーの標的遺伝子の同定を目指す。具体的な研究計画を以下に示す。

### 研究計画 1 : 網羅的情報解析に向けた AD モデルマウス脳における遺伝子発現解析

- 1-1)  $A\beta$  病理の増悪化が惹起する遺伝子発現変化
- 1-2)  $A\beta$  蓄積が惹起する遺伝子発現変化における性差の検出
- 1-3)  $A\beta$  蓄積が青斑核で惹起する遺伝子発現変化

### 研究計画 2 : $A\beta$ 病理の増悪化と相関して変化する遺伝子ネットワークの網羅的同定

### 研究計画 3 : AD モデル動物、培養細胞を用いた検証実験

- 3-1) ショウジョウバエモデルによる検証実験
- 3-2) マウスモデルでの検証実験とバイオマーカー探索
- 3-3) 培養グリア細胞検証実験系の確立
- 3-4) AD の神経変性過程を再現する新規アルツハイマー病モデルの創出

## B. 研究方法

### 研究計画 1 : 網羅的情報解析に向けた AD モデルマウス脳における遺伝子発現解析

#### 1-1) A $\beta$ 病理の増悪化が惹起する遺伝子発現変化

理研より導入した APP ノックインマウスモデル (A $\beta$  病理, 情動系変化, 認知機能低下が見られる APP<sup>NL-G-F</sup>マウス), 及びコントロールマウスについて, 6, 15, 24 ヶ月齢, 雄の前脳皮質, 海馬領域, 側頭皮質における RNA シーケンスを行い, 発現変動遺伝子を抽出した。

#### 1-2) A $\beta$ 蓄積が惹起する遺伝子発現変化における性差の検出

AD の有病率は女性において高いことが知られているが, その背景にある因子や機序は不明である。そこで, 雌 APP<sup>NL-G-F</sup>マウス及びコントロールマウスについて, 24 ヶ月齢の前脳皮質, 海馬領域, 側頭皮質における RNA シーケンスを行い, 発現変動遺伝子を抽出した。

#### 1-3) A $\beta$ 蓄積が青斑核で惹起する遺伝子発現変化 (2020 年度から 2021 年度に行う)

AD 発症機序において, 最初に神経脱落が起こり, さらに大脳皮質下から大脳皮質へのタウ病理進展の起点となる可能性がある青斑核について, 24 ヶ月齢 APP<sup>NL-G-F</sup>マウスの RNA シーケンスデータを取得する。本年度は, APP<sup>NL-G-F</sup>マウスの加齢飼育を進めた。

### 研究計画 2 : A $\beta$ 病理の増悪化と相関して変化する遺伝子ネットワークの網羅的同定

“抗 A $\beta$  医薬” の保護効果を正確に評価するための病態マーカーや, シナプス変性, タウ病理の拡大, 神経変性といった AD の進行に介入する治療法を開発するためには, A $\beta$  の蓄積がどのようにヒト脳内の恒常性を破綻させるのか, その分子機序の解明が必須である。本研究計画では, マウス脳内において A $\beta$  病理の増悪化が惹起する遺伝子発現変化を (研究計画 1), AD 患者由来の遺伝子共発現ネットワークと重ね合わせ, 発現変動遺伝子の集積度を指標に, A $\beta$  病理の増悪化に伴い変化すると予想される遺伝子ネットワーク (機能的に繋がった遺伝子群) を同定した。なお本解析は, 研究協力者である米国マウントサイ医科大学の Bin Zhang 博士, Minghui Wang 博士との国際共同研究として進めた。

### 研究計画 3 : AD モデル動物, 培養細胞を用いた検証実験

本研究計画では, 研究計画 2 で同定したアストロサイト遺伝子ネットワークが, 脳病態形成の過程で果たす役割を, AD モデル動物を用いて調べた。この遺伝子ネットワークには Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) 等の反応性アストロサイトマーカー, 微小血管周囲のアストロサイト終足で発現する水チャネル Aquaporin 4 (AQP4), さらに ABCA1, MERTK, TLR4 をはじめ, アストロサイト貪食機能に関わる遺伝子が含まれる。従って, A $\beta$  病理の増悪化に伴い, 脳内の恒常性を維持するアストロサイト機能に変化が生じ, その機能不全は AD 発症リスクを高める可能性が高いと考えられる。そこで本研究計画では, AD モデル動物を用いて, アストロサイト遺伝子ネットワークの機能解析, ならびにネットワークを構

成する遺伝子の中から新規病態マーカーや治療薬標的遺伝子を探索した。加えて、検証実験に資する、培養グリア細胞実験系の確立と新規タウ病理モデルマウスの開発を進めた。

### 3-1) ショウジョウバエモデルによる検証実験

A $\beta$ , Tau 毒性モデル, さらに傷害神経貪食モデルを用い, アストロサイト遺伝子ネットワークに含まれる候補遺伝子のノックダウンが, 各モデルの神経変性に及ぼす影響を調べた。

### 3-2) マウスモデルでの検証実験とバイオマーカー探索

アストロサイト遺伝子ネットワークに含まれる候補遺伝子のノックダウンが脳病理, 認知機能, 遺伝子発現に及ぼす影響を解析した。また *APP<sup>NL-G-F</sup>* ノックインマウス脳で免疫染色を行い, 新規アストロサイト病態マーカーの探索を開始した。

### 3-3) 培養グリア細胞検証実験系の確立

培養グリア細胞実験系を確立し, 同定したグリア遺伝子ネットワークに含まれる候補遺伝子群の機能解析を行う。2019年度は, ヒト由来の培養アストロサイト細胞の選定を行った。

### 3-4) ADの神経変性過程を再現する新規アルツハイマー病モデルの創出

新皮質での A $\beta$  病理の増悪化が, 老化に伴い皮質下の青斑核や嗅内野で形成された Tau 病理の新皮質への拡大や広範な神経細胞脱落を惹起し, AD 発症に至ると考えられている。しかしその機序は明らかではなく, その過程を再現するモデル動物も存在しない。本研究では, 新皮質に A $\beta$  病理を呈するヒト化 APP/Tau ダブルノックインマウスを作出し, その青斑核にアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いてヒト Tau 病理を創出する。本年度は, 交配によりヒト化 APP/Tau ダブルノックインマウスを作出し, さらに AAV タウの作製と脳内投与の条件検討を行った。

(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」に従い, 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」に従う。

## C. 研究結果

### 研究計画 1 : 網羅的情報解析に向けた AD モデルマウス脳における遺伝子発現解析

#### 1-1) A $\beta$ 病理の増悪化が惹起する遺伝子発現変化

2019年度は, 6, 15, 24 ヶ月齢の *APP<sup>NL-G-F</sup>* 雄マウスより取得した前脳皮質, 海馬領域, 嗅内皮質 (嗅内皮質は 15, 24 ヶ月齢のみ) の RNA シーケンスデータを統合し, 一次解析を進め

た（研究計画2）。

#### 1-2) A $\beta$ 蓄積が惹起する遺伝子発現変化における性差の検出

2019年度は、24ヶ月齢の *APP<sup>NL-G-F</sup>* 雌マウス、及びコントロール雌マウスより前脳皮質、海馬領域、嗅内皮質より RNA を抽出し、RNA シーケンス解析を完了した。得られたデータを上記 1-1) のデータと統合し、解析に進めた（研究計画2）。

#### 1-3) A $\beta$ 蓄積が青斑核で惹起する遺伝子発現変化

2019年度は、雄の野生型マウス、*APP<sup>NL-F</sup>* マウスおよび *APP<sup>NL-G-F</sup>* マウスを準備し、加齢飼育を進めた。現在飼育中のマウスが24ヶ月齢に達する2021年3月以降にレーザーマイクロダ イセクション法により青斑核を摘出し、RNA シーケンス解析を行う予定である。

### 研究計画2 : A $\beta$ 病理の増悪化と相関して変化する遺伝子ネットワークの網羅的同定

2019年度は、6, 15, 24ヶ月齢の *APP<sup>NL-G-F</sup>* 雄マウスの前脳皮質、海馬領域、側頭皮質由来の RNA シーケンスデータについて、各月齢での一次解析を行った。その結果、加齢依存的な A $\beta$  病理の増悪化に伴い、1) 前脳皮質、海馬領域、側頭皮質全ての領域で、発現変動遺伝子数が増加する、2) 発現変動遺伝子中に含まれる AD リスク遺伝子の数も増加する、3) 発現変動遺伝子の内容は、前脳皮質と側頭皮質で類似しており、海馬領域では異なる、4) A $\beta$  病理が出現する6ヶ月齢において、ミクログリア遺伝子群の発現が上昇し、A $\beta$  病理が増悪化する15ヶ月齢、24ヶ月齢においては、ミクログリア遺伝子群に加え、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、血管系細胞の遺伝子発現が上昇する、5) シナプス機能・神経活動な遺伝子の発現は加齢依存的に低下する、ことが明らかとなった。

次に、AD モデルマウス脳で検出したこれらの遺伝子発現変化が、AD 患者脳で生じている変化を実際に反映するのか、さらにその機能的な意義について調べるために、これらの発現変動遺伝子を、AD 患者由来の臨床・病理・ゲノム・遺伝子発現データを統合した遺伝子共発現ネットワークに重ね合わせ、発現変動遺伝子の集積度を指標に、A $\beta$  病理の増悪化に伴い変化すると予想される遺伝子ネットワーク（機能的に繋がった遺伝子群）の網羅的同定を試みた。なお本解析は、国際共同研究者とともに、1) ハーバード大学脳組織バンク コホート（比較的後期の AD 病理脳）、2) Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Projects バンクコホート（初期～後期の AD 病理脳）、3) マウントサイ大学脳組織バンク（比較的初期の AD 病理脳）の、3つの独立の AD 患者コホート由来の遺伝子ネットワークを用いた。その結果、A $\beta$  病理の増悪化に伴い変化すると考えられる1) ミクログリアネットワーク、2) オリゴデンドロサイトネットワーク、3) 神経活動・シナプス機能ネットワーク、4) アストロサイトネットワーク、5) 血管系細胞ネットワークの同定に成功した。一例として、ハーバード大学脳組織バンクコホート由来の遺伝子ネットワークを用いた解析を示す（**図1**）。

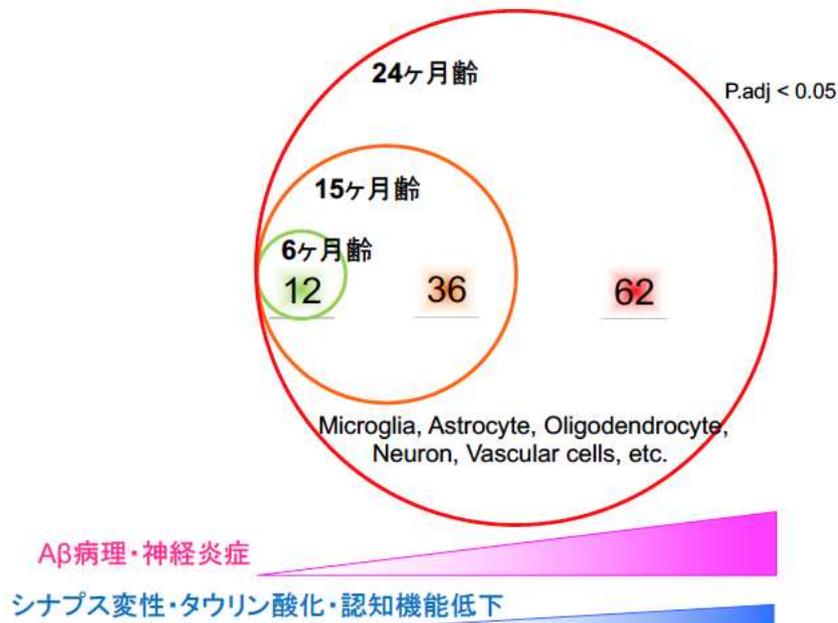


図1 Aβ 病理の増悪に伴い変化すると予想される遺伝子ネットワークの同定

これらの結果はAD患者で見られる脳病変とも良く一致し、本研究によりそれら病変形成に関わる遺伝子群（ネットワーク）を網羅的に同定できたと考えている。研究計画3では、これら遺伝子ネットワークの中でもアストロサイト遺伝子ネットワークに注目し、モデル動物を用いた検証実験を進めている。

現在、24ヶ月齢 *APP<sup>NL-G-F</sup>* 雌マウスの前脳皮質、海馬領域、側頭皮質由来のRNAシーケンスデータを、上記の *APP<sup>NL-G-F</sup>* 雄マウスのデータと統合解析し、Aβ 病理が惹起する傷害や、それに対する脳の反応の性差について、遺伝子ネットワークレベルで検出することを試みている。

### 研究計画3：ADモデル動物，培養細胞を用いた検証実験

#### 3-1) ショウジョウバエモデルによる検証実験

2019年度は、神経細胞でAβ やタウタンパク質を発現し、グリア細胞で候補遺伝子の発現を調節できるショウジョウバエモデルを確立した。さらに、本遺伝子ネットワークがアストロサイトの貪食機能に関わる可能性が高いため、ショウジョウバエ嗅覚神経細胞を axotomy した、グリア細胞による神経軸索傷害の除去モデルを確立した。

これらのモデルを用い、アストロサイト遺伝子ネットワークに含まれる遺伝子群について、変異体やRNAi法を用いたノックダウンにより機能解析を行った。ネットワーク構成遺伝子のなかでも、創薬標的となりうる候補として、Xチャネルを制御するY遺伝子に着目して詳細な解析を進めた。Xチャネルは、細胞内のエネルギー状態に応じて細胞活性を調節しスト

レス耐性を高めることが知られているが、我々は *Y* 遺伝子のノックダウンによるエネルギー代謝経路の乱れにより、タウのリン酸化レベルが上昇し、神経変性を増悪化することを新たに見出した（論文投稿準備中）。これらの結果から、アストロサイト遺伝子ネットワークは、 $A\beta$  病理に対して保護的に働くと考えられるが、慢性的な活性化によるアストロサイトの機能破綻は、タウタンパク質が惹起する神経変性への脆弱性を高め、AD 発症につながる可能性が示唆された。現在、*Y* 遺伝子の機能を遺伝学的、薬理的に上昇させることで、神経変性を抑制できるかを検討している。

加えて、ネットワーク構成遺伝子の中から、グリア細胞による神経軸索傷害の除去に関わる新規遺伝子を複数見出しており、これらについても病態バイオマーカーや治療薬標的の候補として詳細な解析を進めている。

### 3-2) マウスモデルでの検証実験とバイオマーカー探索

近年、活性化型アストロサイトには、神経毒性作用を有する A1 型と神経保護的作用を有する A2 型が存在することが報告された。しかし、これらは *in vitro* の条件下における分類であり、AD 病態脳に出現する反応性アストロサイトを明確に A1 型、A2 型に分類できるのかは不明である。また、脳内には未知の反応性アストロサイトが存在する可能性も示されつつある。実際、本研究で着目しているアストロサイトの遺伝子ネットワークには、反応性アストロサイトのマーカーである GFAP が含まれるものの、A1 型、A2 型に特異的な遺伝子の多くは存在しない。従って、このアストロサイトネットワークを脳内で可視化できれば、新規の活性化型アストロサイトのサブタイプの同定、ならびに AD 患者脳における新たな病態マーカー開発につながる可能性がある。

2019 年度は、ネットワークに含まれる遺伝子の中でも発現上昇が大きく、病態マーカーとして期待できる遺伝子産物の抗体を購入した。さらに 24 ヶ月齢の *APP<sup>NL-G-F</sup>* マウス脳組織を採取し、凍結切片サンプルを調整した。抗体の染色特異性の確認が終了した抗体から順次、A1 型、A2 型アストロサイトのマーカーと共染色し、新規アストロサイトサブタイプの同定、ならびに  $A\beta$  病理やシナプス変性との関係を調べる。

また、ショウジョウバエモデルで検証した X チャネルのノックアウトマウスと AD マウスモデルを交配し、AD 病態に及ぼす影響も調べている。2019 年度はこれらマウスの加齢飼育を進め、24 か月齢に達した個体から、水迷路を用いた空間認知機能の測定と脳病理解析を進めた。これら一連の実験は、2020 年度中に完了する予定である。

### 3-3) 培養グリア細胞検証実験系の確立

2019 年度は培養グリア細胞実験の準備を進め、MERTK 等のアストロサイト貪食レセプターを発現し、*in vitro* で貪食活性測定を行うこともできるヒトグリア芽腫・アストロサイトーマとして、U-251 細胞と U-87 細胞導入の準備を進めた。2020 年度より実験を開始する予定である。

### 3-4) ADの神経変性過程を再現する新規アルツハイマー病モデルの創出

2019年度は、Tau ノックインマウスを、APP ノックインマウス ( $APP^{NL-G-F}$  マウス、および  $APP^{NL-F}$  マウス) と交配し、ダブルノックインマウス系統の作製を行った。さらに、青斑核においてヒト Tau を高発現するために、青斑核ノルアドレナリン作動性神経細胞特異的に発現する PRS×8 プロモーター (筑波大学・櫻井武博士より供与) 下にヒト Tau (ON4R 型) の配列を挿入した AAV ベクターコンストラクトを作製した (生理学研究所ウイルスベクター開発室・小林憲太博士に調製依頼)。調製した AAV ベクターを野生型マウス (C57BL/6J マウス) の青斑核に投与し、投与から 3 ヶ月後に脳組織を摘出してヒト Tau の発現パターンを観察した。その結果、青斑核ノルアドレナリン作動性神経細胞の細胞体で、ヒト Tau の発現が観察されるとともに、海馬や新皮質のノルアドレナリン投射線維においても、ヒト Tau の発現が認められた。また細胞体、および投射線維において AD 関連タウリン酸化エピトープを検出する AT8 のシグナルも確認できた。以上より、AAV ベクターにより青斑核でヒト Tau を発現するシステムを確立できたと考えている。2020 年度は、上記ダブルノックインマウスの青斑核にヒト Tau 発現 AAV ベクターを投与し、 $A\beta$  病理の増悪に伴うタウ病理の拡大という、AD 神経変性過程における中核病理を再現する新規モデルマウスを創出する。

### D. 考察と結論

AD 発症機序の中で、 $A\beta$  蓄積から細胞死に至る過程には未だ不明な点が多く残されている。本研究により、AD 発症機序を遺伝子ネットワークの変化として包括的に捉えることが可能となり、全く新たな角度から AD 病態解明に迫ることができると考えている。また本研究で同定する遺伝子ネットワークには、AD 発症への感受性に関わる遺伝子群が含まれると予想されるため、AD の新たな治療薬標的や病態バイオマーカーを同定できる可能性が高い。

2019 年度は、マウス脳内において  $A\beta$  病理の増悪が惹起する遺伝子発現変化を AD 患者由来の遺伝子共発現ネットワークと統合し、 $A\beta$  病理の増悪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。さらに本研究ではアストロサイト遺伝子ネットワークに着目し、ネットワーク構成遺伝子の中に含まれる病態マーカーや創薬標的となる候補遺伝子について、AD モデル動物を用いた解析を進めた。2020 年度以降もこれらの解析を継続して行い、さらにヒト脳検体を用いた検証や、標的遺伝子産物に対する化合物探索を行うことで、血液バイオマーカー等による AD の早期診断後に、病態の進行を遅延させる次世代の治療法開発につなげたい。また、AD 発症後にも病態進行を遅延させる治療薬法の探索に向け、AD 神経変性過程における中核病理を再現する新規タウ病理モデルマウスの作製も継続する。

本研究により、AD に対する革新的な診断・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

1) Saito, T, Oba, T, Shimizu, S, Asada, A, Iijima, KM & Ando, K  
Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262.

*Hum Mol Genet.*, 2019, 28(18):3062-3071.

2) Kikuchi, M.\*#, Sekiya, M.\*, Hara, N.\*, Miyashita, A., Kuwano, R., Ikeuchi, T., Iijima, K.M.# & Nakaya, A

Disruption of a *RAC1*-centred network is associated with Alzheimer's disease pathology and causes age-dependent neurodegeneration.

*Hum Mol Genet.*, 2020, 29(5): 817-833.

\*Co-first authors

#Co-corresponding authors

3) Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini S, Hone E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Nakaya T, Meijer L, Maeda M, Yamamoto T, Masters CL, Rowe C, Ames D, Yamamoto K, Martins RN, Gandy S, Suzuki T.

Decrease in p3-Alc  $\beta$  37 and p3-Alc  $\beta$  40, products of Alcadin  $\beta$  generated by  $\gamma$ -secretase cleavages, in aged monkeys and Alzheimer's disease patients.

*Alzheimer's & Dementia*, 5: 740-750, 2019

4) 飯島浩一.

アルツハイマー病の治療法確立に向けた基礎研究の展望. (総説)

日本医事新報 No. 4958 2019.5.4 特集 18 医療の近未来予想図 page 24

5) 木村展之.

アルツハイマー病理の促進機序. (総説)

月刊糖尿病, 2(11): 14-19, 2019

2. 学会発表

シンポジウム

1) Michiko Sekiya

A *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

The 5th NCGG ICAH symposium,  
2019/4/12, Obu (Japan)

2) 木村展之.

老化に伴うエンドサイトーシスの破綻とアルツハイマー病.

第 125 回日本解剖学会, 2020 年 3 月 26 日, 宇部市

(備考: コロナウイルス感染症対策のため、誌上開催となった。)

3) Kimura N.

Traffic Jam Hypothesis: Endocytic Disturbance & Alzheimer's Disease Pathology.

NEURO2019 (日本神経化学会、日本神経科学会合同大会), 2019 年 7 月 28 日, 新潟市

4) 木村展之.

Traffic Jam 仮説: 老化に伴う細胞内膜輸送系の変化とアルツハイマー病態.

第 31 回日本老年学会, 2019 年 6 月 6 日, 仙台市

2. 国際学会発表

(口答)

5) Quan, X., Sekiya, M., Sakakibara, Y. and Iijima, K.M.

*Sur* deficiency increases vulnerability to age-related neurodegeneration in *Drosophila*.

Neuroscience 2019, 2019/10/19, Chicago, USA

(ポスター)

6) Sekiya, M., Sakakibara, Y., Chikamatsu, S. and Iijima, K.M.

A novel *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

AAIC2019, 2019/7/17, Los Angeles, USA

7) Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, T., Saido, T.C. and Iijima, K.M.

Amyloid- $\beta$  plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits and synaptic degeneration in *App* knock-in mouse models of Alzheimer's disease.

AAIC2019, 2019/7/17, Los Angeles, USA

8) Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, T., Saido, T.C. and Iijima, K.M.

Amyloid- $\beta$  plaque formation and reactive gliosis are required for induction of

cognitive deficits in *App* knock-in mouse models of Alzheimer' s disease.  
AsCNP2019, 2019/10/13, Fukuoka, Japan

9) Kimura N, Koinuma S, Shimozawa N, Yasutomi Y.

Upregulation of autophagy interrupts exosome secretion to augment endocytic disturbance and enhance intracellular accumulation of Abeta.  
Society for Neuroscience 2019, 2019年10月20日, Chicago

### 3. 国内学会発表

(口頭)

10) 権秀明, 関谷倫子, 榊原泰史, 飯島浩一

スルフォニル尿素受容体欠損がもたらす老年性神経変性への脆弱性, *Sur* deficiency increases vulnerability to age-related neurodegeneration in *Drosophila* .  
第92回日本生化学会大会, 2019/9/18, 横浜市

(ポスター)

11) 榊原泰史, 関谷倫子, 斎藤貴志, 西道隆臣, 飯島浩一

Amyloid- $\beta$  plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits in *App* knock-in mouse models of Alzheimer' s disease, アルツハイマー病モデルである *App* ノックインマウスにおける認知機能障害はアミロイド  $\beta$  斑の形成とグリオシスに起因する.

第42回日本神経科学大会, 2019/7/25, 新潟市

12) 関谷倫子, 榊原泰史, 近松幸枝, 飯島浩一

新規アルツハイマー病モデルショウジョウバエの作製.  
第38回日本認知症学会学術集会, 2019/11/8, 東京

13) 飯島浩一, 榊原泰史, 斎藤貴志, 西道隆臣, 関谷倫子

Cognitive deficits and synaptic degeneration in *App* knock-in mouse models of AD  
第38回日本認知症学会学術集会, 2019/11/8, 東京

14) 木村展之, 鯉沼真吾, 下澤律浩, 保富康弘.

オートファジーの促進はエンドサイトーシス障害を増悪して細胞内 A  $\beta$  の蓄積を増加する.

第38回日本認知症学会, 2019年11月7日, 新宿区

15) 木村展之, 鯉沼真吾, 下澤律浩, 保富康弘.  
エクソソームを介したオートファジーによる細胞内・外 A $\beta$  レベルのコントロール.  
第 92 回日本生化学会, 2019 年 9 月 19 日, 横浜市

16) Koinuma S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Kimura N.  
Autophagy Induction Augments Intracellular Accumulation of A $\beta$  via Reduction in  
Exosome Secretion.  
NEURO2019 (第 62 回日本神経化学会、第 42 回日本神経科学会合同大会), 2019 年 7 月 25  
~26 日, 新潟市

G. 知的財産権の出願・登録状況

「なし」