

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

2023年 9月 26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・研究科 医学研究科 臨床神経学

職 名・学 年 特定助教

氏 名 木村 公俊

助成の種類	令和5年度・在外研究助成		
研究課題名	アルツハイマー病におけるTim3によるミクログリアの制御		
受入機関	Department of Neurology Brigham and Women's Hospital (BWH) and Harvard Medical School (HMS)		
渡航期間	2023年 8月 8日 ～ 2023年 9月 3日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )		
会計報告	交付を受けた助成金額	459,000 円	
	使用した助成金額	459,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額 (円)
		滞在・交通費	432,000
		旅券交付手数料	16,000
		ESTA申請料	3,000
通信費	8,000		
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。) 本助成のおかげで、費用に関して心配することなく研究に集中することができ、とても有意義な在外研究生生活を送ることができました。心より感謝申し上げます。		

## 成果の概要

医学研究科 臨床神経学  
特定助教  
木村 公俊

研究課題名：アルツハイマー病における Tim3 によるミクログリアの制御

受入研究機関：Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

近年、アルツハイマー病等の中枢神経のいわゆる変性病態において、ミクログリアの重要性が明らかとなっている。アルツハイマー病モデルマウスの脳内においては、MGnD (microglial-neurodegenerative phenotype) と呼ばれる特徴的な形質をもつミクログリア集団が報告されている。しかし、MGnD への形質変化に参与する制御機構はまだ十分には解明されていない。

これまでに本助成対象者は、2019年10月から2023年1月にかけて、今回の受入研究室において、アルツハイマー病モデルにおけるミクログリアの研究に携わった。そこで、免疫チェックポイントの一つである *Havcr2* (タンパク質 Tim3 をコード) が、脳内ではミクログリアで特異的に高発現していることを見出した。そこで、ミクログリア特異的 *Havcr2* 欠損マウスを作出・解析したところ、*Havcr2* 欠損ミクログリアは、MGnD に近似した遺伝子発現プロファイルを示した。また、*Havcr2* 欠損ミクログリアは、貪食能が亢進しており、*Havcr2* はミクログリアの恒常性維持に寄与していると考えられた。

次に、アルツハイマー病モデルである 5XFAD マウスを使用し、ミクログリア特異的に *Havcr2* を欠損により、脳内に沈着するアミロイドβ量が減少することを見出した。上記の貪食能亢進の結果とあわせて、*Havcr2* 欠損ミクログリアが、脳内でアミロイドβの除去を促進していることが示唆された。また、マウスの認知記憶テストを行ったところ、5XFAD マウスはコントロールと比較してスコアが低い一方で、*Havcr2* 欠損マウスと *Havcr2* 欠損・5XFAD マウスの間には認知機能の変化を認めなかった。これらの結果は、*Havcr2* 欠損により性質の変化したミクログリアが、アルツハイマー病態を改善させることを示唆している。次に、こうした機能制御の背景にある、*Havcr2* の作用機序を探索した。結果、Tim3 が Smad2 に結合し、pSmad2 への変化を促進している可能性が示唆された。Smad2 が主に関わる TGFβ 経路はミクログリアの恒常性に重要であることが知られており、上記の Tim3 欠損ミクログリアの形質と合致する結果であった。

今回の在外研究においては、上記の研究をさらに進めた。主なものとして、5XFAD マウスを用いて、Tim3 を標的としたアルツハイマー病態の治療実験を行った。また、ミクログリア特異的 *Havcr2* 欠損 5XFAD マウスの脳切片において、アミロイドβや細胞特性に注目した組織染色を行い、解析を行った。また、Tim3 と Smad2 の分子相互作用を詳細に検討するために、Smad2 の変異コンストラクトを作成し、それぞれ Tim3 との結合パターンを確認した。また、Tim3 が pSmad2 の形成を促進する知見を得ているが、この pSmad2 は転写因子として機能するため、核内・核外分画での発現を検討した。さらに、ミクログリア特異的 *Havcr2* 欠損 5XFAD マウスについて、scRNAseq、snRNAseq の詳細な解析について、bioinformatician と密に連携し、解析を進めた。これらの結果については現時点では公表を控えているが、有意義なデータを得ている。帰国後も、今回の受入れ研究機関と定期的なミーティングを含めて密に連携し、本研究プロジェクトを進めていく予定としている。