

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

糖尿病や加齢、APOE 遺伝子多型等の危険因子にも着目したアルツハイマー病の病態研究
と治療標的の同定、次世代治療薬の開発 IIに関する研究 (24-16)

主任研究者 里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (部長)

研究要旨

2023 年度までの長寿医療研究開発費「糖尿病や加齢、APOE 遺伝子多型等の危険因子
にも着目したアルツハイマー病(AD)の病態研究と治療標的の同定、次世代治療薬の開
発」を継続・発展させる形で研究を行う。

主任研究者

主任研究者

里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 部長

分担研究者

篠原 充 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 副部長

武倉アブトグブル 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 研究員

河合 香里 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 研究員

齊藤 祐子 東京都健康長寿医療センター 神経病理学 部長

A. 研究目的

① 肥満・糖尿病による認知症修飾機序の解明

米国データベースを解析したところ、中年期の肥満は認知機能低下を促進するが、高齢期の肥満は認知症発症を抑制するという「認知症における肥満パラドックス」を見出した(Shinohara, JNNP 2023)。そのような肥満による認知症発症の抑制のメカニズムとして、肥満による老人斑(β アミロイド, $A\beta$) の抑制を同誌で報告した。興味深いことに、我々はマウスモデルの検討においても肥満は $A\beta$ の蓄積を顕著に抑制することを複数のモデルで見出している (Shinohara et al., FASEB BioAdvances 2021、および未発表デ

ータ)。さらに、行動解析、免疫染色、生化学的解析やシングルセル解析も取り入れ、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトの変容や、ある分子のシグナリングパスウェイの低下を見出しており、それがA β の抑制のメカニズムではないかとの仮説を立てている。本研究ではそのパスウェイが実際に関与しているか、薬剤などを用いて検証実験を行う。

また、このような肥満の作用とAPOE遺伝子多型の間には交互作用があり、APOE3多型ホモ保因者に比べて、APOE4多型保因者では肥満の保護作用が顕著である一方で、APOE2多型者では肥満の保護効果がありみられないことを見出している (Shinohara, JNNP, 2023)。また糖尿病においても、APOE多型と交互作用があることを同米国データベース解析から見出し、報告している (Shinohara, Alzheimer's Dementia (Amst) 2020, Shinohara, JAD 2021)。そこで本研究ではそのようなAPOE遺伝子との交互作用を長寿研のNILS-LSAデータベースからも追試検討するとともに、動物モデルでも、研究所で決められた一研究部の動物飼育限度数、研究費など様々な制限はあるが、検討を進めていく。

また我々は以前から肥満・糖尿病を合併する従来のADモデルマウス (APP23トランスジェニックマウス) において特異的に増加する (すなわち肥満・糖尿病とADの合併で初めて発現増加する) 4つの遺伝子 (Btg2, B-cell translocation gene-2; Cyr61, Cysteine-rich angiogenic inducer-61; Lss, Lanosterol synthase Dusp1, Dual specificity phosphatase-1) (Shinohara, Faseb BioAdvances, 2021) のノックアウトマウスの解析を進めている。その中で、Btg2については、アストロサイトの活性化を介して脳虚血に対して保護的に働くことを報告した (Suzuki, J Neuroinflamm, 2021)。本研究でも、それら4つの遺伝子の役割について、動物レベルでの解析を引き続き行う。

そして、肥満・糖尿病によるタウの蓄積変化のメカニズムを探るため、タウオパチーモデルマウスPS19と肥満・糖尿病モデルであるob/obマウスを交配し、肥満・糖尿病に伴う代謝異常がタウ蓄積および寿命に及ぼす影響を検討している。

② 加齢による認知症促進機構の解明

我々は時間・空間的にA β 発現が制御可能なROSA-APPマウス (iAPPマウスと命名) を大阪大学宮崎先生らとの共同研究により開発した。そのマウスを用いて加齢依存的なA β に対する生体防御反応の変化を検討したところ、老齢期において一定期間A β を発現させた場合には認知機能の低下が認められたが、若年期には認められなかった (未発表データ)。脳内のA β をELISAや免疫染色で検討したところ、顕著な蓄積は認められなかった。一方で遺伝子発現は顕著な変化を見せており、可溶性A β の作用を理解するモデルと考え、引き続き解析を続けている。一方で、老人斑を形成するようなiAPPマウスの改良版の作製を並行して試みる。

また加齢のAD病理への影響を調べために、加齢促進マウスとして英国ケンブリッジ大

学成田匡志先生らが開発したAtg5iマウスを使用する。老人斑を形成するAPPとの交配や、東京都総合医学研究所の長谷川成人先生らが開発したタウを脳に播種することによる神経原線維変化進展モデルを用いて、加齢促進の影響を評価する。

そして高齢者では多疾患併存が問題となる。米国データベースを解析したところ、脳卒中があると神経原線維変化（タウ）が低下することが判明した。さらに動物モデルの検討で、脳低還流はタウの伝播・蓄積を抑制することが判明し、その機序についても検討を行い、上記臨床データとともに論文発表を行った（Gheni, Shinohara et al, ACN, 2024）。本研究ではさらに、老人斑を蓄積するAPPマウスに対して、タウおよび脳低還流などの加齢による因子を加えることによって、老人斑＋神経原線維変化＋神経変性を併せ持つリアルADモデルマウスの創出を目指す。リアルADモデルマウスが出来れば、様々なAD疾患修飾薬の開発にも使用でき、大きく社会に貢献できる。

③ A β やタウの蓄積およびAPOE遺伝子多型の作用についての研究、治療薬開発

アルツハイマー病の中核病理であるA β やタウの分子病態については世界中で研究が多数なされてきたが、脳内でなぜ蓄積するかについてまだ不明であり、また治療法開発も十分には上手くいっていないのが現状である。我々は、これまでにA β やタウの脳内領域分布に着目した剖検脳解析をすすめ、タウも含めたELISAの開発も行いながら、疾患病態の発症機序を理解するうえでの重要な知見を見出し、報告してきた（Shinohara et al., Acta Neuropathologica 2013, Shinohara et al., Brain 2014, Shinohara et al., Brain 2017, Yamazaki, Shinohara et al., Brain 2020, Shinohara et al., JNEN 2021）。さらに、東京都健康長寿ブレインバンクの剖検脳を利用し、2023年度までの長寿医療研究開発費「糖尿病や加齢、APOE遺伝子多型等の危険因子にも着目したアルツハイマー病の病態研究と治療標的の同定、次世代治療薬の開発」において、A β やタウの蓄積と領域相関する分子、経路をいくつか同定した。

またAPOE遺伝子多型そのものはADの大きな危険因子であるが、同時に寿命にも影響を与えることが知られている。我々はこれまでに、米国の臨床データベースや動物モデルを用いて、APOE遺伝子多型がADの病理を介さずとも、認知機能や寿命に影響を与えることを報告したが（Shinohara et al. Ann Neurology 2016, Shinohara et al., eLife 2020）、最近、老化疫学研究部との共同研究ベースでNILS-LSAのデータを解析することで、APOE4の加齢に伴う認知機能低下作用について論文を報告しており（Nishita, Sala, Shinohara, Sato, et al., Exp Geront 2023）、長寿研の強みを活かした研究もできつつある。またAPOE2の作用に着目した治療薬開発も進めており、学会発表などを行っている。本研究では、これまでの研究を発展させながら、細胞モデル、動物モデル、ヒト検体、米国データ、NILS-LSAデータをもとにして、A β やタウと領域相関する分子や、APOEについての、作用機序の解明や治療薬開発を行う。

④ ライフスタイル質問票と運動を継続させるマイエブリサイズ®の社会実装をめざした臨床研究

ライフスタイルに関しては、日本において簡便かつ有用な質問票がほとんどない。米国の Geda 先生との国際共同研究にて、身体活動頻度の質問票と文化活動頻度の質問票の日本語版を作成し、検者間信頼性および再現性を検討する臨床試験を行った。論文投稿したところ、さらに高齢者における検討の追加のサジェスションがあった。質問票の妥当性については、研究参加者（60 名予定）を募り、質問票から推定される身体活動量と、実際に 3 軸加速度計を用いて得られる身体活動量との比較により検証する。さらにこの質問紙を用いて、運動を日常生活動作（歯磨きなど）を CUE（合図、きっかけ）にして行うマイエブリサイズ®（国立長寿医療研究センターより商標登録）の運動頻度向上への効果を検討するワンアームの臨床試験を行い、良好な結果を得つつある。ワンアーム試験の結果をもとに、マイエブリサイズ®のランダム化比較試験へと進めていく。

B. 研究方法

（1）全体計画

① 肥満・糖尿病による認知症修飾機序の解明（里：統括、篠原、武倉、河合：実施、齊藤：検体提供）

肥満による A β の蓄積の抑制のメカニズムを探るため、我々がすでに見出している肥満合併アルツハイマー病モデル (APP ob/ob マウス) での A β 蓄積低下の機序を実験的に検討する。これまでに見出している遺伝子発現解析結果などをもとに、発現変化している分子、経路をレスキューすることで A β 蓄積がもとに戻るのか、また同様の発現変化を引き起こすことで A β 蓄積の低下が得られるのか、の検証実験を行う。

肥満・糖尿病と APOE 遺伝子多型の相互作用を長寿研の NILS-LSA データベースから追試検討するとともに、様々な制限はあるが、動物モデルでも検討をすすめる。

また、肥満・糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて特異的に増加する 4 つの遺伝子 (Btg2、Cyr61、Lss、Dusp1) のノックアウトの解析を進める。Btg2 や、Dusp1 については、通常のノックアウトマウスと A β を早期に蓄積する 5xFAD マウスとの交配、解析を続けており、その結果を 1 年目にまとめる。また、Cyr61 と LSS については、コンディショナルノックアウトのため、Cre のラインと交配する必要があるため、Btg2 や Dusp1 よりも実験準備に時間が必要である。Cyr61 については、APP マウスとの交配ができつつあり、2 年目をめどに結果をまとめる。一方で Lss については、アストロサイト特異的 cKO マウスを作成したところ、数日で致死となることが判明しており、そのメカニズムを検討するとともに、別のモデルを用いてアストロサイト特異的ノックアウトの妥当性を解析する。また肥満・糖尿病によるタウの蓄積変化のメカニズムを探るため、タウオパチ

一モデルマウスPS19と肥満・糖尿病モデルであるob/obマウスを交配し、9か月齢で回収、検討を行った。

③ 加齢による認知症促進機構の解明（里：統括、篠原、武倉、河合：実施）

家族性変異APPの発現を時間空間的に制御可能なROSA-APPマウス(iAPPマウス)について、これまで行っていた生化学的解析や遺伝子発現解析のみならず、免疫組織学的方法により、なぜ若齢マウスのAPP発現において認知機能が向上していたのか、メカニズムの検討を行う。また当メディカルゲノムセンターの尾崎浩一先生との共同研究で、STARを用いたマッピングにより、一部遺伝子についてのRNAシーケンス解析結果のバリデーションを行う。APPノックアウトとの交配や、Creラインの変更により、老人斑を形成するような工夫を試みる。

また加齢のAD病理への影響を調べために、加齢促進マウスとして英国ケンブリッジ大学成田匡志先生らが開発したAtg5iマウスを使用する。老人斑を形成するAPPマウスとの交配や、東京都総合医学研究所の長谷川成人先生らが開発したタウを脳に播種することによる神経原線維変化進展モデルを用いて、加齢促進の影響を評価する。

さらに高齢者では多疾患併存を再現するために、APPマウスに対してタウおよび脳低還流という因子を加えた動物モデルを作成し（リアルADモデルマウスと命名）、認知機能や神経細胞死への影響を評価する。

③ A β やタウの蓄積およびAPOE遺伝子多型の作用についての研究、治療薬開発（篠原：統括&実施、齊藤：検体提供）

2023年度までの長寿医療研究開発費「糖尿病や加齢、APOE遺伝子多型等の危険因子にも着目したADの病態研究と治療標的の同定、次世代治療薬の開発」において、A β やタウの蓄積と領域相関することが判明している分子、経路について、剖検脳とともに、動物モデルや細胞モデルなどの実験モデルなどを解析することで、それら分子が本当に疾患病態に関与しているのか、科学的な検証を行う。またAPOEと受容体の結合を阻害することが有益な作用につながるという検証を、動物モデルならびに薬剤を用いて行う。またNILS-LSAデータを解析して、APOEの認知機能や寿命に対する作用を検討する。

④ ライフスタイル質問票と運動を継続させるマイエブリサイズ®の社会実装をめざした臨床研究（里：統括&実施、篠原：一部実施）

ライフスタイルに関しては、日本において簡便かつ有用な質問票がほとんどない。米国のGeda先生との国際共同研究にて、身体活動頻度の質問票と文化活動頻度の質問票の日本語版を作成し、検者間信頼性および再現性を検討する臨床試験を行った。論文投稿したところ、さらに高齢者における検討の追加のサジェスションがあり、現在、行っている。さらにこの質問紙を用いて、運動を日常生活動作（歯磨きなど）をCUE（合図、き

っかけ)にして行うマイエブリサイズ®(国立長寿医療研究センターより商標登録)の運動頻度向上への効果を検討するワンアームの臨床試験を行い、良好な結果を得つつある。ワンアーム試験の結果をもとに、マイエブリサイズ®のランダム化比較試験へと進めていく。

(倫理面への配慮)

すべての基礎研究は事前に組み替え DNA および動物実験プロトコルなどが国立長寿医療研究センターで承認された後に開始する。組み換え DNA 実験に関しては平成 16 年 2 月に施行されたカルタヘナ法(遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律)を遵守し、規定に則った実験プロトコルを作成し遵守して研究を行う。加えて本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施する。

「動物の愛護および管理に関する法律」(昭和 48 年法律第 105 号)

「厚生労働省の所管する動物実験等の実施に関する基本指針」(平成 18 年 6 月 1 日科発第 0601001 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)

また、ヒトを対象とする研究に関しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。国立長寿医療研究センターでの倫理委員会に本研究での解析の申請を行う。剖検脳を用いた研究に関しては、高齢者ブレインバンクの脳から東京都総合医学研究所にて抽出されたサンプルが国立長寿医療研究センターに送付される。

C. 研究結果

① 肥満・糖尿病による認知症修飾機序の解明(里:統括、篠原、武倉、河合:実施、齊藤:検体提供)

肥満による A β の蓄積の抑制のメカニズムを探るため、我々がすでに見出している肥満合併アルツハイマー病モデル(APP ob/ob マウス)での A β 蓄積低下の機序を解明するための、実験をすすめた。一部の薬剤投与において興味深い結果を得ており、n 数を重ねたうえで統計解析を行う予定である。

また、肥満、糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおいて特異的に増加する 4 つの遺伝子(Btg2、Cyr61、Lss、Dusp1)のノックアウトの解析を進めた。Btg2 については、通常のノックアウトマウスと A β を早期に蓄積する 5xFAD マウスとの交配、解析を行ったところ、認知機能や A β 蓄積に差はなく、少なくともこのモデルにおいては Btg2 は AD 病理、病態に影響を与えないと結論づけた。Dusp1 について、通常のノックアウトマウスと 5xFAD マウスとの交配、解析を行ったところ、認知機能に影響は見られなかったが、A β 蓄積がノックアウトマウスでは 2 割程度、増加することが分かった。その機序を探るため

に、RNA シークエンス解析を行ったところ、炎症系細胞を中心とした遺伝子発現変動は確認できたが、一方で 5xFAD に汲み込んでいる遺伝子であるヒト型 APP とヒト型 PSEN1 についても、それら発現増加が確認できてしまい、A β 増加は 5xFAD を用いたアーチファクトの可能性が考えられた。これらモデルの解析は、5xFAD という、A β 蓄積をきたすモデルであるため、アルツハイマー病におけるもう一つの蓄積物であるタウへの影響については、十分に検討することはできない。そこで Dusp1 ノックアウトマウスとタウ変異マウスとの交配を行い検討したが、認知機能をはじめ、神経シナプス、炎症マーカーに大きな変化は認められなかった。

Cyr61 と Lss については、コンディショナルノックアウトのため、Cre のラインと交配する必要がある、Btg2 や Dusp1 よりも実験準備に時間がかかっているものの、Cyr61 については、Aldh111-Cre/ERT2（脳内ではアストロサイト特異的発現）と APP マウス（NL-F ノックイン）との交配を行い、16 か月齢での行動実験と組織回収を行った。結果としては、行動実験では雌のみで認知機能の悪化、A β 蓄積は雄でのみ若干の低下が確認された。一方で雌雄合わせると統計的有意差は認められなかった。CCN1 の影響を検討するために、変異 APP 非存在下で、網羅的遺伝子発現解析を行ったが、大きく遺伝子発現が変動することはなかった（厳格な統計補正後ではほとんど有意差はみとめられなかった）。Lss については、Aldh111-Cre/ERT2 と交配しタモキシフェン投与を行ったところ、数日で致死となることが判明した。現在、そのメカニズムを検討するとともに、別の Cre ライン（GFAP-Cre/ERT2）を用いて、交配を進めている。こちらはタモキシフェン投与しても致死にならないことを確認できたため、APP マウスと交配を進めようとしている。

Cyr61 については、分泌タンパク質であるが、そのバイオマーカーとしての利用価値はこれまで研究されていなかった。開発した超高感度測定系を用いて、脳外科の百田先生との共同研究のもと、バイオバンクに保管された髄液検体を測定したところ、A β 40、42、42/40、p-tau とよく相関することが分かり、論文が受理された (Shinohara, Momota, iScience, accepted in principle)。

そして、肥満・糖尿病によるタウの蓄積変化のメカニズムを探るため、タウオパチーモデルマウス PS19 と肥満・糖尿病モデルである ob/ob マウスを交配し、肥満・糖尿病に伴う代謝異常がタウ蓄積および寿命に及ぼす影響を検討している。生存期間は、PS19:ob/ob 群では他群に比べて有意に短縮していた。n 数を増やして詳細な解析を行うことで、メカニズムを明らかにする。

② 加齢による認知症促進機構の解明（里：統括、篠原、武倉、河合：実施）

家族性変異 APP の発現を時間空間的に制御可能な ROSA-APP マウス (iAPP マウス) につ

いて、CamkII-Cre ラインと交配させ、加齢依存的な A β に対する生体防御反応の変化を検討した実験のデータをあらためて解析したところ、老齢期において一定期間 A β を発現させた場合には認知機能の低下が認められたが、若年期ではむしろ認知機能がよくなっていることが確認できた。そのメカニズムを探るために RNA シークエンス解析を行ったところ、一部の遺伝子発現は若年期でのみ増加しており、またその結果はリアルタイム PCR でも追試できたため、加齢依存的な A β に対する反応性の違いがあるものと考えられた。それら結果を論文としてまとめる準備をしている。

一方で当マウスにおける A β の発現量は低く蓄積をもたらしにくい量の量であることから、A β の発現量を増やし A β 蓄積がもたらされるモデルでの影響を評価するために、APP ノックアウトとの交配や、変更した Cre ラインとの交配を進めている。動物の交配は順調に進んでいる。

また加齢の AD 病理への影響を調べるために、加齢促進マウスとして英国ケンブリッジ大学の成田先生らが開発した Atg5i マウスの実験を準備している。前回の検討から実験条件（ドキシサイクリン投与方法）に問題があったのではと考え、その条件検討を行った。飲水での投与からドキシサイクリン含有飼料での投与に変更したところ、ケンブリッジ大学で確認された表現型と同様に体重増加の抑制や皮膚炎が確認できた。今後、オートファジーが抑制され、老化促進が起きているのかを確認した後、AD モデルと交配した場合に AD 病態にどう影響するのか評価を行う予定である。

5xFADマウスを用いた、A β 存在下での脳低灌流のタウの蓄積・伝播に与える影響を検討において、組織学的解析からは、タウ+Sham群に比べてタウ+BCAS群ではA β 及びタウは減少する傾向があり、ELISAによる定量結果でも、慢性脳低灌流によりA β が減少する傾向があった。しかし実験のバラつきが大きいと、統計学的に結論を下すための十分なn数を確保することが難しく、現時点では同方法で実験を継続するのは難しいと考えている。

③ A β やタウの蓄積およびAPOE遺伝子多型の作用についての研究、治療薬開発（篠原：統括&実施、齊藤：検体提供）

A β やタウの蓄積と領域相関する分子、経路について剖検脳を用いて調べるとともに、動物モデルや細胞モデルなどの実験モデルなどを解析することで、それら分子が本当に疾患病態に関与しているのか、科学的な検証を行う。現在、網羅的遺伝子発現解析から判明した、A β やタウと領域相関する二つの遺伝子 A、B に着目している。遺伝子 A については、タウ変異マウスと遺伝子 A 欠損マウスの交配を行ない、認知機能や脳内の細胞マーカー蛋白の発現を確認したが、遺伝子 A の欠損によりタウ変異マウスの表現型は特に変化は確認できなかった。遺伝子 B については条件的欠損マウスを国内の研究者より入手し、APP マウスと cre ラインとの交配を進めている。話は変わるが、カテプシンなどの分解

酵素の領域分布をELISAで調べたところ、 $A\beta$ やタウ蓄積とよく領域相関することが判明したため、その結果を論文としてまとめ、*Acta Neuropathologica Communications* に採択された。

またAPOEと受容体の結合を阻害することが有益な作用につながるという検証を、動物モデルならびに薬剤を用いて行う。本年現時点において、R136Sマウスについては高齢時での遺伝子発現を確認したところ興味深い結果を得たものの、その後の検証作業では確認できなかった。引き続き解析を続けている。またAPOE4を発現するアルツハイマー病モデルを中心に、治療効果の検証を行った。追加実験を行い、論文再投稿の準備をしている。

④ ライフスタイル質問票と運動を継続させるマイエブリサイズ®の社会実装をめざした臨床研究（里：統括&実施、篠原：一部実施）

ライフスタイルに関しては、日本において簡便かつ有用な質問票がほとんどない。米国のGeda先生との国際共同研究にて、身体活動頻度の質問票と文化活動頻度の質問票の日本語版を作成し、検者間信頼性および再現性を検討する臨床試験を行った。紹介論文投稿時にサジェスションのあった高齢者における検討の追加を行い、再投稿し、採択された

（Matsumoto, Shinohara, JMA J, 2025）。現在、もの忘れセンターで臨床使用しており、身体活動頻度の質問票で得られたTotal Physical Activity Scoreが神経心理や脳画像との相関について研究中である。

さらにこの質問紙を用いて、運動を日常生活動作（歯磨きなど）をCUE（合図、きっかけ）にして行うマイエブリサイズ®（国立長寿医療研究センターより商標登録）の運動頻度向上への効果を検討するワンアームの臨床試験を行い、良好な結果を得たため、論文としてまとめた（Tada, Shinohara, et al. J Alz Dis, 2025）。現在、ロコモフレイルセンターおよびもの忘れセンターにて各々の臨床研究の計画を立案中である。

D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

本研究は、以前の長寿医療研究開発費「糖尿病や加齢、APOE 遺伝子多型等の危険因子にも着目したアルツハイマー病(AD)の病態研究と治療標的の同定、次世代治療薬の開発」を引き継ぐ形でスタートした3年計画の2年目の研究である。

ヒト臨床データからも確認できた肥満による $A\beta$ の蓄積の抑制のメカニズムを探るため、動物モデルを用いて実験を行い興味深い結果を得つつある。肥満・糖尿病合併 AD マウスで初めて発現増加する遺伝子群の機能解析を進めるとともに、その中の一つの遺伝子発現が AD バイオマーカーとよく相関することを脳脊髄液で確認でき、論文が受理された。また家族性変異 APP の発現を時間空間的に制御可能な iAPP マウスの解析から、加齢依存的な $A\beta$ に対する反応性の違いについての興味深い結果を得ることができた。AD 病理の脳内の領域分布とカテプシンなどの分解酵素が相関することを見出し論文報告するとともに、APOE に着目した病態解明や治療法開発試みも進めることができています。そしてライフスタイル質問票および独自のマイエブリサイズの結果も良好でそれぞれ一つ目の論文が公表され、今後は当センターの特色である研究所と病院の連携を生かした独自性のあるコホートの立案も重要であると考えます。

全体的として順調に進んでいる。今後の研究成果が最終的な臨床へと還元され、アルツハイマー病の病態研究と治療標的の同定、次世代治療薬の開発を達成する成果をあげていきたい。

E. 健康危険情報

なし

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であっても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。

F. 研究発表

1. 論文発表

2025年度

- 1) Shoya Matsumoto, Tomomi Satoh, Mitsuru Shinohara, Reo Kawano, Keisuke Suzuki, Janina Krell-Roesch, Michio Ide, Hiroataka Watada, Masahiro Akishita, Hidenori Arai, Izumi Kondo, Yonas E. Geda, Naoyuki Sato
Development of a modified Japanese version of questionnaires to assess physical and

cognitively stimulating activities

JMA Journal. April 28, 2025 ;8(2):498-505.

- 2) Ricardo Aurélio Carvalho Sampaio, Yukiko Nishita, Chikako Tange, Shu Zhang, Mitsuru Shinohara, Mana Tateishi, Kanae Furuya, Sayaka Kubota, Priscila Yukari Sewo Sampaio, Naoyuki Sato, Hiroshi Shimokata, Hidenori Arai, Rei Otsuka
Interactive Associations of Age, Apolipoprotein E ε4 Gene, Physical Activity, and Physical Functioning on Processing Speed
J Am Med Dir Assoc. 2025 Nov;26(11):105489.
- 3) Hirobumi Tada, Mitsuru Shinohara, Asuka Teramoto, Shosuke Satake, Janina Krell-Roesch, Shoya Matsumoto, Minoru Yamada, Tomomi Satoh, Reo Kawano, Keisuke Suzuki, Izumi Kondo, Masahiro Akishita, Hidenori Arai, Yonas E. Geda, Hirotaka Watada, Naoyuki Sato*
MyEveryCise: A method for everyday exercise using “an activity of daily living” as a cue
J Alzheimers Dis .2025;108(3):1034–1039
- 4) Mitsuru Shinohara, Ghupurjan Gheni, Kaori Kawai, Maho Morishima, Shigeo Murayama, Yuko Saito, Guojun Bu, Naoyuki Sato.
Coordinated Regional Association of Cathepsins and Dipeptidyl Peptidases with N-truncated Abeta42, Abeta40, and Tau in Alzheimer’s Brain.
Acta Neuropathol Commun. 2025 Dec 31;14(1):31
- 5) Riki Maruyama, Akio Fukumori, Satoru Funamoto, Ken Okada, Shoshin Akamine, Kanta Yanagida, Mitsuru Shinohara, Naoyuki Sato, Masayasu Okochi, Takashi Kudo, Harald Steiner
γ -Secretase exosites as targets for substrate-selective lowering of Aβ generation
Structure. 2026 Feb 5;34(2):363-374.e4.

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

2025年度

- 1) 武倉アブドグブル、篠原充、鈴掛雅美、河合香里、渡邊淳、新堂晃大、富本秀和、長谷川成人、里直行
Tau-injected and BCAS treated 5xFAD マウスにおける慢性脳低灌流の Aβ やタウの蓄積に対する効果の解明
第 67 回日本老年医学会学術集会 2025 年 6 月 28 日 東京都
- 2) 篠原充、武信千咲子、齋藤剛、百田洋之、里直行
CCN1/Cyr61 は髄液 Aβ やリン酸化タウとよく相関する

第 44 回日本認知症学会学術集会 2025 年 11 月 21 日 新潟市

3) 篠原充、宮崎早月、河合香里、里直行

iAPP マウスを用いた加齢による $A\beta$ の影響の検討

第 44 回日本認知症学会学術集会 2025 年 11 月 21 日 新潟市

4) 河合香里、篠原充、武倉アブドグプル、里直行

肥満・糖尿病かつ AD で発現上昇する Lss の末梢組織での欠損は早期死亡を惹起する

第 44 回日本認知症学会学術集会 2025 年 11 月 22 日 新潟市

5) 武倉アブドグプル、篠原充、河合香里、里直行

PS19 ; ob/ob マウスにおける、肥満・糖尿病のタウ病理及び寿命に対する効果

第 44 回日本認知症学会学術集会 2025 年 11 月 22 日 新潟市

6) 里直行

危険因子の機序解明に基づくアルツハイマー病の新規治療薬の開発

日本薬学会第 146 年会 2026 年 3 月 27 日 大阪府吹田市

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

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。