

AI 活用で挑む学問の革新と創成  
2020 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書
------------------

田中 ひかり

東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
助教

神経変性疾患における YAP 依存的ネクロシスに至る運命決定の解析

## § 1. 研究成果の概要

昨年度に引き続き、ヒト家族性アルツハイマー病の遺伝子変異(Swedish 変異)iPS 細胞とヒト正常 iPS 細胞を pan-neuron に分化させた。そして前年度使用していた Olympus 社 FV10i-LIV 共焦点顕微鏡の故障を受け、新たに横河電機社共焦点顕微鏡 CQ1 を用いて同様に30分間隔の生細胞イメージングを行った(増額支援)。さらに取得した複数 Z スライス明視野画像から、ハイコンテント解析ソフトウェア CellPathfinder の Deep Learning 機能を利用した解析を用いて、位相差顕微鏡で撮像されるような細胞の輪郭まで精度高く認識が可能なデジタルコントラスト画像を作成した。この画像を AI 解析ソフト ReNom 搭載 PC に取り込ませ、それらの画像内の神経細胞を ReNom TAG にて「これから細胞死がおきる細胞」と、YAP 依存的ネクローシスが起らない(正常なヒト由来ニューロン)「細胞死がおこらない細胞」そしてすでに「細胞死を起しはじめている細胞」としてクラス分類した。実際にこの TAG データをもとに ReNom IMG\_SSD を用いてトレーニングを行った。また、チャレンジ支援に採択され、他の細胞死と YAP 依存的なネクローシスとの違いを解析する課題を追加した。今年度は追加でアポトーシスの前段階を YAP 依存的なネクローシスと同様に撮影・解析を終えた。

さらに本年度ではこの YAP 依存的なネクローシスの加速度的な増加につながるメカニズムや YAP 依存的なネクローシスが老化細胞死と同一である可能性、YAP 依存的なネクローシスがアルツハイマー病だけでなく前頭側頭葉変性症においても起こっていることを論文で報告した他、神経細胞以外の細胞(ミクログリア)が炎症反応により神経細胞の細胞死を誘導するメカニズムの一つを論文で報告した。来年度得られる YAP 依存的ネクローシスの前兆の形態学的理解はこれらの研究成果と併せて統合的に解析していきたい。

### 【代表的な原著論文情報】(#は co-First Author)

1. #Jin M, #Shiwaku H, #Tanaka H, Obita T, Ohuchi S, Yoshioka Y, Jin X, Kondo K, Fujita K, Homma H, Nakajima K, Mizuguchi M, \*Okazawa H. Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation. *Nat Commun* **12**, 6565 (2021)
2. #Tanaka H, #Kondo K, #Fujita K, Homma H, Tagawa K, Jin X, Jin M, Yoshioka Y, Takayama S, Masuda H, Tokuyama R, Nakazaki Y, Saito T, Saido T, Murayama S, Ikura T, Ito N, Yamamori Y, Tomii K, Bianchi ME, \*Okazawa H. HMGB1 signaling phosphorylates Ku70 and impairs DNA damage repair in Alzheimer's disease pathology. *Commun Biol*, **4**, 1175 (2021)
3. #Jin M, #Jin X, #Homma H, Fujita K, Tanaka H, Murayama S, Akatsu H, Tagawa K, \*Okazawa H. Prediction and verification of the AD-FTLD common pathomechanism based on dynamic molecular network analysis. *Commun Biol* **4**, 961 (2021)
4. #Homma H, #Tanaka H, Meihua Jin, Xiaocen Jin, Huang Y, Yoshioka Y, Bertens J.F.C, Tsumaki K, Kondo K, Shiwaku H, Tagawa K, Akatsu H, Atsuta N, Katsuno M, Furukawa K, Ishiki A, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Yokota T, Haruhisa I, Arai H, Sobue G, Sone M, #Fujita K, \*Okazawa H. DNA damage in embryonic neural stem cell determines FTLDs' fate via early-stage neuronal necrosis. *Life Science Alliance* **15**, e202101022 (2021).