

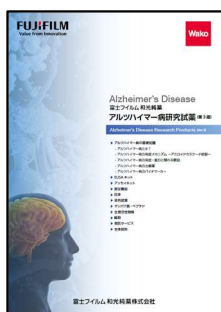
iCell® Products を用いたタウオパチー論文リストのご紹介

FUJIFILM Cellular Dynamics Inc. が製造する創薬支援用ヒト iPSC 由来分化細胞である iCell® Products を使用したタウオパチーに関連する文献 8 報のご紹介です。概要文右側の QR コードからご希望の文献へアクセス頂けます。

- iCell® Products 各細胞の詳しい細胞性状については右側の QR コードから弊社 Web ページにてご参照いただけます。



【富士フイルム和光純薬のアルツハイマー病研究試薬】



弊社では高性能な抗アミロイド β 抗体やそれを利用した ELISA キットをはじめ、Aβ オリゴマー、Tau タンパク質、りん酸化 Tau タンパク質などアルツハイマー病における重要な因子を検出・測定可能な試薬をラインアップしております。

右 QR コードから弊社特設ページにアクセス可能な他、アルツハイマー病研究の関連製品を一覧可能なアルツハイマー病研究試薬カタログの無料ダウンロードも可能です。



<p>iCell® GABA 作動性 神経細胞</p>	<p>Physiological Aβ Concentrations Produce a More Biomimetic Representation of the Alzheimer's Disease Phenotype in iPSC Derived Human Neurons</p> <p>(ACS Chemical Neuroscience, 2018 年 5 月)</p>	<p>本文献では、iCell® GABA 作動性神経細胞に対し、アミロイド β (Aβ) の高用量急性処置および低用量慢性処置の細胞への影響を検証しています。播種後 30 日目の iCell® GABA 作動性神経細胞に対してヒト組織で報告のある濃度の Aβ, 10 nM の急性および慢性処置に加え、高用量の Aβ, 5 μM を処置しました。その結果、5 μM 急性処置時にのみ処置後 48 時間で有意な細胞死を示し、静止膜電位の低下、内向きナトリウム電流と外向きカリウム電流の減少、更にタウ発現の増加傾向等が観察されました。一方で、10 nM 慢性処置時において自発活動電位頻度が有意に阻害されることが観察されました。以上の結果から、非生理的濃度の Aβ, 5 μM の急性処置は細胞の生存率、電気生理活性、そしてタウ凝集という点で実際のアルツハイマー病 (AD) 表現型を適切に再現していないことが示唆され、生理的濃度の Aβ, 10 nM の慢性処置は初期の AD 表現型と考えられる神経細胞の軽度の機能障害を再現する可能性が示唆されました。</p>	
<p>iCell® グルタミン酸 作動性神経細胞</p>	<p>A human induced pluripotent stem cell-derived cortical neuron human-on-a-chip system to study Aβ42 and tau-induced pathophysiological effects on long-term potentiation</p> <p>(Alzheimer's Dement, 2020 年 5 月)</p>	<p>本文献では、iCell® グルタミン酸作動性神経細胞にアミロイド β42 (Aβ42)、タウオリゴマー、そして APP またはタウ遺伝子改変マウス由来脳抽出物 (APP-be または tau-be) を処置した際の細胞形態および電気生理学的影響を検証しています。いずれの試料においても、処置 3、4 日後には iCell® グルタミン酸作動性神経細胞の神経突起数および軸索長の減少が確認されました。また、パッチクランプおよび MEA アッセイによる電気生理活性評価では、Aβ もしくはタウオリゴマー処置誘導性の内向き電流、脱分極時の活動電位強度、自発発火率およびピーク振幅の減少、そして高周波刺激誘導性電気生理活性の長期増強 (LTP) の消失が観察され、APP-be もしくは Tau-be 処置においても、同様の結果が確認されました。以上の結果から、本実験モデルは in vitro において Aβ やタウ誘導性の神経障害を評価可能で、特に各凝集タンパク質の LTP への作用の検討によって AD の記憶障害に関する研究が可能です。</p>	
<p>iCell® GABA 作動性 神経細胞</p>	<p>Biotin rescues mitochondrial dysfunction and neurotoxicity in a tauopathy model</p> <p>(Proc Natl Acad Sci USA, 2020 年 12 月)</p>	<p>本文献では、ショウジョウバエモデル、ヒト iPSC モデル、アルツハイマー病患者由来脳組織を用いてタウオパチーの新たな治療法を探索検証しています。TDP-17 関連変異型タウであるタウ R406W 発現ショウジョウバエを用いて遺伝学的スクリーニングを行った結果、ピオチンの代謝経路上の酵素であるピオチナーゼのノックダウンがタウ R406W 誘導神経毒性を増強することが示唆されました。実際に、ピオチナーゼおよびピオチン依存的なショウジョウバエの運動障害、カスパーゼ活性化、液胞形成、そして酸化ストレス増強が示され、ピオチン欠乏時にはミトコンドリアの形態および活性酸素上昇といった機能障害も観察されました。また、ピオチン枯渇条件下 iCell® GABA 作動性神経細胞でもミトコンドリア形態および機能の異常、神経突起長の退縮およびカスパーゼ活性化ニューロンの増加が示されました。また、ヒトアルツハイマー病前頭皮質においてもカルボキシラーゼのピオチン化が低下していることが観察されました。以上の結果から、新しいタウオパチー治療法の実験肢としてピオチン経路が示唆されました。</p>	

<p>iCell® グルタミン酸 作動性神経細胞</p>	<p>Increased G3BP2- Tau interaction in taupathies is a natural defense against Tau aggregation (<i>Neuron</i>, 2023年9月)</p>	<p>本文献では、凝集タウに対する防御機構として、ストレス顆粒の主要構成要素であるG3BP2の寄与を検証しています。共免疫沈降法と質量分析によりタウとの相互作用候補として検出された6種の細胞質リボ核タンパク質(RNP)のうち、G3BP2はアルツハイマー病(AD)患者由来脳内で最もタウと相互作用することが示されました。さらに、G3BP2は可溶性タウに相互作用し、タウ凝集体に作用しないことが示唆されました。次に、siRNAによるG3BP2抑制下P301Sタウ発現iCell®グルタミン酸作動性神経細胞に対してP301SタウPFFを処置したところ、G3BP2抑制依存的に凝集タウタンパク質が有意に増加しました。さらに、G3BP2のタウタンパク質に対する影響性を検証したところ、G3BP2濃度依存的なタウ凝集阻害が示され、G3BP2はタウタンパク質の凝集しやすいモチーフである微小管結合領域(MTBR)に位置するR2およびR3領域に結合することで凝集を阻害することが示されました。以上の結果から、G3BP2はタウタンパク質凝集を阻害することが示され、従来タンパク質凝集に関与することが知られてきたRNA結合タンパク質における新しい機能の一面を明らかにしました。</p>	
<p>iCell® グルタミン酸 作動性 神経細胞 iCell® GABA 作動性 神経細胞</p>	<p>Neuronal MAPT expression is mediated by long- range interactions with cis-regulatory elements (<i>The American Journal of Human Genetics</i>, 2024年2月)</p>	<p>本文献では、タウをコードするMAPT遺伝子の調節機構を標的としたタウ減少法のために、MAPT発現に重要なシス調節エレメント(CRE)の包括的な同定と評価を検証しています。背外側前頭全皮質(DLPFC)由来組織、NPC由来分化神経細胞、iCell®グルタミン酸作動性神経細胞およびiCell®GABA作動性神経細胞等に対し、各細胞内のMAPT遺伝子発現と候補CRE(cCRE)を特定したところ、全97個のcCREが特定されました。次に、iCell®グルタミン酸作動性神経細胞とKOLF2.1J-hNGN2興奮性神経細胞を用いて、特定されたcCRE97個のうち39個をエンハンサー誘導に適した領域としてルシフェラーゼレポートアッセイを実施しました。その結果、11の領域でルシフェラーゼレポートの活性が有意に増加することが示されました。さらに、候補中の-652,338bp、-464,677bp、-461,949bp、-44,905bp、48,416bpMAPTの転写開始地点から離れた領域阻害により、MAPT発現が減少することが示され、これらの領域がMAPTにおけるエンハンサーとして機能している可能性が示唆されました。以上の結果は、MAPTの転写因子とシス調節剤スクリーニングや、MAPT発現に重要な調節領域に関する研究の基盤として有用です。</p>	
<p>iCell® グルタミン酸 作動性神経細胞</p>	<p>Validation of a functional human AD model with four AD therapeutics utilizing patterned ipsc-derived cortical neurons integrated with microelectrode arrays (<i>scientific reports</i>, 2024年10月)</p>	<p>本文献は、ヒト初代アストロサイト共培養下iCell®もしくは著者作製のグルタミン酸作動性神経細胞の電気生理活性および長期増強(LTP)に対するアミロイドβ(Aβ)オリゴマーの影響と4種類のAD治療薬の有効性を検証しています。パッチクランプおよびMEAアッセイにより、iPS由来皮質ニューロンはAβ誘発のナトリウムイオン(Na)電流、活動電位強度、自発発火頻度、自発発火強度、およびLTPの消失が示されました。一方で、ドネペジル、メマンチン、サラチニブもしくはロリプラムをAβと共にそれぞれ併用処置したところ、いずれの薬剤処置時においてもAβ誘導性電気生理活性機能障害の回復が観察されました。以上の結果から、パッチクランプおよびMEAアッセイを用いたAD治療候補の有効性試験は、in vitroにおけるアミロイド病理の薬効評価に有用です。</p>	
<p>iCell® アストロサイト</p>	<p>Cell-specific mitochondrial response in progressive supranuclear palsy (<i>Mitochondrion</i>, 2025年9月)</p>	<p>本文献では、進行性核上性麻痺(PSP)患者における神経細胞およびアストロサイトのミトコンドリア異常、遺伝子発現、およびタウタンパク質凝集を評価し、PSPにおけるアストロサイトの表現型について検証しています。初めに、PSP患者由来の神経細胞およびアストロサイトをミトコンドリアマーカー(VDAC1、NDUF8、そしてCOXIV)で免疫染色したところ、PSP患者においてタウ病理に依存してミトコンドリアマーカータンパク質発現が変化していることが示されました。さらにPSP患者脳サンプルにおいて、snRNA-seqを用い各脳内細胞種でトランスクリプトーム解析を行ったところ、アストロサイト等のグリア細胞ではミトコンドリア遺伝子群の発現が上昇しているのに対し、神経細胞ではミトコンドリア遺伝子群の発現が低下することが示されました。次に、iCell®アストロサイトに対してPSP患者由来脳ホモジネートを処置したところ、脳ホモジネート中の総タンパク質量依存的にMito trackerによる輝度およびGFAPが増加することが示されました。さらに、PSP患者死後脳由来アストロサイトを培養し、AT8発現とミトコンドリア質量を評価したところ、両者に強い正の相関があることが示されました。以上の結果から、PSP患者におけるアストロサイトはミトコンドリアマーカータンパク質発現の変化を特徴とした、ミトコンドリア質量の増加が示されました。</p>	
<p>iCell® アストロサイト</p>	<p>4R-tau seeding activity reveals molecular subtypes in progressive supranuclear palsy (<i>Nature Communications</i>, 2025年12月)</p>	<p>本文献では、タウの高分子量(HMW)凝集体と低分子量(LMW)凝集体は、進行性核上性麻痺(PSP)患者の脳において存在量と生物学的活性が異なる事を検証しています。21人のPSP患者由来脳的一次運動野においてチオフラビンT染色した際の輝度を定量化したところ、チオフラビンT染色高輝度群(高シード群)はホモジネート内のHMW凝集体量と相関することが示され、高シード群のPSP患者は蛍光強度が低い低シード群PSP患者と比較して死亡時の年齢が若く、疾患期間も短いことが分かりました。次に、iCell®アストロサイトへ高シード群もしくは低シード群のPSP患者一次運動野由来ホモジネートを処置したところ、高シード群PSP患者由来ホモジネートで細胞外LDH発現が有意に高く、播種10日後の細胞生存率が有意に低下することが分かりました。次に、高シード群PSP患者および低シード群PSP患者由来一次運動野をプロテオミクス解析したところ、484個のタンパク質が高シード群と低シード群で発現が異なり、そのうちの8個がタウと機能的に相互作用し、27個がNFTにおいてリン酸化タウと相互作用することが分かりました。さらに、高シード群の一次運動野、基底核、視床等で房状アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトコイル状態が増加していることが示されました。以上の結果から、タウのシード活性はPSPのサブタイプ識別に有用であり、分子基盤に合わせた医療アプローチを考案する上で重要であることが示唆されました。</p>	



販売元：富士フイルム和光純薬株式会社

iCell® Products についてのご質問、お見積りはコチラ！

