

特別賞

アミロイド選択的光酸素化技術によるアミロイド病態治療

～アルツハイマー病、さらにはアミロイドーシスの根本治療法開発を目指して～

¹東京大学大学院 薬学系研究科 機能病態学教室

²東京大学大学院 薬学系研究科 有機合成化学教室

³和歌山県立医科大学 薬学部 薬品化学教室

⁴バーミリオン・セラピューティックス株式会社

堀 由起子¹ 相馬 洋平^{2,3} 鳥居 慎一⁴

金井 求² 富田 泰輔¹

1. 緒 言

アルツハイマー病 (AD) は認知機能低下を伴う進行性の神経変性疾患であり、高齢化社会を迎える現代社会において、その根本治療法が無いことは大きな社会問題である。筆頭著者である堀は大学の学部学生時に AD 研究と出会い、その疾患克服の重要性を痛感し、以降一貫して AD の基礎研究を進めてきた。当初は AD 発症メカニズムを解明することができれば、そこから治療法開発は加速度的に進み、誰かが治療に結び付けてくれると考えていた。しかし研究を続ける中で、AD は慢性的複合疾患ともいえる複雑な疾患であり、世界中の研究者によって様々な発症メカニズムが解明されてきても、なかなか治療法開発には繋がらないという難しい現実も目の当たりにした。だからといって、疾患メカニズムの解明も、ましてや治療法開発も諦めることはできない。難しさはあっても、常に発症機序に基づく新しい根本治療戦略を考え提案し続けていくことがこの疾患を克服するために重要であり、基礎研究者としての責務と考えるようになった。そしてそのような一助になればと、現在では私自身も、メカニズム解明だけでなく新しい治療法の開発にも取り組んでいる。

そうして開発してきたのが、「アミロイド選択的光酸素化技術」である (図1)。本技術は、所属研究室の富田泰輔教授、同じく東京大学薬学系研究科の金井求教授、和歌山県立医科大学の相馬洋平教授と共に、生物研究者と有機化学研究者が共同で開発してきた新技術である。AD に対する革新的な新しい根本治療法となりうると確信しており、基礎研究だけでなく、バーミリオン・セラピューティクス株式会社の鳥居慎一代表取締役とも共同で治療法として実用化すべく進めている。本稿ではこの技術を、似たような薬効をもち現在最も開発が進んでいる抗体医薬と比較しながら、その有用性について紹介したい。

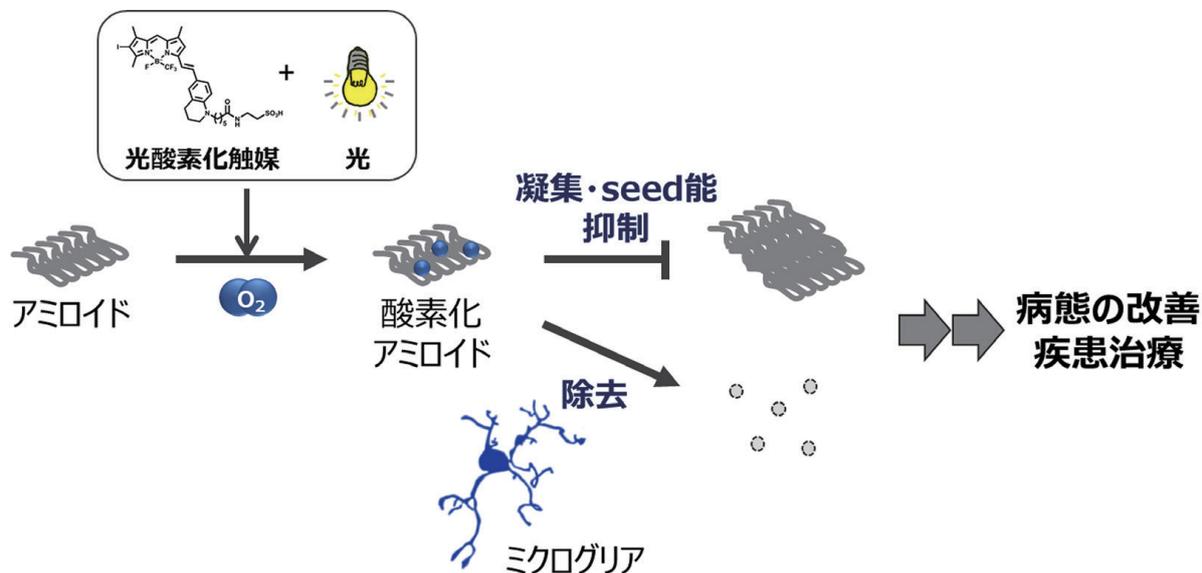


図1 革新的な新規治療法としてのアミロイド選択的光酸素化技術

アミロイド選択的光酸素化法は、凝集や seed 能を抑制してアミロイド形成を阻害し、またミクログリアを介してアミロイド除去を促進する。このような効果によって、アミロイド病態を改善し、疾患治療へと繋がることが期待される。

2. 研究開発の背景

ADは認知機能低下を伴う進行性の神経変性疾患の一つであり、認知症の約7割を占める。World Alzheimer Report 2021の報告では、2021年時点でAD患者は世界に5,500万以上とされ、経済的損失は1兆米ドルと莫大である。さらに2030年には患者数は7,800万人に達すると推定されており、高齢化社会を迎える現代社会において大きな社会問題となっている¹。現在までにAD治療法としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬3種（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）とNMDA受容体拮抗薬1種（メマンチン）の計4種類あるが、いずれも対症療法薬であり、原因を絶つ根本的な治療法は存在しない。人類がこの世界的レベルの社会問題に立ち向かうためには、**AD根本治療法の開発が切望**されている。

AD患者脳においては、細胞外に老人斑、細胞内に神経原線維変化という二つの特徴的な病理学的所見が認められる(図2A)。どちらも、タンパク質が本来の構造とは全く異なる異常な構造をとりながら重合した、「アミロイド」と呼ばれる線維状構造物が蓄積したものである。老人斑はAmyloid β peptide(A β)が、神経原線維変化はタウが、その主要構成アミロイドタンパク質である。これまでの様々な遺伝学的研究から、これらのタンパク質がアミロイドとなって蓄積することがAD発症の原因であることが明らかになっている²。そのため、アミロイド形成を抑制することや既に蓄積したアミロイドを効率的に除去することが、AD根本治療戦略と考えられている。このような目的で最も開発が進んでいるのが、A β やタウに対する抗体医薬である。これは、アミロイドタンパク質に対して特異抗体が結合すること

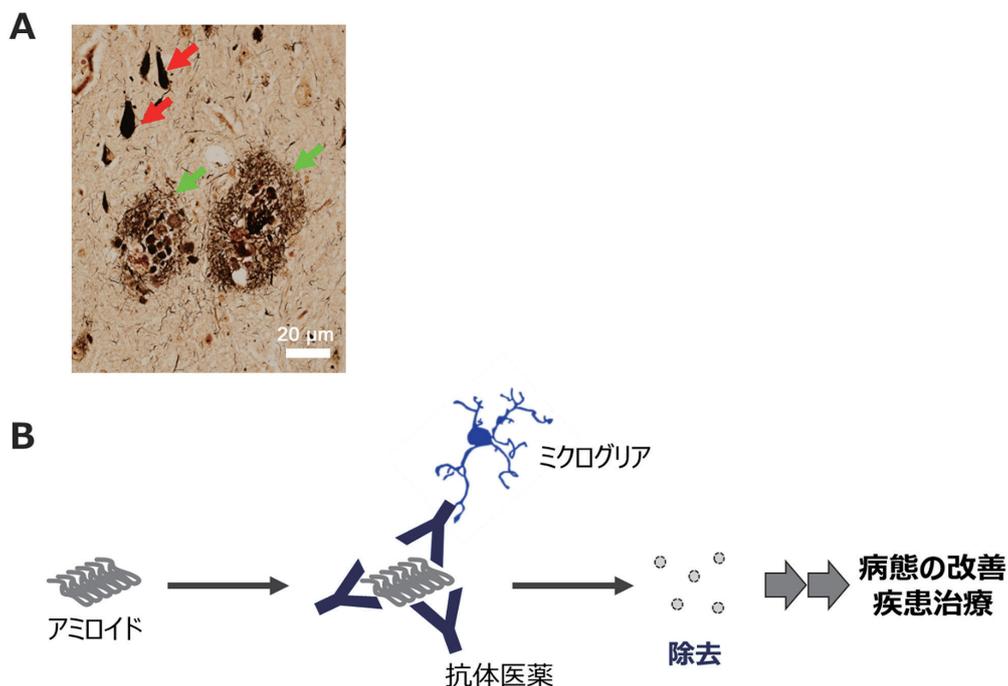


図2 AD病理と抗体医薬の作用メカニズム

- (A) AD患者脳では、細胞外の老人斑(緑矢印)、神経細胞内の神経原線維変化(赤矢印)という二つの特徴的な病理学的所見が認められる。どちらもアミロイドが蓄積した異常構造物である。
- (B) AD根本治療戦略としての抗体医薬の作用機序。特異抗体がアミロイドに結合し、ミクログリアによる分解・除去を亢進させることで病態を改善する。

で、そこに脳内免疫担当細胞であるミクログリアをリクルートして分解・除去を促進させるという戦略である(図2B)。現在複数の抗体医薬の治験が進行中であり、またその一つである Aducanumab はある一定程度の臨床効果を示し、米国 FDA で迅速承認もされた³。また抗 A β 抗体による老人斑除去に引き続き、タウタンパク質の蓄積も低下することが示されつつある。これは AD 根本治療法としての本戦略の妥当性を示唆しており、長く手探り状態だったこの社会問題に終止符を打つための貴重な一歩といえる。

しかし一方で、抗体医薬は脳移行性や細胞膜透過性が低いため大量投与の必要性や細胞内に蓄積するタウアミロイドへは不適であること、さらに薬価も高額になるなどの問題点を有しており、新しいアミロイド除去技術・アミロイド形成阻害技術の開発も求められている。そのような観点から我々はこれまで、抗体医薬に代わる新しい AD 根本治療法の開発を目指し、独自に「アミロイド選択的光酸素化技術」を開発してきた。

3. アミロイド選択的光酸素化技術の開発

我々が開発した技術は、光によって活性化される低分子化合物を用いてアミロイドに対して酸素原子を人工的に付加する技術である。アミロイドは、タンパク質内およびタンパク質間の疎水的相互作用によって、クロス β シート構造という特徴的構造をとりながら凝集・重合したものである。すなわちアミロイドの構造形成や維持には疎水性相互作用が必須であり、この分子の疎水性環境に親水性の高い酸素原子を人工的に導入(酸素化)すれば、アミロイド構造の形成阻害や不安定化に繋がる可能性があると考えた。

まず初めに、生体内に存在するリポフラビンが光を吸収すると反応性が高い一重項酸素を産生することを利用し、*in vitro* で光酸素化を行い、酸素原子の導入が実際に A β の凝集や毒性を軽減できることを明らかにした⁴。しかしリポフラビンは、近傍に存在する分子であればすべて酸素化してしまう。そこでアミロイド選択的光酸素化を可能にするために、アミロイドの近傍に存在するときのみ、光によって活性化して酸素化反応を担う光酸素化触媒1を開発した(図3A)。触媒1はアミロイド選択的蛍光プローブを母骨格として開発された低分子化合物であり、アミロイドに特徴的なクロス β シート構造を認識して結合する。クロス β シート構造に結合していない時には、光によって励起されても化合物自身の分子内回転によりエネルギーを消失し、活性化しない。しかしクロス β シート構造結合時に光によって励起されると、結合によって分子内回転が阻害される。その際に放出されるエネルギーを用いて近傍の酸素を一重項酸素へと活性化させ、また一重項酸素は近傍のアミロイドに対して反応し酸素化する(図3B)。このように、触媒がクロス β シート構造に結合した時のみ、かつ、光によって励起された時のみ局所的なアミロイドへの反応が起こるという二重の関門を設けることによって、極めて高いアミロイド選択性を有する酸素化反応が可能である^{5,6}。実際に合成 A β ペプチドを用いて酸素化反応を検証したところ、質量分析によって酸素原子に相当する分だけ分子量がシフトした酸素付加体ピークが確認された(図3C)。また合成ペプチドのみならず、ヒト AD 患者脳由来の A β に対しても酸素化できることを確認した⁷。さらに *in vitro* の解析から、酸素化することで続く A β のアミロイド形成を阻害でき、細胞への毒性も軽減できることを明らかにした⁷。

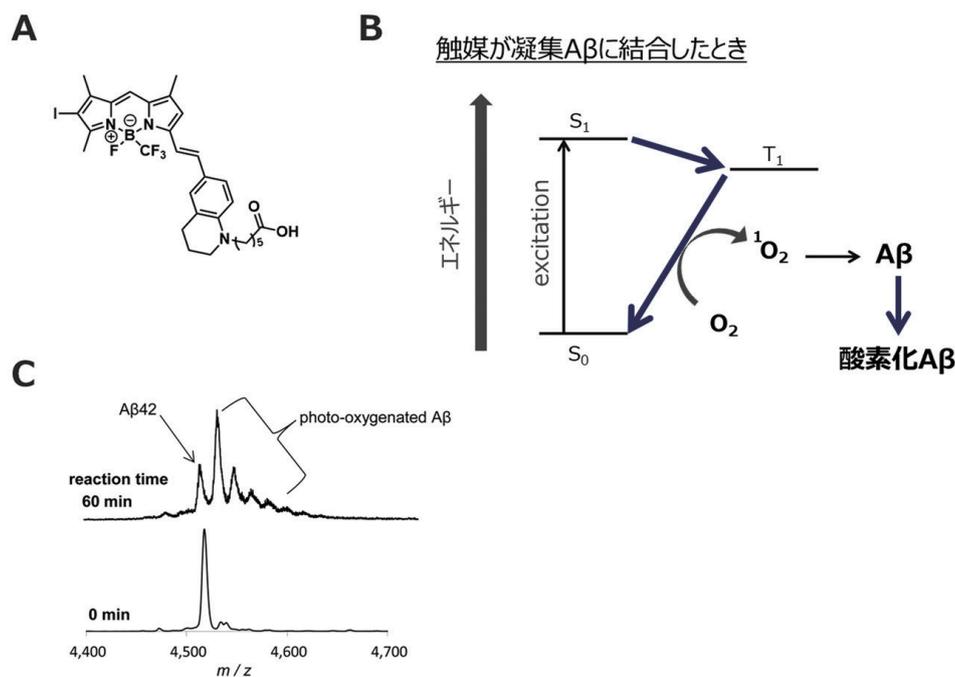


図3 アミロイド選択的光酸素化反応機構

- (A) 光酸素化触媒1の構造式。
- (B) 光酸素化触媒によるアミロイド選択的の反応機構。アミロイドのクロスβシート構造に結合したときのみ、かつ、光によって励起された時のみ、一重項酸素が発生し近傍のアミロイドを酸素化する。
- (C) 合成Aβに対する酸素化。酸素化反応により、分子量がシフトした酸素付加体ピークが観察される(上図)。

4. AD モデルマウスに対する *in vivo* 光酸素化反応

そこで次に、AD モデルマウスを用いた薬効評価を行うこととした⁷。家族性AD家系から見つかったアミノ酸変異をもたせたAβ配列をノックインしたAPP^{NLGF}マウスは、月齢依存的に脳内にAβが蓄積するADモデルマウスとして知られている⁸。十分にAβが蓄積したAPP^{NLGF}マウス脳内での光酸素化反応を検証した。脳内で酸素化反応を確実に起こすためにマウス脳にガイドカニューレを装着し、そのガイドを通して、触媒1の注入と光ファイバーによる同部位への光照射を行った(図4A)。これを一日1回、計7回継続して行ったところ、脳内Aβ量が60-70%に減少していることが明らかになった(図4B, C)。抗体医薬のAβ量減少効果も約50-70%程度であり、抗体医薬と比べても遜色ない効果といえる。

わずか1週間でAβ量が顕著に減少することは凝集抑制効果だけでは説明できず、本法で酸素化されたAβは脳内で速やかに分解・排出されるのではないかと考えた。そこで、あらかじめ調整した酸素化Aβと非酸素化Aβを野生型マウス脳にそれぞれ注入し、24時間後の脳内残存量を比較したところ、酸素化Aβの方が少ないことがわかった。これは酸素化Aβの脳内代謝が亢進されていることを示している。前述のように、抗体医薬はミクログリアをリクルートしAβの代謝を亢進させる(図2B)。酸素化Aβの代謝亢進にも、抗体医薬同様にミクログリアが関与する可能性を考えた。CSF-1受容体の阻害剤であるPLX3397は、脳

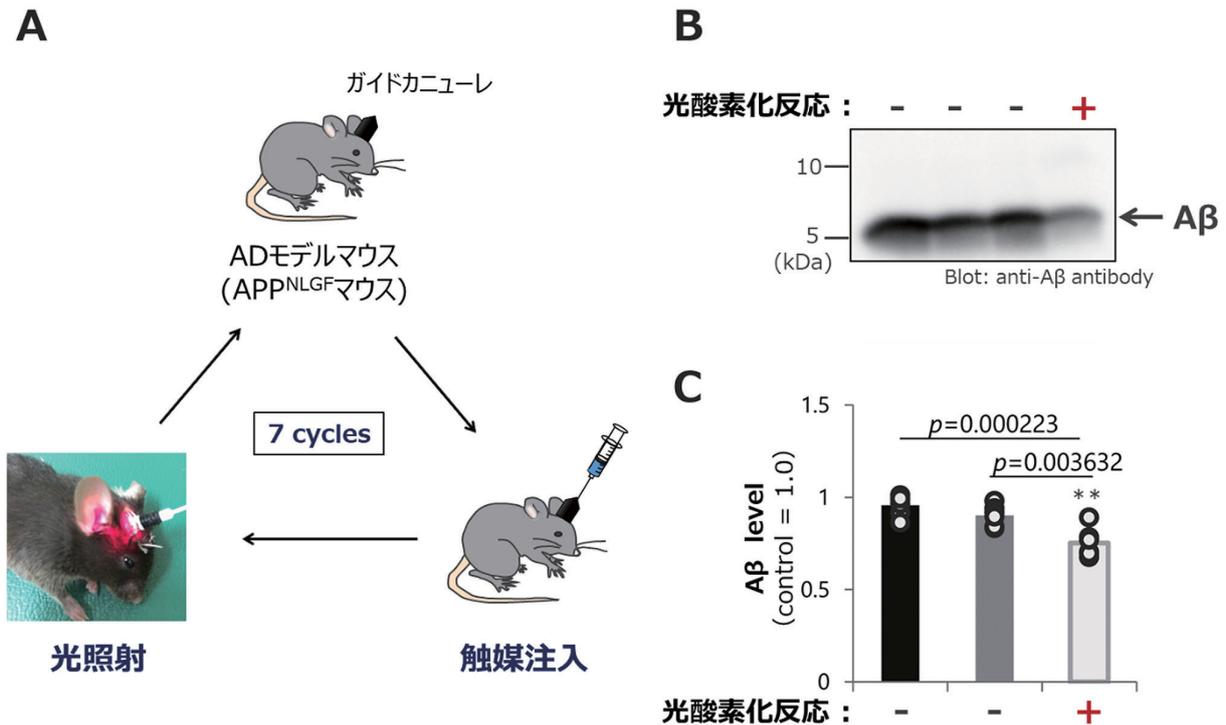


図4 光酸化反応はADモデルマウス脳内Aβ量を減少させる

- (A) APP^{NLGF}マウスに対する*in vivo*光酸化反応。ガイドカニューレを通して脳内に直接触媒1を注入後、光ファイバーを通して光照射を行った。これを一日1回、計7回繰り返した。
- (B) 脳内Aβのウェスタンブロット解析。触媒の注入と光照射を行った群を、光酸化反応群とした。
- (C) Bの定量結果。光酸化反応によって、脳内Aβ量は有意に減少した。

内のミクログリアを除去できる⁹。野生型マウスにPLX3397を投与してミクログリアを除去したのちに酸化Aβの脳内残存量を検討してみたところ、代謝亢進が起きなくなったことがわかった。このことから、この代謝亢進にはミクログリアが責任細胞として関与することが示唆された。またミクログリア培養細胞株を用いた*in vitro*の検討においても、細胞内での酸化Aβの分解亢進が確認されている。

これらの結果から我々が開発したアミロイド選択的光酸化反応は、*in vivo*において、Aβの凝集抑制と、ミクログリアを介した蓄積Aβの効率的な除去という2つの効果を有していることがわかった⁷(図1)。すなわち、抗体医薬がミクログリアを介してAβの代謝亢進を引き起こすのと同じストラテジーで、酸化が抗体医薬を代替するということである。先述の通り、AD根本治療における代謝亢進ストラテジーの有用性は既に抗体医薬による治験で示されている。代謝亢進効果のみならず凝集抑制効果も有する酸化は、有用なAD根本治療法となる十分なポテンシャルを秘めた技術といえる(図1)。

5. 非侵襲的光酸化反応の開発

このようにAD根本治療法としての酸化のproof of conceptを示すことができたことから、さらに実用化に向けた改良を行うこととした。前述の光酸化触媒1は脳移行性が低く、

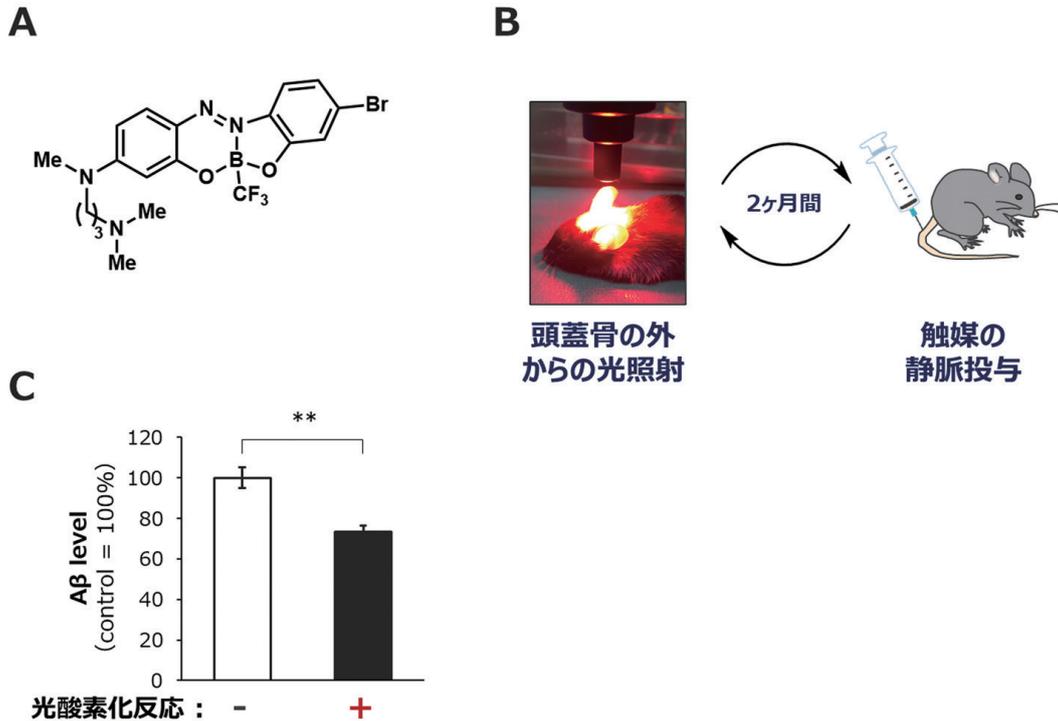


図5 脳移行性のある新規触媒を用いた非侵襲的光酸素化技術の確立

- (A) 新規光酸素化触媒2の構造式。触媒1より低分子で、脳移行性を有する。
 (B) 触媒の静脈投与と頭蓋骨の外からの光照射という、外科的手術を伴わない非侵襲的光酸素化法。
 (C) B の非侵襲的光酸素化を準慢性的に繰り返したところ、脳内 Aβ 量の有意な減少が確認された。触媒の注射と光照射を行った群を、光酸素化反応群とした。

確実に酸素化反応を起こすために直接的な脳内注入が必要だった。しかしヒトへの適用を考えた場合、最低でも静脈注射で投与できることが必要である。そこで血中から脳への移行性がある新しい光酸素化触媒2を開発した¹⁰(図5A)。触媒2は分子内回転ではなく分子の折り畳みによりエネルギーを消費する化合物であるが、触媒1同様にアミロイドに結合することで折り畳みが阻害され反応選択性を発揮する。また60分後の脳内移行率は、触媒1が0.029%であるのに対し、触媒2は1.48%であった。抗体医薬の脳移行性がおよそ0.02%であることを考えると、これはかなり高い脳移行率である。

そこで、開発した触媒2を APP^{NLGF} マウスに静脈注射し、頭蓋骨の外から光を照射するという、一切の外科的手術を行わない**非侵襲的光酸素化法を考案した**¹⁰(図5B)。さらに、2ヶ月間、準慢性的に反応を繰り返したところ、脳内 Aβ 量が減少することも確認された(図5C)。非侵襲的光酸素化によっても、Aβ に対する凝集抑制効果と代謝亢進効果が顕現したと推測される。このように、酸素化のヒトへの適用にむけてもさらに一歩前進した。今後さらに触媒の改良を進めることで、高い脳移行性、高い酸素化活性を有する光酸素化触媒を開発したいと考えている。

6. タウへの応用

前述のように AD 患者脳においては、 $A\beta$ 以外にもタウが、同じクロス β シート構造をもつアミロイド形態をとって蓄積する(図2A)。タウは代表的な細胞内タンパク質であり、その蓄積部位は $A\beta$ と異なり細胞内である。そのため細胞内に到達できない抗体医薬は、細胞内タウアミロイドを標的とした治療法としては不向きである。しかし近年、このタウ蓄積病理が脳内で拡大するメカニズムとして、「細胞間伝播機構」が提唱され注目を集めている¹¹(図6A)。これは、細胞内で形成されたタウアミロイドが一旦細胞外へ放出され、近傍の細胞に取り込まれることで新しい細胞内で凝集の核(seed)として働き、タウ凝集を誘導・促進するというものである。そして、この seed の凝集誘導能力(seed 能)が病態進行のスピードを規定する重要なファクターと考えられている。この概念に基づき、細胞外に放出されたタウ seed を抗体医薬によって除去することで病態進行を抑制するという戦略が考えられるようになった。実際に、この目的でいくつかのタウに対する抗体医薬が開発され、治験に進んでいる。

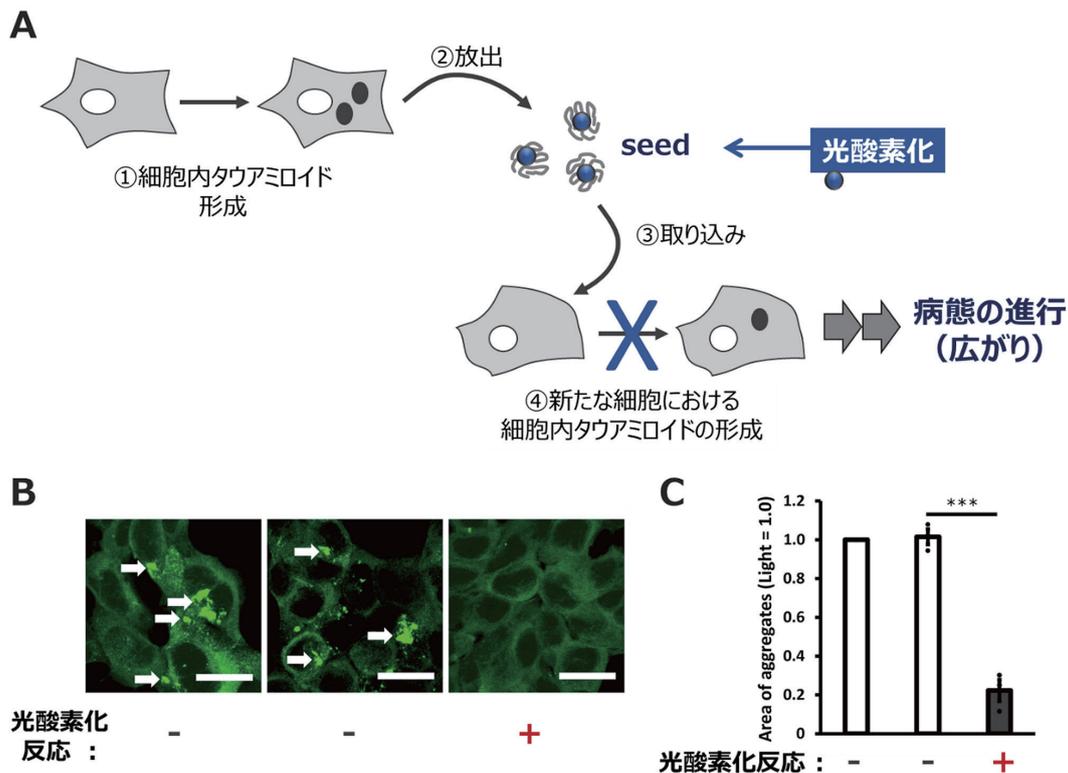


図6 タウに対する光酸化は細胞内タウ凝集を抑制する

- (A) タウ細胞間伝播機構の模式図と光酸化(および抗体医薬)の作用点。細胞内で形成されたタウアミロイドは一旦細胞外へ放出され、近傍の細胞にとりこまれ、seed として新たに細胞内でタウ凝集を誘導する。seed を標的とした光酸化や抗体医薬は、タウ病態の進行を抑制することができる。
- (B) タウ seed を細胞に人工的に導入すると、細胞内でタウの凝集を誘導することができる。白矢印で示す緑の輝点が、seed によって細胞内で形成されたタウアミロイドである。
- (C) B の定量結果。酸化したタウ seed を細胞に導入すると、非酸化タウ seed と比べ、細胞内で誘導される凝集量が有意に少ない。

タウアミロイドは $A\beta$ と同じくクロス β シート構造をもつ。そこで触媒1を用いてタウへの酸素化を検討してみると、 $A\beta$ と同様、酸素化によって凝集が抑制されることがわかった⁶。さらに特筆すべきことに、酸素化タウ seed を細胞内に導入すると、非酸素化タウ seed と比べて seed によって誘導されるタウ凝集量が有意に少なくなり、**酸素化によって seed 能を抑制することで病態進行を抑制**できる可能性が示された⁶ (図6B, C)。しかしながら、seed を標的とするだけでは効果は少ない。大元である細胞内タウアミロイドを標的としてこそ、大きな効果が期待できる。抗体医薬は細胞膜透過性がないためこの点において有用ではないが、合成容易な低分子化合物である光酸素化触媒であれば、細胞内タウアミロイドを標的とすることも可能ではないかと考えた。現在、細胞内タウアミロイドを酸素化できる新たな光酸素化触媒を開発し、タウトランスジェニックマウス脳内での細胞内タウアミロイドへの有効性を検証している。

これらの結果は、本法が抗体医薬より優れていると期待するに十分な様々なことを示唆している。1つ目は、本法による病態改善は $A\beta$ だけでなくタウにも有効であるという点である。すなわち、標的ごとに特異抗体を開発しなければいけない抗体医薬と異なり、**一つの触媒で同時に二つの AD 病態に有効**であるということである。これは投与量の減少や開発コストの削減に繋がり、医療費を大幅に抑えることができる。また、前頭側頭型認知症やピック病など、AD 以外にもタウが蓄積することが原因である疾患群が存在し、総称してタウオパチーと呼ばれているが、これらタウオパチーに対しても本法の適用が期待できる。2つ目は、高い脳移行性・細胞膜透過性をもつ触媒を開発することで、抗体医薬では達成できない**細胞内アミロイドを標的とすることが可能**である点である。これは低分子化合物であればこそその利点である。また低分子化合物であるがゆえに合成が容易で、この点においても巨大タンパク質である抗体医薬と比べて製造コストも抑えられる。このように、本光酸素化法は大いに期待できる技術である。

7. 今後の課題とさらなる展望

このように、我々は本光酸素化技術の治療法としての可能性を明らかにしてきた (図1)。この結果に基づき、現在、**本技術をアカデミア発の根本治療法として実用化すべく邁進**している。しかしその過程で、様々な課題点も見えてきた。

例えば、光エネルギー送達法である。マウスは頭蓋骨が薄く、595nm の波長の光でも頭蓋骨の外から送達させることができた。しかしヒトの頭蓋骨は厚く、この波長では送達が困難になることが想定される。脳深部まで到達させるために、もっと長波長光で活性化するような光酸素化触媒の開発や、光ファイバーを使うなど実際にヒトに対して使うことができる光照射デバイスの開発などが必要であり、現在、機器メーカーと共同でそのための取り組みも進めている。また、光以外の脳へ到達させやすいエネルギーを使った触媒活性化法の確立も目指したいと考えている。酸素化薬効発揮の背景にあるメカニズムについても未だ不明な点が多く、解明したい課題である。メカニズム解明は治療法としての確固たる科学的根拠となり、またその知見は触媒開発などにも活かすことができる。またその機構を促進するような手法を開発し酸素化技術と組み合わせれば、さらなる薬効も期待できるかもしれないと考えている。

さらに、AD やタウオパチー以外の疾患への適用についても取り組みたい。アミロイドタ

ンパク質は A β やタウ以外にも数多くあり、いずれもアミロイドになるとクロス β シート構造をとって重合する。これらアミロイド線維は、末梢や中枢の臓器に蓄積して機能不全をもたらし、総称してアミロイドーシスと呼ばれる様々な疾患の原因となっている(図7)。AD やタウオパチーは中枢アミロイドーシスの代表例であり、他にパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症なども挙げられる。また心臓、腎臓、肝臓、脾臓などの末梢の様々な臓器にアミロイドが蓄積する全身性アミロイドーシス (AL アミロイドーシスや心アミロイドーシス、AA アミロイドーシスなど) も知られており、指定難病になっている。これらの根本治療法はいずれも現時点で存在しない。我々の開発したアミロイド選択的光酸素化技術は、A β やタウに対して可能であったように、アミロイドに特徴的なクロス β シート構造をもっていれば様々なアミロイドタンパク質への汎用性が期待できる。今後、このような多くの疾患治療の可能性を明らかにし、また実用化につなげていきたい。

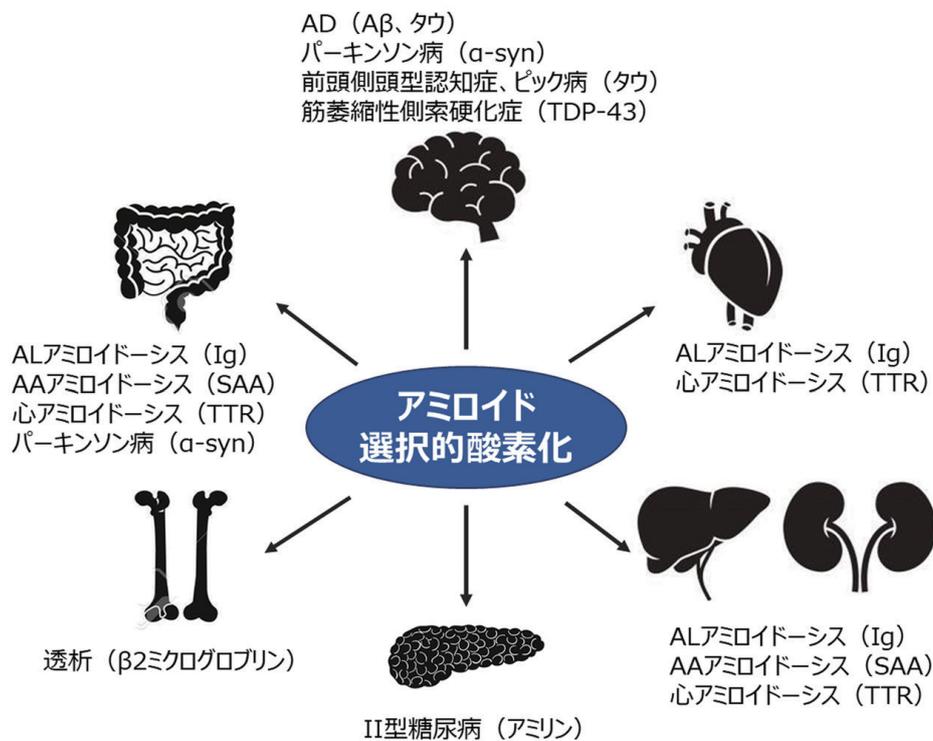


図7 様々なアミロイドーシスに対する将来的な応用

アミロイドの形成・蓄積を原因とする疾患群を総称してアミロイドーシスと呼ぶ。中枢性アミロイドーシスとしては、AD、パーキンソン病、前頭側頭型変性症、ピック病、筋萎縮性側索硬化症などが代表例である。心臓や腎臓などの様々な末梢臓器にアミロイドが蓄積する全身性アミロイドーシス (AL アミロイドーシス、心アミロイドーシス、AA アミロイドーシスなど) も存在する。アミロイドタンパク質は異なっている、いずれもクロス β シート構造をとっていることから本技術の標的になると考えられる。括弧内は、各疾患で蓄積するアミロイドタンパク質を示す。

8. 結 言

ADをはじめアミロイドを原因とする疾患は多く、またその患者数も多い。典型的な、世界レベルの unmet medical needs の代表である。我々が独自に開発してきたアミロイド選択的酸素化技術は、

- ・アミロイド形成を抑制できる
- ・ミクログリアを介したアミロイドの効率的な除去ができる
- ・アミロイドの seed 能を抑制することで、病態拡大を防ぐことができる

という効果を有し、現在この分野で最も開発が進んでいる抗体医薬に代わりうる、新しい神経変性疾患根本治療法となりうる可能性を秘めている。さらには、

- ・1種類の化合物で、同時に複数のアミロイドにも適用可能であること
- ・中枢や細胞内といった抗体医薬では到達できない部位に蓄積するアミロイドへも適用できること
- ・開発コスト、投与量、ひいては医療費を抑えられる可能性があること
- ・中枢性・末梢性の様々なアミロイドーシスへ適用できる可能性があること

といった、抗体医薬にはない優れた点をも持つことも示唆された。

実用化に向けての課題はまだ多く今後も様々な検討が必要であるが、一つ一つ確実にクリアしたい。将来実用化されれば、ADを始めとしたアミロイドを原因とする多くの疾患に対する有望な治療技術になると確信している。将来的には、触媒を飲み薬として服用し、その後例えるなら日焼けサロンのような簡易な方法でエネルギーを送達させるだけで治療になるような、誰にでも受けやすい治療技術を目指したい。そして、日々進行していく病に苦しむ多くの患者様、また心配と同時に介護の苦労も経験しているその御家族様にとって、大いなる福音となることを望む。

9. 謝 辞

本技術開発、薬効評価にあたり、多くの研究者の方々にご協力いただきました。東京薬科大学 谷口敦彦先生には、本技術開発の初期メンバーとして大変お世話になりました。またこのプロジェクトに興味をもって関わってくれた多くの学部生、大学院生にも感謝致します。理化学研究所 西道隆臣先生、名古屋市立大学 齊藤貴志先生には APP^{NLGF} マウスのご供与、名古屋大学 横島聡先生、福山透先生には PLX3397 の合成とご供与、東京都医学総合研究所 長谷川成人先生にはタウプラスミドのご供与、東京大学 岩坪威先生にはタウトランスジェニックマウスのご供与を頂きました。すべての先生方に御礼申し上げます。またヒト由来サンプルにつきましては、ご供与頂いたペンシルバニア大学の故 J. Q. Trojanowski 先生、V. M. Y. Lee 先生、日本ブレインバンクの齊藤祐子先生、村山繁雄先生、森島真帆先生に感謝申し上げますと共に、なによりご提供くださった患者様とそこご家族様に心から深謝いたします。

本研究遂行における研究費として、日本医療研究開発機構 AMED、科学技術振興機構 JST、日本学術振興会、および各種民間からの研究助成に深く感謝いたします。

10. 参考文献

1. International, Alzheimer's Disease, and McGill University. 2021. "World Alzheimer Report 2021." <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>.
2. Hardy J., Selkoe D. J., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics., *Science*, 2002, 297(5580): 353-356.
3. Liu K. Y., Howard R., Can we learn lessons from the FDA's approval of aducanumab ?, *Nat Rev Neurol.*, 2021, 17(11): 715-722.
4. Taniguchi A. *et al.*, Attenuation of the aggregation and neurotoxicity of amyloid- β peptides by catalytic photooxygenation., *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(5): 1382-1385.
5. Taniguchi A. *et al.*, Switchable photooxygenation catalysts that sense higher-order amyloid structures., *Nat Chem.*, 2016, 8(10): 974-982.
6. Suzuki T., Hori Y. *et al.*, Photo-oxygenation inhibits tau amyloid formation., *Chem. Commun.*, 2019, 55: 6165-6168.
7. Ozawa S., Hori Y. *et al.*, Photo-oxygenation by a biocompatible catalyst reduces amyloid- β levels in Alzheimer's disease mice., *Brain*, 2021, 144(6): 1884-1897.
8. Saito T. *et al.*, Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease., *Nat Neurosci.*, 2014, 17(5): 661-663.
9. Elmore M. R. P., *et al.*, Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain., *Neuron*, 2014, 82: 380-397.
10. Nagashima N. *et al.*, Catalytic photooxygenation degrades brain A β in vivo., *Sci Adv.*, 2021, 7(13): eabc9750.
11. Jucker M., Walker L. C., Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases., *Nature*, 2013, 501(7465): 45-51

本稿における成果は、「10. 参考文献」の4～7および10である(全て査読あり)。