

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 850 千円	
研究代表者 : 高雄 啓三	所属 : 研究推進機構 研究推進総合支援センター	職位 : 教授
研究題目 : モデルマウスを活用したアルツハイマー病治療方法の開発		

研究概要

現代の日本は高齢化社会と言われ、平成 27 年の段階で 65 歳以上人口は全国で全体の 26.8% を占めている。この比率は富山県ではさらに高く (30.6%)、非常に深刻な問題となっている。その一方で日本老年学会では高齢者の定義を 65 歳以上から 75 歳以上に引き上げる提言などをおこなっている。定義上の高齢者は減少するが、このことはつまり年寄り世代になっても健康で社会生活を送ることが求められているということでもある。高齢者の社会生活を困難する大きな要因の 1 つとして認知症があげられるが、高齢者における認知症のおよそ半分の原因となっているのがアルツハイマー病 (AD) である。この疾患の予防法、治療法を確立することは高齢者問題を抱える富山県にとって喫緊の課題であると言える。また富山県は医薬品産業が盛んであり全国的にも「くすりの富山」として知られている。AD の予防・治療法の開発により創薬シーズを産み出すことは地域産業の活性化にも結びつくと考えられる。

AD の病因については不明な点が多く、根本的な治療法は未だ存在していない。しかし、病理学的な特徴としていわゆる脳に老人斑ができること、すなわちアミロイド β ($A\beta$) 凝集体の蓄積がある。 $A\beta$ はその前駆タンパク質である APP ($A\beta$ protein precursor) が分解酵素 β -あるいは γ -セクレターゼによって切断されることによって生じる。家族性 AD ではこの APP 遺伝子の変異が報告されている。遺伝的に AD に罹患しやすい家系がいくつかあり、それらの家系で見られる変異は Swedish 変異、Iberian 変異、Arctic 変異として知られている。これらの変異をマウスの APP に導入した系統は、従来の変異 APP を過剰発現モデルと比べ、よりヒトの場合に近いモデルとなり得る。本研究では APP をヒト化し、さらにこれらの 3 つの変異を導入した第三世代 AD モデルマウスを用いて病態モデルの解析と治療法の探索を行う。

成果要約

第三世代 AD モデルマウスについてヘテロマウスの人工交配によりリターメートでのホモマウスとコントロールのための野生型マウスを得た。これらのマウスを用いて、若齢期および中高齢期での第三世代 AD モデルマウスの行動表現型の評価を行った。行動表現型の評価には知覚・感覚、運動機能、情動性などから記憶学習や注意能力など高次認知機能まで各種のテストが含まれる「網羅的行動テストバッテリー」を用いた。これらの解析により若齢から中高齢期にかけてこのマウスの行動の異常を示唆するデータが得られた (詳細については学术论文にて発表予定のためここでは省略する)。第三世代 AD モデルマウスは病状のモデルとしては前臨床期のモデルであり、行動表現型の報告は限られたものしかなかった。今回、若齢期および中高齢期での行動表現型が確認されたことは AD の早期治療を開発する上で有用であると考えられる。

研究成果
発表状況

【雑誌論文】

1. Ueno H, Fujii K, Suemitsu S, Murakami S, Kitamura N, Wani K, Aoki S, Okamoto M, Ishihara T, Takao K. Expression of aggrecan components in perineuronal nets in the mouse cerebral cortex. *IBRO Reports*, (in press)
2. Ueno H, Takao K, Suemitsu S, Murakami S, Kitamura N, Wani K, Okamoto M, Aoki S, Ishihara T. Age-dependent and region-specific alteration of parvalbumin neurons and perineuronal nets in the mouse cerebral cortex. *Neurochemistry International*, 112:59-70. (2018)
3. Yoshioka N, Miyata S, Tamada A, Watanabe Y, Kawasaki A, Kitagawa H, Takao K, Miyakawa T, Takeuchi K, Igarashi M. Abnormalities in perineuronal nets and behavior in mice lacking CSGalNAC1, a key enzyme in chondroitin sulfate synthesis. *Molecular Brain*, 10(1):47. (2017)
4. Umeda T, Kimura T, Yoshida K, Takao K, Fujita Y, Matsuyama S, Sakai A, Yamashita M, Yamashita Y, Ohnishi K, Suzuki M, Takuma H, Miyakawa T, Takashima A, Morita T, Mori H, Tomiyama T. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. *Acta Neuropathologica Communications*, 31;5(1):59. (2017)
5. Umemura M, Ogura T, Matsuzaki A, Nakano H, Takao K, Miyakawa T, Takahashi Y. Comprehensive Behavioral Analysis of Activating Transcription Factor 5-Deficient Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11:125. (2017)
6. Fujita Y, Masuda K, Bando M, Nakato R, Katou Y, Tanaka T, Nakayama M, Takao K, Miyakawa T, Tanaka T, Ago Y, Hashimoto H, Shirahige K, Yamashita T, Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior. *The Journal of Experimental Medicine*, 214(5):1431-1452. (2017)

【学会発表】

1. 上野浩司, 高雄啓三, 藤井一希, 末光俊介, 岡本基, 石原武士. マウス大脳皮質におけるアグリカン陽性ペリニューロナルネットの発現. 第95回日本生理学会大会, 2018年3月28-30日, サンポートホール高松, 高松市
2. 高雄 啓三. Behavioral physiological approach to the pathology and treatment of psychiatric disorder. 第8回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム The BRI International Symposium 2018, 2018年2月10-11日, 新潟大学, 新潟市
3. 高雄 啓三. 遺伝子改変マウスの行動解析を起点とした精神疾患研究. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017, 2017年12月6-9日, 神戸ポートアイランド, 神戸市
4. 北野翔平, 金子真也, 高雄啓三, 相澤康則. ノンコードゲノム領域の機能理解へのGenome Architectureの試み. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017, 2017年12月6-9日, 神戸ポートアイランド, 神戸市
5. 上野浩司, 高雄啓三, 末光俊介, 岡本基, 石原武士. マウス大脳皮質におけるパルブアルブミンニューロンと神経細胞周囲網の年齢に関連した変化. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017, 2017年12月6-9日, 神戸ポートアイランド, 神戸市
6. Hattori S, Shoji H, Takao K, Miyakawa T. Mouse behavioral phenotype database. Advances in Neuroinformatics, 2017年11月20-21日, 理化学研究所, 和光市
7. Borovac J, Luyben T, Takao K, Okamoto K. Bidirectional role of postsynaptic cAMP and cGMP in synaptic plasticity and memory. 47th Annual meeting of Society for Neuroscience, 2017年11月11-15日, Washington DC, U.S.A.
8. Tanaka T, Okuda K, Kobayashi S, Fukaya M, Takao K, Watanabe A, Murakami T, Hagiwara M, Komano-Inoue S, Manabe H, Yamaguchi M, Sakagami H, Miyakawa T, Mizuguchi M, Manabe T. CDKL5 controls postsynaptic localization of GluN2B-containing NMDA receptors in the hippocampus, and regulates seizure susceptibility, as well as emotional behaviors and memory. 47th Annual meeting of Society for Neuroscience, 2017年11月11-15日, Washington DC, U.S.A.
9. 高雄啓三 「こころ」の物質的基盤を探る行動生理学的アプローチ. 第9回光操作研究会, 2017年10月21-22日, 東北大学, 仙台市
10. 吉田知之, 山形敦史, 田端彩子, 和泉宏謙, 城島知子, 金主賢, 深田優子, 深田正紀, 高雄

	<p>啓三, 森 寿, 深井周也. シブナスオーガナイザー遺伝子点変異導入マウスを用いた神経発達障害発症機構の解明. 第 39 回日本生物学的精神医学会, 第 47 回日本神経精神薬理学会, 2017 年 9 月 28-30 日 札幌コンベンションセンター, 札幌市</p> <p>11. 上田 (石原) 奈津実, 深澤有吾, 鈴木悠大, 増田啓吾, <u>高雄啓三</u>, 宮川 剛, 尾藤晴彦, 木下 専. 空間弁別に必要なセプチン依存的シナプス制御. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20-33 日, 幕張メッセ, 千葉</p> <p>12. 田中輝幸, 奥田耕助, 小林静香, 村上拓冬, 深谷昌弘, <u>高雄啓三</u>, 渡邊 紀, 萩原 舞, 阪上洋行, 水口 雅, 宮川 剛, 真鍋俊也. West 症候群・Rett 症候群の原因遺伝子 CDKL5 の相互作用蛋白探索と loss-of -function 解析による統合的機能解明. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20-33 日, 幕張メッセ, 千葉.</p> <p>13. 梅村真理子, 小倉多恵, 金子泰之, 中野春男, 高橋 滋, <u>高雄啓三</u>, 宮川 剛, 高橋勇二. 転写因子 ATF5 の欠損は行動異常を引き起こす. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20-33 日, 幕張メッセ, 千葉</p> <p>14. 中尾章人, <u>高雄啓三</u>, 大平耕司, 宮崎直幸, 村田和義, 宮川 剛. 統合失調症モデル Schnurri-2 ノックアウトマウスの歯状回顆粒細胞における三次元電子顕微鏡解析. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20-33 日, 幕張メッセ, 千葉</p> <p>15. 陳 以珊, 山本友美, 周 麗, 夏目里恵, 今野幸太郎, 上杉志成, 渡辺雅彦, <u>高雄啓三</u>, 宮川 剛, 崎村健司, 久保義弘. オープン代謝型受容体 Prrt 3 の大脳特異的ノックアウトマウスの行動解析、およびそのリガンド同定に向けた小分子ライブラリーのスクリーニング. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20-33 日, 幕張メッセ, 千葉</p> <p>16. 河合喬文, <u>高雄啓三</u>, 崎村健司, 宮川 剛, 岡村康司. ミクログリアに発現する電位依存性プロトンチャネルの脳内における発現差異とその機能. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 20-33 日, 幕張メッセ, 千葉</p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p style="text-align: center;">区 分</p> <p>【物品費】</p> <p>冷却遠心機</p> <p>アイキューブ クールストック</p> <p>特注固型飼料</p> <p>【旅費】</p> <p>なし</p> <p>【謝金】</p> <p>なし</p> <p>【その他】</p> <p>なし</p> <p style="text-align: center;">合計</p>	<p style="text-align: center;">執行額 (円)</p> <p style="text-align: right;">492,631 円</p> <p style="text-align: right;">34,344 円</p> <p style="text-align: right;">323,025 円</p> <p style="text-align: right;">0 円</p> <p style="text-align: right;">0 円</p> <p style="text-align: right;">0 円</p> <p style="text-align: right;">850,000 円</p>	<p style="text-align: center;">備 考</p>