

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2022 年 4 月 30 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 医学部附属病院

職 名 特定助教

氏 名 安田 謙

助 成 の 種 類	令和 3年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	アルツハイマー病におけるオリゴデンドロサイトとその前駆細胞の関与解明			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	なし			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 京都大学医学部附属病院・講師・眞木崇州			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 教育振興財団の助成金を用いて行った研究成果を用いて、現在も引き続き研究を行っており、その結果が出次第論文として発表する予定である。			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品費	986,707円	
		図書費	12,573円	
動物飼育管理費		720円		
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 科研費は当たり外れが大きく、優秀な研究者でも時として不採択になることがあります。そのような失意の中でも研究を継続させて頂いたのは振興財団の助成金のおかげです。引き続き大型予算を獲得できるように研究を続けていこうと思いましたが、今後ともよろしくお願ひいたします。			

成果の概要／安田謙

【研究内容】

認知症の原因の約7割を占めるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は、日本国内だけでも600万人以上の患者がいるとされ克服すべき全人的な課題である。ADの病因タンパク質の一つであるアミロイドβ (以下Aβ) が神経細胞に障害をもたらす、認知症を発症させると考えられている。しかし、神経細胞だけをターゲットとした治療法の開発は停滞しており、現在のところ、疾患修飾薬は存在しない。従来、ADの研究において、神経細胞 (ニューロン) に重点が置かれることが多かったが、グリア細胞が病態に関わっていることが明らかになってきている。近年のトランスクリプトーム解析を用いたヒトAD患者の剖検脳の研究において、*LINGO1* などのミエリン形成に関わる遺伝子群が脳内の多数の細胞で変化していることが示された (Mathys et al. Nature 2019)。さらに、AD発症の強力なリスク因子である *APOE* や *TREM2* が、神経細胞ではなくグリア細胞で強く発現していることも報告された。以上のことから、ADの病態においてグリア細胞も脚光を浴びるようになってきている。

我々は、これまでグリア細胞の中でもオリゴデンドロサイト (OLG) とその前駆細胞 (OPC) に注目して研究を行ってきた (Yasuda et al. Brain Res 2019, Kishida, Yasuda et al. J Am Heart Assoc 2019)。OPCはミエリンを産生するOLGの前駆細胞としての役割だけではなく、血管・ミクログリア・神経細胞などとも相互連携があることが明らかになってきている。

【研究成果】

アルツハイマー病におけるOPC/OLGの役割を解明するために、ADモデルマウスの脳組織からOPC/OLGを単離し、網羅的な遺伝子解析 (シングルセルRNA-seq解析) データから数理解析を行い標的因子の同定を行うことにより、治療法開発の基盤確立を目指したいと考えた。そのためには、今年度中に、生体マウスの脳組織から特定の細胞の分散及び細胞の単離に関する実験を確立することとした。

当研究室では、OPC/OLGのレポーターマウスとして *PDGFRα-Cre/ERT-ROSA26-GFP* と *Plp1-Cre/ERT2-ROSA26-GFP* をそれぞれ所有しており、タモキシフェンを投与することでCre依存的にGFPを発現することができる。レポーターマウスから脳を取り出した後、Miltenyi社のdissociatorにより約300万個の生細胞を分散することに成功した。その後、セルソーターでGFP陽性細胞をsortingし生細胞として単離することができた。さらに代替案として単一核 (single nucleus) RNA-seq解析も行えるように、生体マウス脳組織からの核の抽出を行う実験系も確立することができた。上記で確立した脳分散の手法を用いて、他のレポーターマウスから細胞を単離し10x Genomics社のGene expression kitからシングルセルRNA-seq解析を行い、現在次世代シーケンサーで解析中である。得られたデータを数理解析することで、疾患関連のsubclusterからハブ遺伝子を同定する。