

## 研究・事業名

**アルツハイマー病(AD)の発症機構の解明**

## 研究・事業実施期間

**令和4年4月1日～令和5年3月31日**

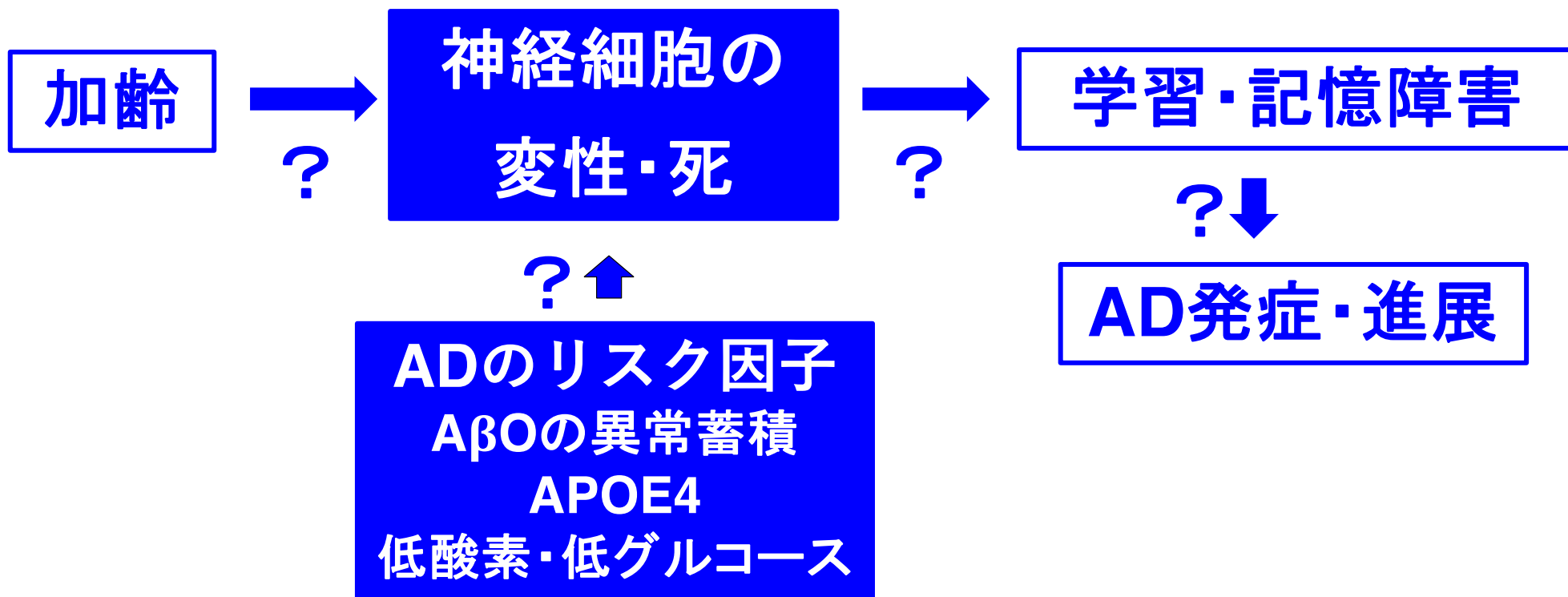
## 交付決定額

**2,500,000円**

**(企業・法人名)神戸大学大学院医学研究科 病態シグナル学分野  
大学院生・小牧 遼平**

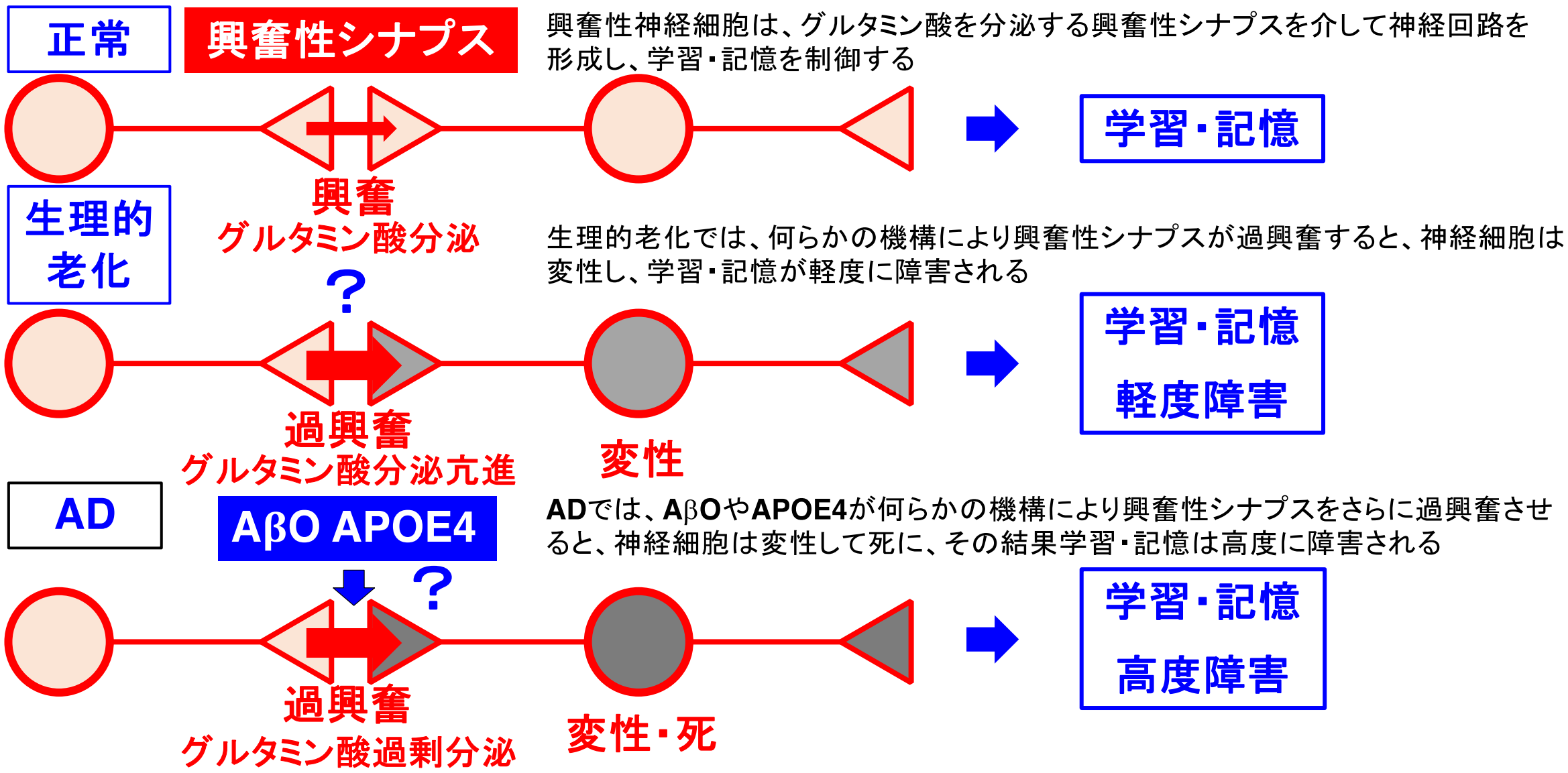
# 1. 研究・事業の概要(イメージ図)

アルツハイマー型認知症(AD)では、加齢に伴って神経細胞が変性して死に、その結果学習・記憶が障害されて発症する。そのリスク因子としてアミロイドβオリゴマー(AβO)やAPOE4、低酸素・低グルコースが知られているが、その作用機構は不明である。本研究・事業では、ADの発症と進展における神経細胞の変性・死の機構を解明し、超早期診断法と根治療法の開発を試みる。



## 2. 研究・事業の内容

# 興奮性神経細胞による神経回路と学習・記憶とその障害



## 2. 研究・事業の内容

# 神経細胞の変性・死に対する防御機構

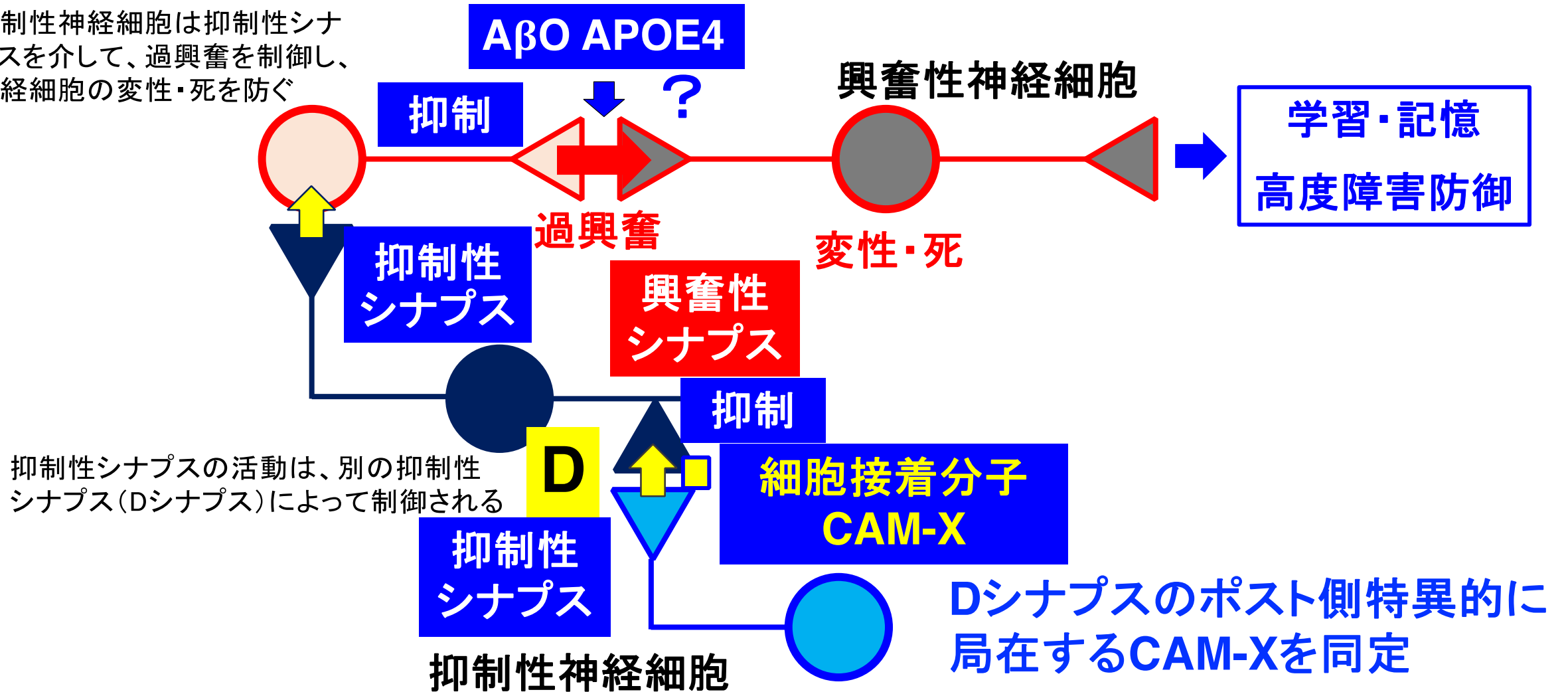
## 1. 抑制性神経細胞による防御機構

この作用機構は明らかになっていない

## 2. 研究・事業の内容

# 抑制性神経細胞による防御機構

抑制性神経細胞は抑制性シナプスを介して、過興奮を制御し、神経細胞の変性・死を防ぐ



抑制性シナプスの活動は、別の抑制性シナプス(Dシナプス)によって制御される

Dシナプスのポスト側特異的に局在するCAM-Xを同定

## 2. 研究・事業の内容

### CAM-X遺伝子欠損マウスの加齢依存的な神経細胞の変性・死

**CAM-X欠損**

↓ 脱抑制

Dシナプスの  
活動亢進



興奮性  
シナプスの  
活動亢進



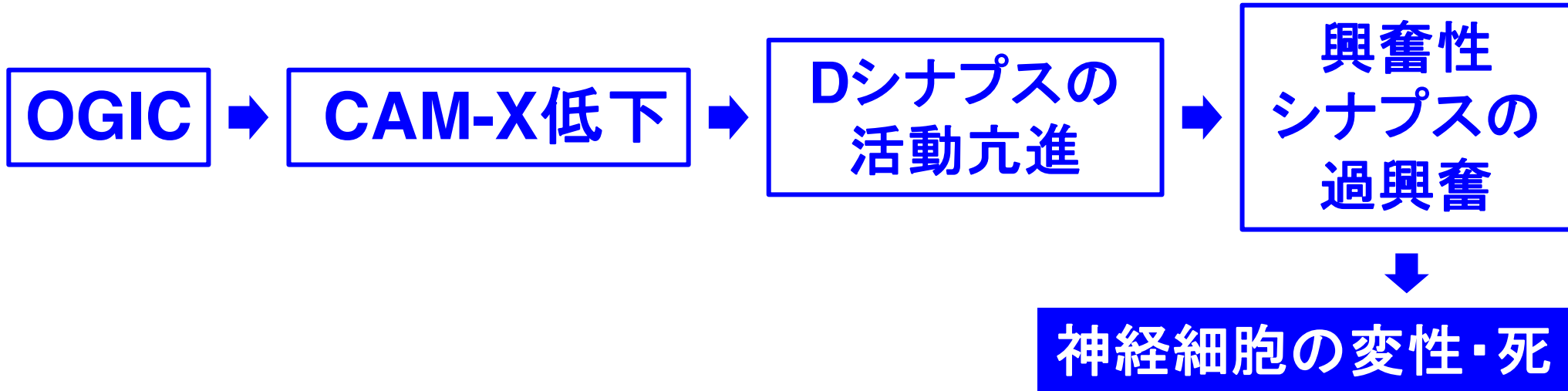
**神経細胞の変性・死**

**目的1: AD発症での神経細胞の変性・死の機構の解明**

## 2. 研究・事業の内容

### 新しい低酸素・低グルコース培養法OGICの開発 (**O**xygen **G**lucose **I**nsufficiency **C**ondition)

	神経細胞の変性・死
OGD ( <b>O</b> xxygen- <b>G</b> lucose <b>D</b> eprivation)	解析不可
<b>OGIC</b>	解析可能



目的2: OGICによる神経細胞の変性・死の機構の解明

## 2. 研究・事業の内容

### 野生型マウスとCAM-X遺伝子欠損マウスを使用

海馬神経細胞単独培養系

海馬神経細胞-アストロサイト  
二者共培養系



OGIC

+

A $\beta$ O

APOE4

マウス



低酸素条件下飼育

+

A $\beta$ O

APOE4



## 2. 研究・事業の内容

**1. CAM-Xを介した神経細胞の変性・死の機構の解明**

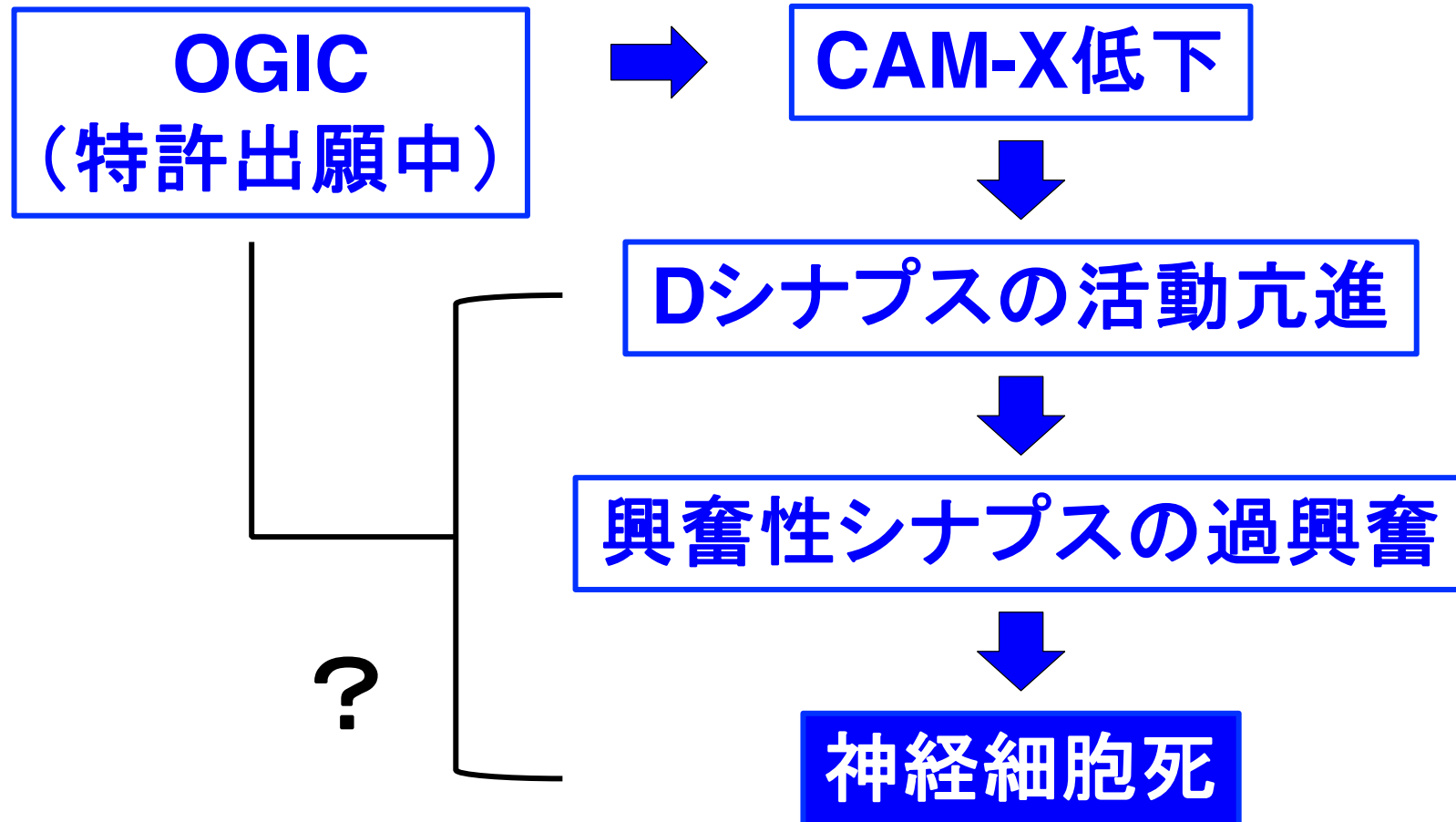
**2. OGICの開発**

すべて世界ではじめて



### 3. 目標達成状況

## 2. 低酸素・低グルコース培養法OGICを用いた神経細胞の変性と死の機構の解明



CAM-Xによって制御されるOGICによる神経細胞死カスケード機構

### 3. 目標達成状況

#### 3. OGICで生じる神経細胞の変性と死の過程が*in vivo*でも生じているかの検証

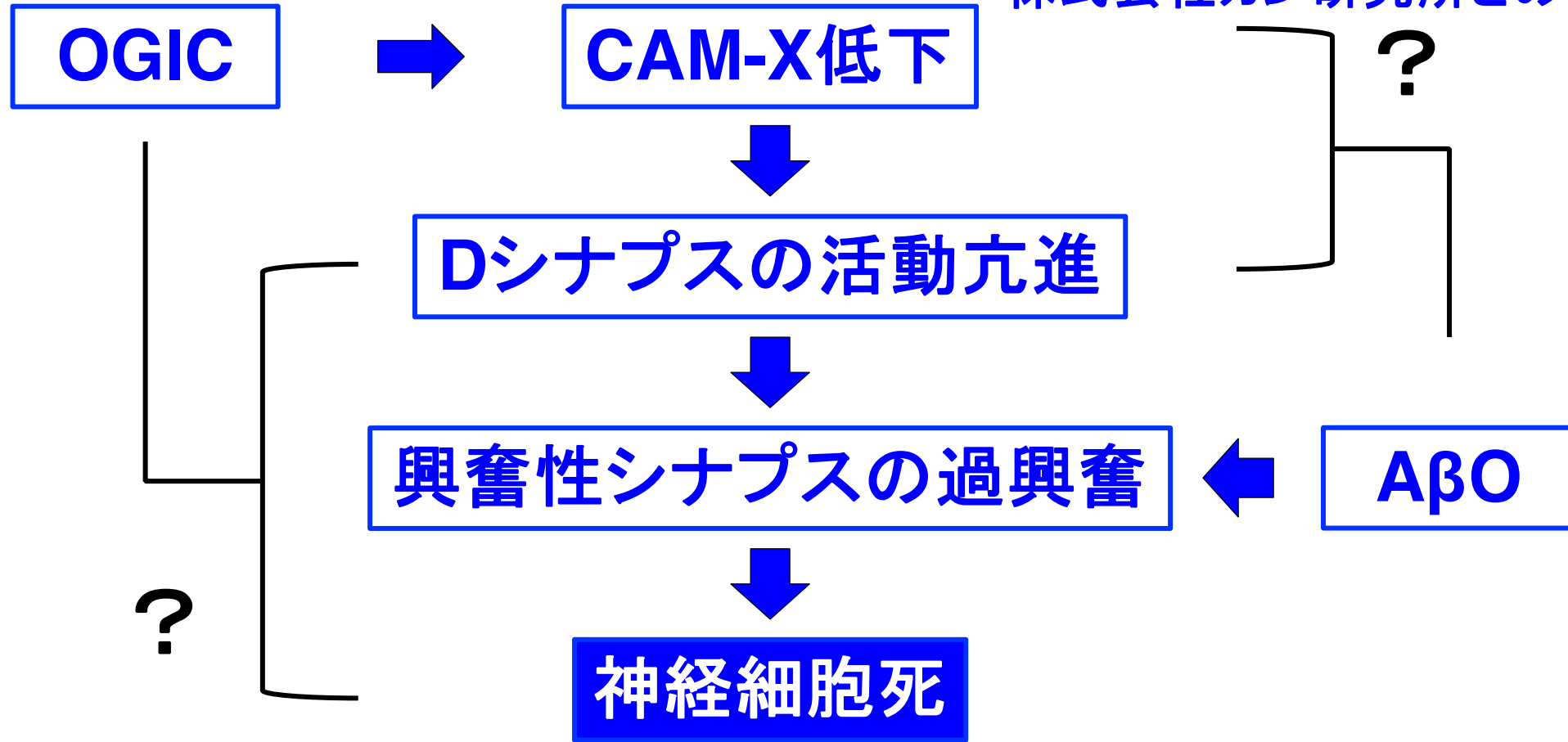
- 野生型マウス(8週齢)を低酸素条件(1日6時間6%酸素、5日間)で飼育
  - 神経細胞の変性・死なし
  - CAM-Xの変化なし

実験条件を再検討中

### 3. 目標達成状況

## 4. ADでの神経細胞変性・死の機構の解明

株式会社カン研究所との共同研究



AβOとOGICによる神経細胞死カスケード機構におけるCAM-Xの役割の解明

## 4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

1. **ADの超早期診断法と根治療法の開発**
2. **てんかんや統合失調症など他の神経・精神疾患の発症・進展機構の解明に応用**
3. **株式会社カン研究所・エーザイ株式会社の発展**

## 5. 今後の展開

# ADの発症と進展機構の解明

神経細胞単独培養系  
神経細胞-アストロサイト二者共培養系  
神経細胞-アストロサイト-ミクログリア三者共培養系

↑  
OGIC  
+  
AβO  
APOE4

OGIC  
AβO  
APOE4



異常タウ



神経細胞の  
変性・死

