

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 認知症研究開発事業  
(英語) Research and Development Grants for Dementia

研究開発課題名： (日本語) Gene Ontology に基づいたマイクロアレイ解析による認知症進行または抑制機構の解明  
(英語) Gene Ontology-based microarray analyses of the mechanisms with which dementia progresses or regresses

研究開発担当者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 室長 柳下 聡介  
所属 役職 氏名： (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, Section Chief  
Sosuke Yagishita

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) Gene Ontology に基づいた網羅的遺伝子発現解析  
開発課題名： (英語) Gene Ontology-based microarray analyses

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 准教授 平澤明, 講師 武井義則  
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Associate Professor Akira Hirasawa  
Assistant Professor Yoshinori Takei

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

#### 和文

本研究は、平澤明准教授、武井義則講師（京都大学 大学院薬学系研究科）のグループと共同で実施したものである。睡眠時無呼吸症候群の実験モデルである間欠的低酸素負荷が、新たなアルツハイマー病の研究モデルとなり得ることを提示した。

認知症の代表的な疾患であるアルツハイマー病は、加齢を危険因子の一つとする疾患である。しかし、加齢とアルツハイマー病との関係性の詳細は、適切なモデルが少なく、解明は進んでおらず、その研究に供することのできるモデルの樹立が求められていた。

我々は、睡眠時無呼吸症候群のモデルである間欠的低酸素負荷(Intermittent hypoxia treatment; IHT)に着目した。睡眠時無呼吸症候群に着目したのは、この疾患が記憶障害を惹起し、認知症の発症とよく相関することが、長年、臨床研究によって指摘されてきたからである。まず、我々は、IHTを施した海馬の網羅的遺伝子解析を行い、その結果をもとに、Gene Ontology に着目した解析を行った。その結果、IHT と加齢との間で、共通の GO が変動することを見出した。また、これらの GO が変動しているモデルを、これまでに他の研究で報告されているモデルの中から、複数見出した。例えば、カニン酸投与モデル、Dicer 欠損モデル、慢性的グルタミン酸過剰モデルが挙げられた。

次に、微小管結合タンパク質の一つ、タウに着目した解析を実施した。アルツハイマー病脳においては、神経原線維変化という、過剰なリン酸化を受けたタウの蓄積が観察されるからである。IHT モデルにおいてタウに関して解析したところ、タウのリン酸化が亢進していることを明らかにした。その際、少なくとも、mTOR シグナリング経路に存する p70 S6 キナーゼの活性化が認められ、この経路が関与している可能性が示唆された。実際、上記で言及した Dicer 欠損モデルにおいてタウのリン酸化亢進が報告されており(Hebert et al., 2010)、網羅的遺伝子発現解析の結果が妥当であることを示している。

このように、我々は、IHT が加齢と共通した遺伝子発現変化を起こし、その結果の一つとして、タウのリン酸化を亢進することを明らかにした。タウのリン酸化亢進が、認知症の危険因子であるかどうかは不明であり、今後の議論を待つ必要がある。しかし、IHT によって、少なくとも、神経原線維変化が形成されてもおかしくはない環境を作り出すことができた、と論じることには、左程の論理的な飛躍はなかり。先行研究では、IHT がアミロイドβタンパク質 (Aβ) のうち Aβ42 という分子種の産生を亢進させる可能性が示唆されている (Shiota et al., 2013)。これらのことから、IHT は新たなアルツハイマー病研究モデルとして妥当であると考えられる。

#### 英文

Alzheimer disease (AD) is a common type of dementia, and the major risk factor of AD is aging. Lack of suitable models has complicated studying the relationship between aging and AD, and development of novel models has been deeply desired. In this report, we propose that intermittent hypoxia treatment (IHT) can be a novel model.

We focused on IHT, which is an experimental model for sleep-disordered breathing. Accumulated clinical studies have elucidated that sleep-disordered breathing produces cognitive impairments, and is possibly

associated with AD. We exposed mice to IHT protocols followed by analyses of their hippocampal samples. At first, we performed gene ontology (GO)-based microarray analysis to elucidate effects of IHT on hippocampal functioning, which were compared with the effects of various previously-reported experimental conditions on that. Our microarray analyses revealed that IHT and aging shared alterations in some common GO, which were also observed with kainic acid treatment, Dicer ablation, or moderate glutamate excess.

Next we performed in vivo analyses, and focused on a microtubule-associated protein tau since accumulation of hyperphosphorylated tau is a characteristic of AD. We revealed that IHT significantly increased phosphorylated tau. In parallel, IHT increased phosphorylated p70 S6 kinase, indicating involvement of the mammalian target of rapamycin signaling pathway. In fact, a previous study has reported that Dicer ablation leads to tau phosphorylation (Hebert et al., 2011). These observations ensured the validity of our whole gene expression pattern analyses.

In summary, we found that IHT causes alterations in gene expression pattern common to aging, resulting in an increase in phosphorylated tau. It is a disputable question whether an increase in tau phosphorylation is a risk factor of dementia, but we could say that IHT might produce a situation in which neurofibrillary tangles could be generated. A previous study has also reported that IHT causes an increase in A $\beta$ 42 production. These facts suggest that IHT can be a novel model for AD research.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T. Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging, *Mol. Brain*, 2017, 10, 2.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 内在性リン酸化タウ増加モデルのマイクロアレイ解析, ポスター, 柳下聡介, 鈴木星也, 吉川圭介, 飯田桂子, 平田理子, 鈴木正彦, 高島明彦, 丸山敬, 平澤明, 淡路健雄, 第 35 回日本認知症学会, 2016/12/02, 国内

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- (4) 特許出願