基礎医学研究入門

- 研究手法を学ぶ -データベースを使って論文を探してみよう

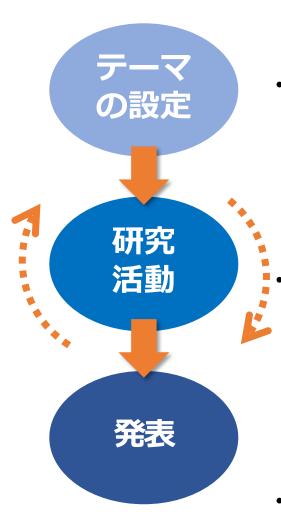
2022年4月28日(木) 16:10-17:30

滋賀医科大学 附属図書館 利用支援係 hqjouser@belle.shiga-med.ac.jp

本日の流れ

- 0. はじめに
- 1. 研究における文献検索とは?
- 2. なぜ、データベースで検索するの?
- 3. 資料の特徴 (図書・学術雑誌・インターネット)
- 4. 論文を探すためのツール
 - ① 医中誌Webを使った検索(医学関連分野の日本語論文を探す)
 - ② PubMedを使った検索 (医学関連分野の英語論文を探す)
 - ※参考: CiNii Researchを使った検索(全分野の日本語論文を探す)
- 5. まとめ

はじめに研究のすすめかた



・テーマの設定

- → ・文献検討(文献検索・文献収集を含む)
 - ・先行研究のレビュー
 - ・デザイン・方法の参考
 - ・最新動向の確認、研究状況の調査 下調べ

• 研究活動

- → ・仮説の設定
 - ・具体的な研究方法の検討と立案
 - ・予備テストの実施と研究方法の改良
 - ・研究の実施(=データの収集)
 - ・データの整理・分析

・発表

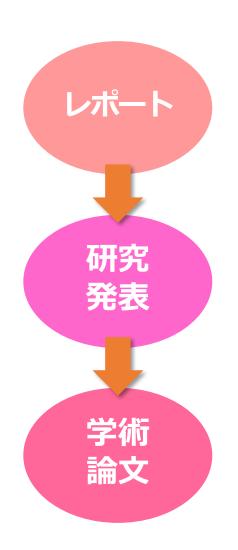
→ ・学会発表・論文投稿など

研究における文献検索とは? 文献検索の意義



- ・現在までの研究状況の全体像を知る
 - → ・どこまで解明されているのか?
 - ・何が解決していないか?
 - ・どのようなキーペーパーがあるか?
 - ・中心的な研究者は誰か?
- ・自分の研究の位置づけを明確にする
 - → ・先行研究との関連をあきらかにし、オリジナリティ の根拠とする
- 研究のヒントを得る
 - → ・研究方法や研究デザインを参考にできる

なぜ、データベースで検索するの?



- ・信頼できる情報のみを対象に検索できる
 - → ・Web検索で見つかる情報についても、最低限「誰が」「いつ」書いたものかを確認する
- ・多様な検索ができる
 - → ・キーワードを様々に組み合わせたり、条件で絞り込む ことができる
- ・信頼できる検索の記録を残すことができる
 - → ・**検索結果**だけでなく**検索方法(検索式、キーワード)** も重要
 - ・多くのデータベースでは**検索履歴**を保存する機能を 備えている

なぜ、データベースで検索するの?① いろいろな『検索』

- ✓ 先行研究調査
- ✓ システマティックレビューの 対象文献を集める
- ✓ 診療ガイドライン作成のため のエビデンス文献を集める

全体を見る

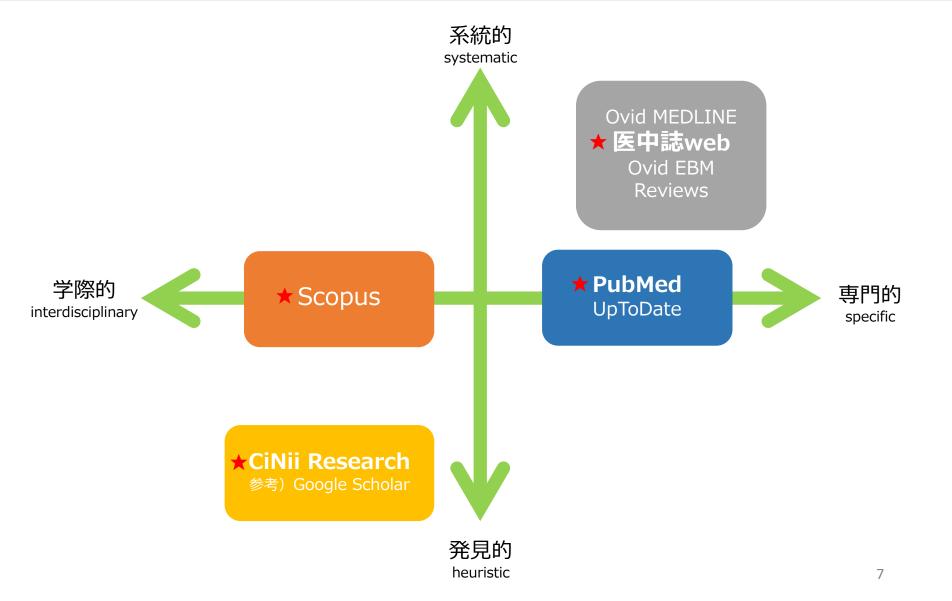
発見的 検索 何を求めて 検索するのか

系統的 検索

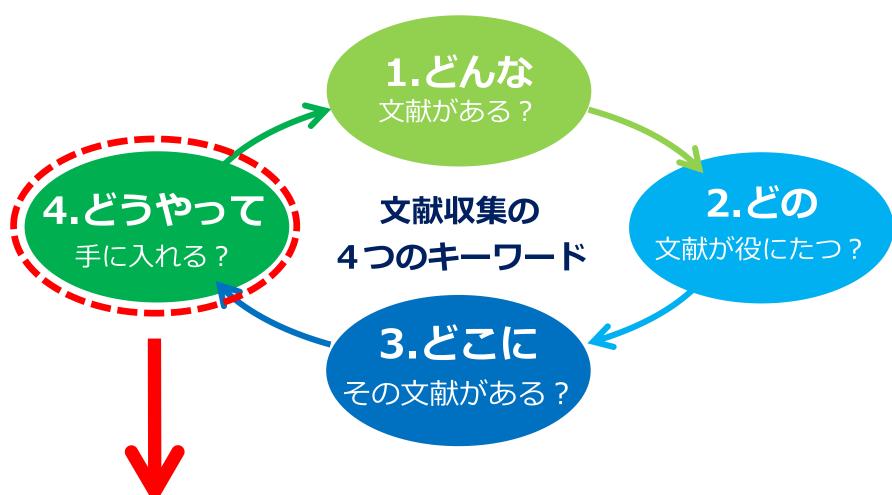
ほしいものを見つける

- ✓ ちょっと調べもの
- ✓ 日常業務の中での疑問
- ✓ 似たような研究例を探す

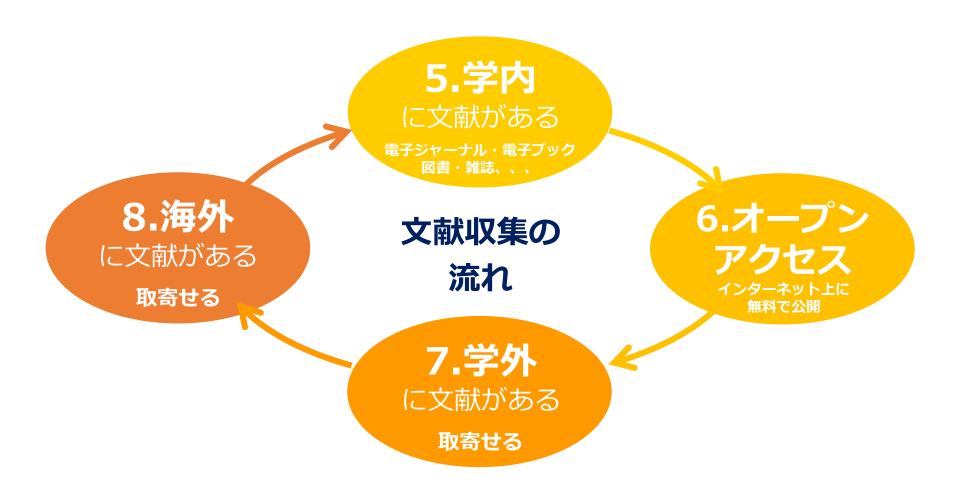
なぜ、データベースで検索するの?② データベースの特性



なぜ、データベースで検索するの?③ 文献収集の4つのキーワード



なぜ、データベースで検索するの?④ どうやって手に入れる?



資料の特徴

探す単位

図書

1冊

特徵

- ・一冊ごとに系統的にまとめられている
- ・テーマの概要や基礎知識を得るのに適 している
- 研究内容は熟しているが、刊行までに 時間を要する

学術雑誌

1論文

- ・特定の学術分野について、個々に独立 した論文や記事を掲載している
- ・図書に比べると最新の情報を把握できる」
- ・個々の論文タイトルが内容を表す

インター ネット

サイトの ページ

- ・出現/消滅の変化が激しい
- ・情報の信頼性を確認して利用する必要あり(作成者や典拠を確認)

データベース名	検索する 言語	収録年代	特徴
医中誌Web [イチュウシウェブ]	日本語	1946~	国内で発行している医学・歯学・薬学・看護学及び その関連領域の雑誌や紀要、会議録 約7,500誌から 収録した1,480万件以上の論文情報が検索できる。 (VPN可。 同時アクセス8人)
PubMed [パブメド]	英語	1946~	世界で発行されている、医学・生命科学関連の雑誌から収録した約3,300万件の論文、抄録情報を検索できるデータベース。
CiNii Research [サイニィ]	日本語		文献だけでなく、外部連携機関、機関リポジトリ等の研究データ、KAKENの研究プロジェクト情報などを含めて、横断検索が可能。医中誌Webが収録範囲としない分野(医学関連以外)を広くカバー。
Scopus [スコーパス]	英語		エルゼビア社が提供する世界最大規模の抄録・索引 データベース。25,700誌以上の雑誌を収録し、 1970年以降の論文は、抄録に加えて参考文献・被 引用論文の情報も収録。

論文を探すためのツール① **医中誌Web** アクセス

滋賀医科大学ホームページ 在学生の方 > 附属図書館



論文を探すためのツール① 医中誌Web アクセス



医中誌Web 検索のルール



検索のルール:

- ・キーワ<u>ードが</u>**どこかに**含まれるものがヒット
 - 例: 医療 → 「**医療**管理」「**医療**情報」
- ・スペースを入れると、AND検索
 - 例: 花粉症 スギ → 「花粉症」と「スギ」の**両方を含む**文献
- ・著者名は、姓と名の間にスペースを入れない
 - 例:○ 谷浦直子 × 谷浦 直子

医中誌Web キーワードの選択(一例)

2021年8月25日



アミロイドβの毒性を引き起こす特異な立体構造を選択的に認識する抗体の開発 - アルツハイマー病の正確な診断手法と抗体医薬への応用に期待 -【記者説明会】

本学遠山育夫副学長、同医学部第6学年豊山裕介研究展、京都大学農学研究科入江一浩教授らの研究グループの共同研究により。高い細胞等性を示すアミロイド8タンパク質 上特徴的な立体構造を選択的に認識する抗体が開発され、アルツハイマー病 患者の脳組織に上記構造が多量に蓄積していることが発見されました。この研究成果は2021年8月××日(日本時間8月××日)付で米国化学会学術誌電子版に公表されます。つきましては、下記のとおり記者説明会をオンライン開催しますので、ご参加いただけますと幸いです。

なお、ご参加いただける場合は、事前に本学総務企画課広報係主でご連絡をお願いいたします。

POINT

- ▶ 滋賀医科大学遠山育夫副学長、同医学部第6学年景山裕介研究医、京都大学農学研究科入江一浩教授らの研究が 完グループの共同研究。
- ▶ 高い細胞毒性を示すアミロイド8タンパク質に特徴的な立体構造(以下、A842毒性コンホマー)を選択的

2021.08.25【報道機関向け】

アミロイドβの毒性を引き起こす特異な立体構造を選択的に認識する抗体の開発 - アルツハイマー病の正確な診断手法と抗体医薬への応用に期待 https://www.shiga-med.ac.jp/sites/default/files/2021-08/20210830press.pdf アミロイドβの毒性を引き起こす特異な立体構造を選択的に認識する抗体の開発 -アルツハイマー病の正確な診断手法と抗体医薬への応用に期待-

概要

滋賀医科大学遠山育夫副学長、医学部第6学年景山裕介研究医、京都大学農学研究科入江一浩教授らの研究グループの共同研究により、高い細胞毒性を示すアミロイドβタンパク質(以下、Aβ42)に特像的な立体構造(以下、Aβ42 毒性コンホマー)を選択的に認識する抗体「TxCo-1 (10A1)」が開発され、アルツハイマー病(AD)患者の脳組織にこのAβ42 毒性コンホマーが多量に蓄積していることが発見されました。この研究成果は2021年8月x日(日本時間8月x日)付で米国化学会学術誌「ACS Chemical Neuroscience」電子版(URL https://pubs.acs.org/journal/acncdm)に公妻されます。

1. 背景

AD の原因物質と考えられている A β 42 は、抗体医薬のターゲットとして長年研究されてきています。2021 年 6 月にバイオジェンとエーザイが共同開発した抗 A β 抗体医薬 ADUHELMTM(一般名:アデュカヌマブ)が AD 治療薬として承認され、AD 病理に作用する医薬品への期待はかつてないほど高まっています。

Aβ42 は、オリゴマー化することによって高い細胞毒性を示すことが知られています。このことから、抗 Aβ オリゴマー抗体は、AD の診断・予防・治療のツールとして有望視されております。入江教授のグループは Aβ42 の 22 番目と 23 番目

Fイトル: Characterization of a conformation-restricted amyloid β peptide and immunoreactivity of its antibody in human AD brain

著者:景山裕介、入江由美、松島由佳、瀬川辰也、Bellier, Jean-Pierre、日高久美、 杉山弘、金田大太、橋喆良夫、赤津裕康、三木邦夫、喜田昭子、Walker, Douglas、入江一浩、遠山育夫

掲載誌: ACS Chemical Neuroscience

論文を探すためのツール① **医中誌Web** キーワード検索(1)

「アミロイドβタンパク質」と入力し、「検索」をクリック



論文を探すためのツール① **医中誌Web** キーワード検索(2)

次に「アルツハイマー病」と入力し、「検索」をクリック



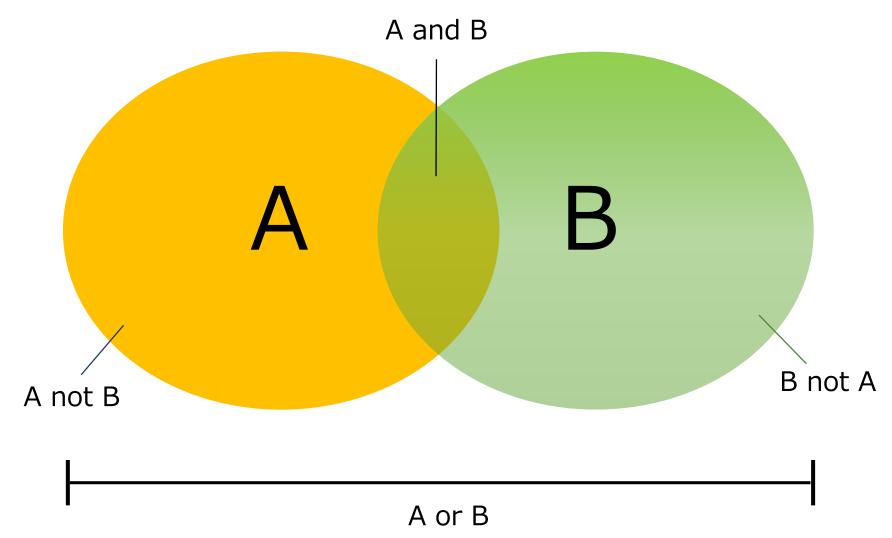
医中誌Web 検索結果を絞り込む(1)

「アミロイドβタンパク質」と「アルツハイマー病」両方のキーワードを 含む文献を探す

→ 「履歴プラス検索 (AND検索) 」を使って絞り込む



論文を探すためのツール① 履歴検索のイメージ AND,OR,NOT



医中誌Web

検索結果を絞り込む(2)

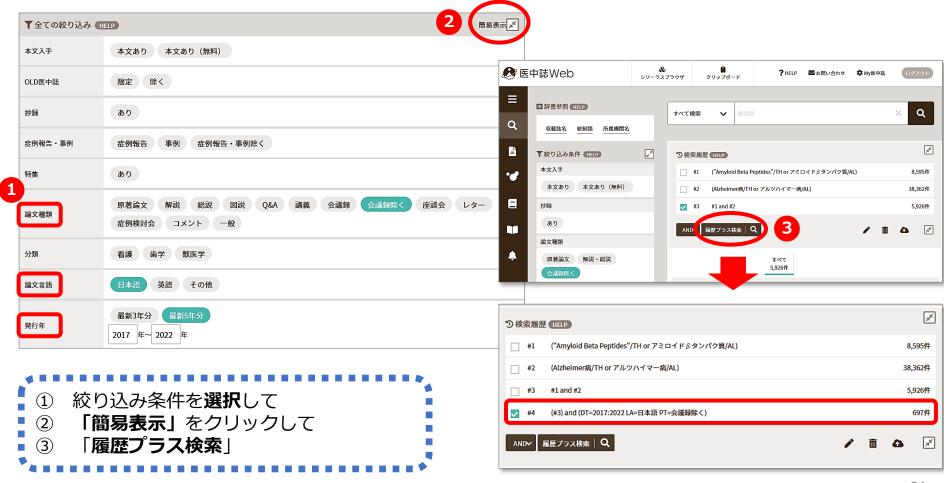
ヒット件数が多い!

→ 「絞り込み条件」を使って検索結果を絞り込む



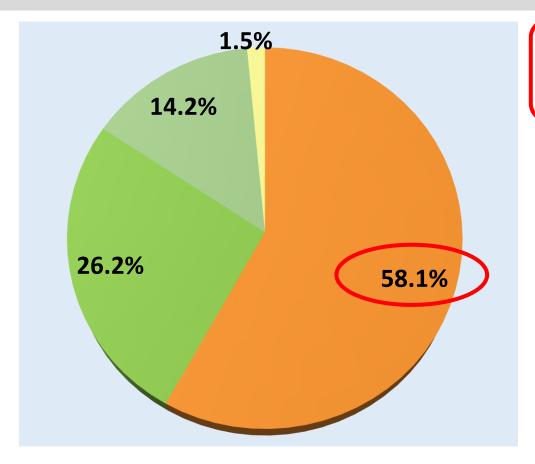
D 検索結果を絞り込む(2)

最近**5年間**に発行された、**会議録以外**の**日本語**文献に絞り込む



医中誌Web

収録文献の論文種類とその割合



- 会議録(58.1%)
- 原著論文(26.2%)

- 解説・総説(14.2%)
- その他(Q&A、図説、座談会、講義、レター、 症例検討会、コメント、一般)(1.5%)

「会議録除く」の絞り込みが有効

■ 会議録

学会などで行われる研究発表の要旨、抄録 および会報

■ 原著論文

独創性、新規性のある研究論文 *症例報告も原著論文としている

■ 解説

あるテーマについて、その分野の専門家 が解説した記事

■ 総説

あるテーマについて、関連文献に基づい て既知の事項、動向、研究状況、課題な どを総括的に論評した論文、または「レ ビュー」「総説」と明記されている論文

*『わかりやすい医中誌Web検索ガイド』 p.8-9より(データは2012年時点)

医中誌Web 会議録について

■ 会議録とは?

- ・学会、研究会や各種機関、団体で発表 される抄録及び要旨。会報。 (医中誌Web編集方針より)
- ・医中誌Webに収録されている文献データの約6割が会議録のため、研究論文を探したいときは、「会議録除く」が有用

■ 会議録の例

アルツハイマー型認知症とダウン症候群におけるDYRK1A遺伝子の関与 DYRK1AはA β からタウリン酸化過程に介在する

紙野 晃人(国立病院機構やまと精神医療センター) 老年精神医学雑誌(0915-6305)28巻増刊||| Page184(2017.06)

論文種類:会議録

シソーラス用語: *<u>Alzheimer病</u>(遺伝学, 診断), *<u>Amyloid Beta Peptides, *Down症候群</u>(遺伝学, 診断), *<u>Protein-Tyrosine Kinases, *Taurine, リン酸化</u>, *<u>Protein-Serine-Threonine Kinases, ヒト第21染</u>色体

医中誌フリーキーワード: *Dyrk Kinase

チェックタグ:**ヒト**

2017390370



Π-21

アルツハイマー型認知症とダウン症候群 における DYRK1A 遺伝子の関与

DYRK1A は Aβ からタウリン酸化 過程に介在する

紙野晃人

独立行政法人国立病院機構やまと精神医療センター

[目的] トリソミー21 に起因するダウン症候群 (DS) は 40 歳代より大脳へのβアミロイド注着を示し、超早期型 アルソハイマー病として知られている。そこで、第21 株 色体におけるアルツハイマー型認知症 (SDAT) のリスク 進伝子を検索し、その作用を検討する。

【方法】SDAT 患者および認知機能正常コントロールを対象とした第21 染色体のゲノムスキャンをおこなった。

【倫理的配慮】SDAT患者および健常対照者より書面による同意を得、大阪大学ゲノム倫理審査委員会の承認を得て 実施した

【結果】第21条色体では、DYRKIA遺伝子座位に有意な 関連が検出された。培養実験において、Bアミロイド負責 によりDYRKIAの発現が促進される一方で、DYRKIA が多つ蛋白のリン酸化を誘導した。従って、DYRKIAは 易アミロイド過剰発現とタラ蛋白のリン酸化に介在すると 考えられた。

「考算」DVRKIA 並伝子の欠指マウスにおいて、そのホモ 接合体は資産的で、ヘテロ接合体では大店サイズが小さい とか地部でおれている。また、血管 DVRKI A 造炭は、CSF タウ造炭及びリン酸化タウ造炭と相関するが、PET によ る大脳 F ドロイド最との相関がなかったと報告されてい 。以上より、DVRKIA は F アミロイドカスケードにお ける介在四千であると考えられる。 F アミロイドは特経炎 透のみならず発達選擇にみられるニューロン選択に関与す る可能性があり、至年期におけるその制御変化がアルフハ イマー発布を導くことが推議される。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委 員会の承認を受けた. II -22

不安や心気症状を伴う, 前頭葉機能障害を呈した 前頭骨内板過骨症の一例

齊之平一隆, 石塚貴周, 田畑健太郎, 横塚紗永子, 新井 薫, 塩川奈理, 春日井基文, 中村雅之, 佐野, 輝

惠児島大学大学院医育学総合研究科精神機能病学分野

これだけ!

た過骨性変

の高齢女性における報告が多く、本邦での報告は少ない。 また、無症候性で経過する事が多い。今回、前頭業機能障 客を来した前頭骨内板過骨症の一例を報告する。

【症例】80代、女性、右利き、

【現底配】X-2年不販や不安症状が出現し、近保にて排配業が整方されていた。X-1年8月頃より日常生活に無頑まとり、古い調味料の使用が増え、照回に家族に電話をかけ、同じ話を繰り返しするようになった。また、戸締まりを何度も確認する症状もみられた。認知球専門納院を受診し、MMSE 18 広であり、頭部CT等の虚血性熱寒をある 延む苦遊し、X 至 12 月に木炭当株に入院となった。日常生活動作は自立していたが、多幸的で、多方性を認め、一方、夜間には不安の表出が顕著であった。前頭業機能検査(FAB)は10 点であり、他の前頭業機能検査の結果と合わせ前頭乗機能陸下が事まずが平板された。原部MRIで前頭骨の地界を認め、前頭骨内板退件様と診断した。

【倫理的配慮】個人情報はすべて版名化し特定されないよ う十分に配慮した。また、発表に際し、対象家族の同意を

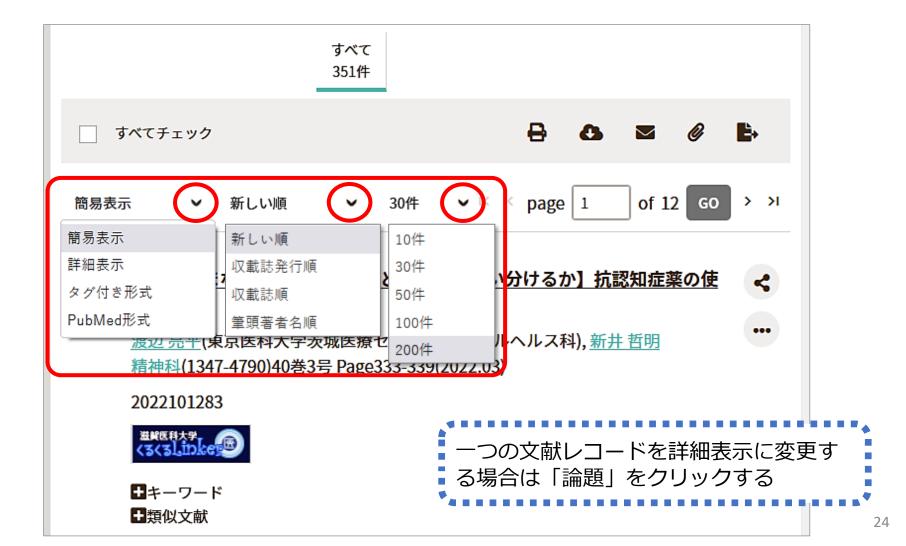
【考察】本庭例では、頭部MRI 検査で前頭骨温形成によ る両側頭頭部構実質への圧排が顕著であり、脳直流シンチ SPECT においても同部位の血流低下を認めた事から前頭 業の圧排により前頭乗機能障害を含たしたと考えられた。 前頭骨内板通骨症の多くは無症状で、臨床上との関連が見 過ごされる事がある。頭痛、認知機能低下、てんかん発作、 内分泌異常等の多彩で素特異的な症状を呈する報告もある ため、浩新に際し旋期の必要がある。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委 員会の承認を受けた。

184

論文を探すためのツール① 医中誌Web 表示形式を変更

検索結果の表示形式、ソート順、件数を変更できる



医中誌Web 検索結果の確認 (詳細)

- 1 若手研究者が取り組む認知症治療薬創出に向けた多角的アプローチ 毒性配座アミロイド β に着目 した新規アルツハイマー病モデルマウスの開発
- ② 泉尾 直孝(千葉大学 大学院医学研究院), 清水 孝彦, 村上 一馬, 入江 一浩
- ③ 薬学雑誌(0031-6903)141巻6号 Page843-849(2021.06)
- 4 論文種類:総説
- ⑤ シソーラス用語: *Alzheimer病(薬物療法,実験的), *Amyloid Beta Peptides, *Peptide Fragments, モ ノクローナル抗体(薬理学,治療的利用),疾患モデル(動物),受動免疫,*タンパク質高次構造,トランスジェ ニックマウス,抗認知症剤(薬理学,治療的利用),アミロイド斑(薬物療法,実験的),医薬品開発

医中誌フリーキーワード: *Amyloid Beta-Protein (1-42)

- 6 チェックタグ:マウス;動物
- 8 2021271621, DOI: 10.1248/yakushi.20-00251-5
- 9 Publed Ciniaxivy メディカルオンライン Jetage
- 10 ■類似文献

培養細胞におけるβ-amyloid peptide25-35曝露による細胞毒性とGABAトランスポーター2発現変化に対するベタイン の作用

衣斐 大祐(名城大学 薬学部), 大谷 駿人, 間宮 隆吉, 平松 正行

- ① タイトル (論題)
- ② <u>著者</u>
 - ※所属表示あり
- ③ 掲載誌情報 ※<u>掲載誌</u>, ISSN, 巻号, 頁, 刊行年
- ④ 論文種類

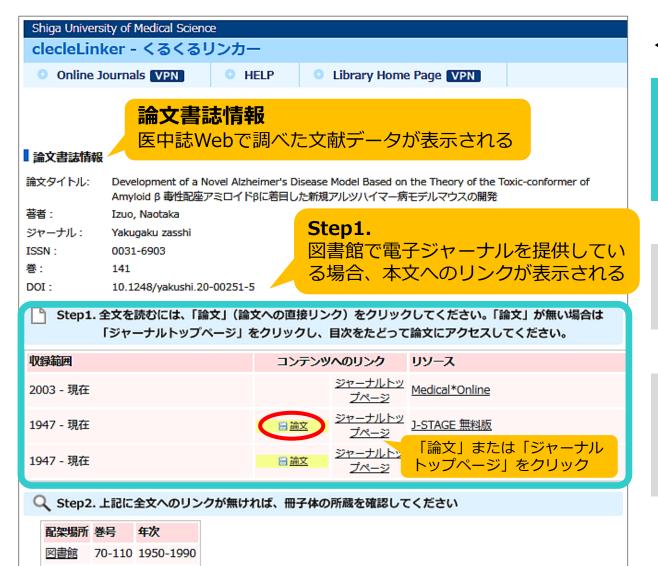
 \sim

- ⑤ <u>シソーラス用語</u>医中誌フリーキーワード
- ⑥ チェックタグ
- ⑦ 抄録
- ⑧ 文献番号、DOI
- ⑨ リンクアイコン
- ⑩ 類似文献
- ※下線リンクをクリック すると、再検索できる

論文を探すためのツール(1)

医中誌Web

くるくるLinker ~Step1.~



<本文入手までの手順>

Step1.

電子ジャーナルで 利用可能か確認





Step3.

くるくるLinker ~Step1.~

J-STAGE J-STAGEについて ▼ ニュース&PR ▼ サポート ▼ YAKUGAKU ZASSHI 資料トップ 早期公開 巻号一覧 おすすめ記事 この資料について J-STAGEトップ / YAKUGAKU ZASSHI / 141 巻 (2021) 6 号 / 書誌 誌上シンポジウム 毒性配座アミロイドβに着目した新規アルツハイマー病モデルマウスの開発 泉尾 直孝,清水 孝彦,村上 一馬,入江 一浩 + 著者情報 キーワード: Alzheimer's disease, amyloid β, the toxic conformer, immunotheral ジャーナル フリー 2021年141巻6号p.843-849 DOI https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00251-5 + 詳細 記事の概要 抄録 > 抄録 Development of therapeutics for Alzheime > 引用文献 (25) task. Amyloid β (Aβ) is one of the causati > 著者関連情報 toxic conformer among the various struct

Step1.のリンクをクリックすると提供元Webサイト から本文を電子ジャーナルで読むことができる

 $\uparrow \downarrow \downarrow$

1 /7

Vol. 141, No. 6

「PDFをダウンロード」を クリック

京 🖶 🖰 👖

843

PDFをダウンロード (314K) メタデータをタウンロード P RIS形式 **- +** 140%

サインイン カート JA ▼ Q

-Symposium Review-

毒性配座アミロイド B に着目した新規アルツハイマー病モデルマウスの開発

泉尾直孝, *, a, † 清水孝彦, a, † 村上一馬, b 入江一浩b

YAKUGAKU ZASSHI 141, 843-849 (2021)

Development of a Novel Alzheimer's Disease Model Based on the Theory of the Toxic-conformer of Amyloid β

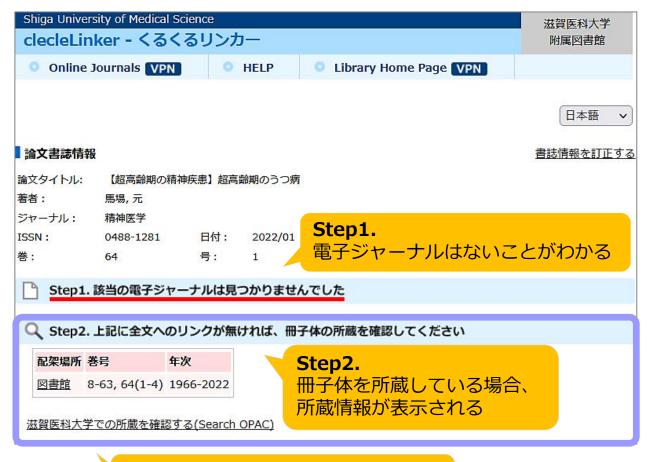
Naotaka Izuo, *,a,† Takahiko Shimizu, a,†† Kazuma Murakami, b and Kazuhiro Irieb

^aThe Graduate School of Medicine, Chiba University; 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan: and ^bThe Graduate School of Agricultural Sciences, Kyoto University; Kitashirakawa-Oiwake-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8224, Japan.

(Received December 4, 2020)

Development of therapeutics for Alzheimer's disease (AD) is an urgent research task. Amyloid β (A β) is one of the causative proteins of AD. Irie et al. identified a toxic conformer among the various structures of 42-mer A β (A β 42). This conformer, which possesses a turn structure at the positions Glu22-Asp23, exhibits rapid oligomerization and potent neurotoxicity. By the generation of conformationally-specific antibodies against this toxic conformer of A\beta, eleva-

くるくるLinker ~Step2.~



<本文入手までの手順>

Step1.



Step2.

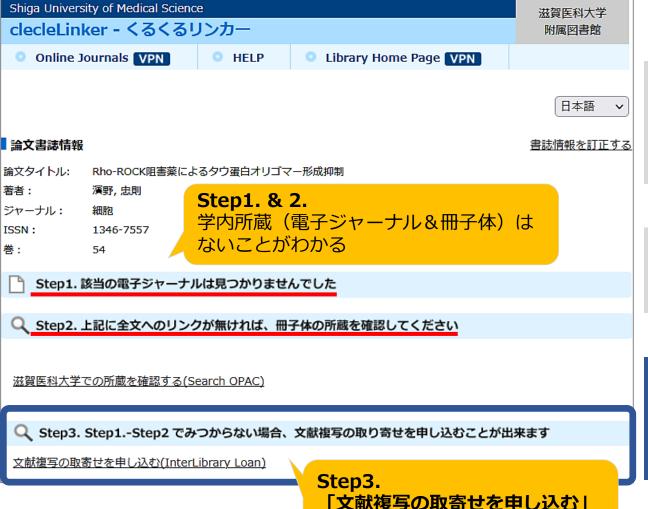
冊子体の所蔵を確認



「滋賀医科大学での所蔵を確認する」

からCanZoで所蔵を確認

くるくるLinker ~Step3.~



リンクをクリック

<本文入手までの手順>

Step1.



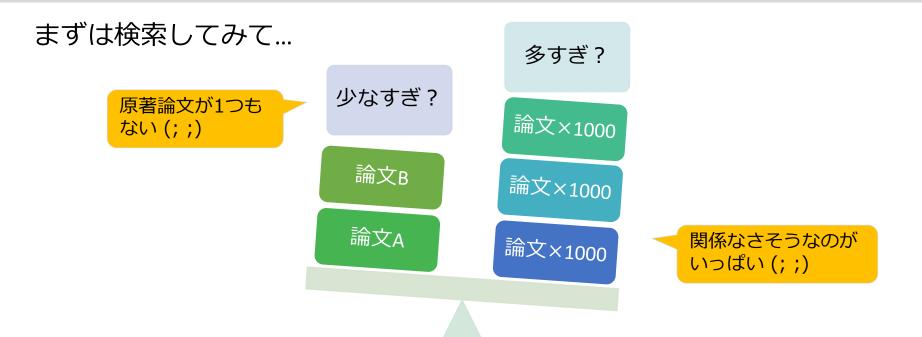


Step3.

学外より文献複写の 取り寄せを依頼(有料)

医中誌Web

検索結果の評価



件数だけでなく、タイトルや抄録も見て、どんな文献がヒットしたのか確認!

検索語の検討&検索式の見直し



- ✓ テーマをもっと具体的に or 一般的に
- ✓ 他の言い方はできないか、違う言い回しは?
- ✓ 別のキーワードも追加してみる?

医中誌Web ログアウト



! 注意!

- ・本学では、同時に8人までアクセス可能
- ・ブラウザの「×」をクリックして終了すると、しばらく ログが残って、次の人がログインできなくなる



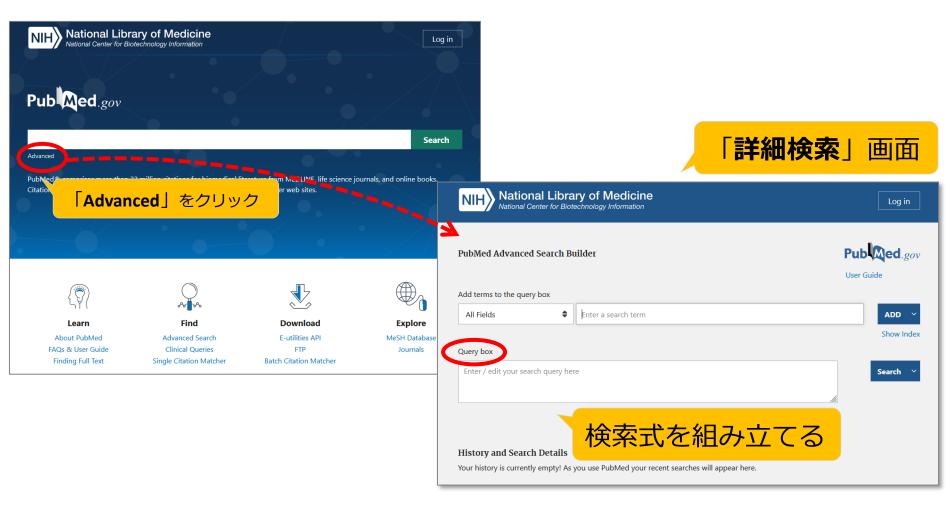
データベース名	検索する 言語	収録年代	特徴
医中誌Web [イチュウシウェブ]	日本語	1946~	国内で発行している医学・歯学・薬学・看護学及び その関連領域の雑誌や紀要、会議録 約7,500誌から 収録した1,480万件以上の論文情報が検索できる。 (VPN可。同時アクセス8人)
PubMed [パブメド]	英語	1946~	世界で発行されている、医学・生命科学関連の雑誌から収録した約3,300万件の論文、抄録情報を検索できるデータベース。
CiNii Research [サイニィ]	日本語		文献だけでなく、外部連携機関、機関リポジトリ等の研究データ、KAKENの研究プロジェクト情報などを含めて、横断検索が可能。医中誌Webが収録範囲としない分野(医学関連以外)を広くカバー。
Scopus [スコーパス]	英語		エルゼビア社が提供する世界最大規模の抄録・索引 データベース。25,700誌以上の雑誌を収録し、 1970年以降の論文は、抄録に加えて参考文献・被 引用論文の情報も収録。

PubMedにアクセス



論文を探すためのツール② PubMed 検索画面

キーワード検索のほか、Advanced Search(詳細検索)では、検索式を組み立てたり、 履歴を使った検索を行うことができます。



論文を探すためのツール② PubMed 検索のコツ (1)

- 複数の検索語がある場合
 - *スペースで区切って入力 ex.) Amyloid Peptides
- 著者名で検索する場合
 - * ラストネーム(姓)はフルで、ファーストネーム(名) とミドルネームはイニシャルで入力 ex.) Uemoto, S
 - * 2002年以降出版の文献は、フルネームで検索可能 ex.) Uemoto, Shinji
- 雑誌名で検索する場合
 - *完全な雑誌名でも、略誌名でも検索可能 ex.) International journal of molecular sciences Int 1 Mol Sci

論文を探すためのツール② PubMed 検索のコツ (2)

- 論理演算子(AND, OR, NOT)
 - *演算子は大文字で入力 ex.) vitamin c AND common cold
- 前方一致検索
 - * 検索語の最後にアスタリスク(*) をつけると、 語尾変化のある単語がまとめて検索可能 ex.) nurs* → nurse, nurses, nursing, ... など
- 熟語(フレーズ)の検索*ダブルクォーテーションで囲むex.) "kidney allograft"
- ストップワード
 *ストップワードは検索対象外
 ex.) a, by, can, for, the, ... など

PubMed 英語のキーワードを調べる(1)

オンライン辞書で検索する

ライフサイエンス辞書 https://lsd-project.jp/cgi-bin/lsdproj/ejlookup04.pl

生命科学分野に特化したWeb英和・和英辞書



英辞郎 on the WEB https://eow.alc.co.jp/

アルク提供の英和・和英検索サービス 一般的な単語から医学用語まで幅広く収録

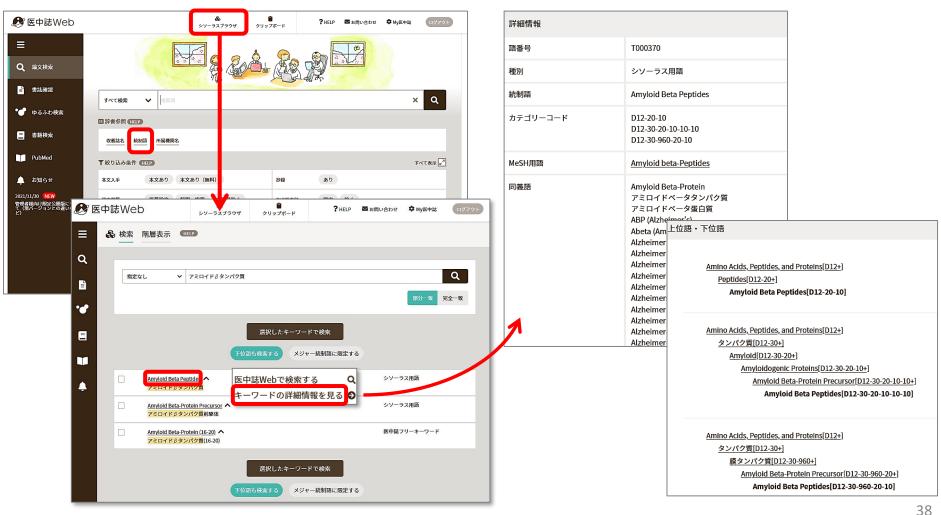


 参考図書で調べる *図書館1階参考図書コーナーにあり 『南山堂医学大辞典第20版』南山堂,2015.4
 『看護・医学事典第7版』医学書院,2014.2

ほか

PubMed 英語のキーワードを調べる(2)

医中誌Web シソーラスブラウザや辞書参照の「統制語」を確認する



PubMed 英語のキーワードを調べる(3)

日本語文献の英文タイトルや抄録、キーワードに注目

Vol. 141, No. 6

YAKUGAKU ZASSHI 141, 843-849 (2021)

843

-Symposium Review

毒性配座アミロイドβに着目した新規アルツハイマー病モデルマウスの開発

泉尾直孝, *,4,1 清水孝彦, 4,11 村上一馬,6 入江一浩6

Development of a Novel Alzheimer's Disease Model Based on the Theory of the Toxic-conformer of Amyloid β

Naotaka Izuo, *,a,† Takahiko Shimizu,a,† Kazuma Murakami, b and Kazuhiro Irieb

^aThe Graduate School of Medicine, Chiba University; 1–8–1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260–8670, Japan: and ^bThe Graduate School of Agricultural Sciences, Kyoto University; Kitashirakawa-Oiwake-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606–8224, Japan.

(Received December 4, 2020)

Development of therapeutics for Alzheimer's disease (AD) is an urgent research task. Amyloid β ($A\beta$) is one of the causative proteins of AD. Irie et al. identified a toxic conformer among the various structures of 42-mer $A\beta$ ($A\beta42$). This conformer, which possesses a turn structure at the positions Glu22-Asp23, exhibits rapid oligomerization and potent neurotoxicity. By the generation of conformationally-specific antibodies against this toxic conformer of $A\beta$, elevation of the toxic conformer in the AD brain was strongly suggested. To investigate the pathogenic role of the toxic conformer in AD, passive immunization experiments against conventional AD model mice were conducted. Specific antibody administration improved the behavioral abnormalities observed in AD model mice without affecting senile plaque pathology. Next, knock-in mice exclusively producing the toxic conformer of $A\beta$ were generated. These mice exhibited cognitive dysfunction and oligomerization of $A\beta$, which preceded the onset of the plaque deposition. Taken together, the toxic conformer of $A\beta$ is confirmed to be involved in the pathogenesis of AD, and our knock-in mice could be useful in analyzing the $A\beta$ oligomer-related pathology of AD.

Key words—Alzheimer's disease; amyloid β ; the toxic conformer; immunotherapy; knock-in mice

1. はじめに

少子高齢化が続くわが国において、2020年の時点での65歳以上の高齢者人口は30%に迫っており、超高齢社会の基準である21%を大きく上回っている。また、2025年には75歳以上の後期高齢者が人口の20%に達することが見込まれており、

は、神経活動の賦活を目的とした対症療法に限られ ており、AD の進行を食い止める治療薬の開発が強 く求められている。

ADでは、見当識や学習記憶などの認知機能の障 害が症状として現れるが、その背景には認知機能を つかさどる大脳皮管や海馬における神経脱蒸が認め 泉尾 直孝ほか,若手研究者が取り組む認知症治療薬 創出に向けた多角的アプローチ 毒性配座アミロイ ドβに着目した新規アルツハイマー病モデルマウスの 開発.薬学雑誌. 2021, 141(6), p.843-849







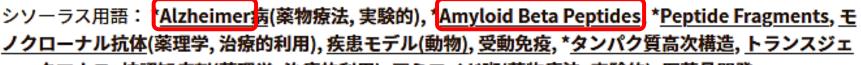
論文を探すためのツール② PubMed キーワードの選択

例えば、先ほど医中誌Webで検索した、日本語のキーワード

アミロイドβタンパク質 アルツハイマー病

で得た検索結果から、





<u>ニックマウス, 抗認知症剤(</u>薬理学, 治療的利用), <u>アミロイド斑(</u>薬物療法, 実験的), <u>医薬品開発</u>

医中誌フリーキーワード: *Amyloid Beta-Protein (1-42)

スライド 25:検索結果の詳細(『シソーラス用語と医中誌フリーワード』を抜粋)

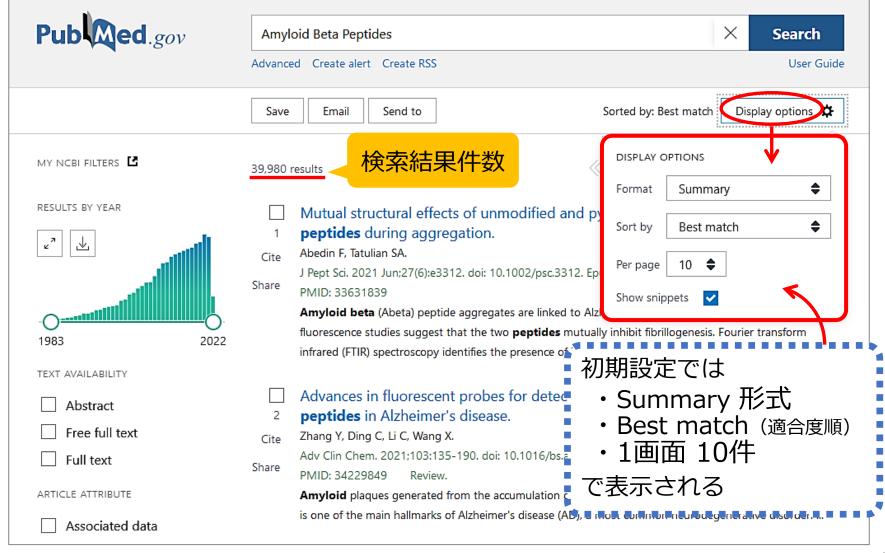
などをキーワードとして英語論文を探す

PubMed 基本編:キーワード検索

まずは「 Amyloid Beta Peptides 」で検索してみましょう

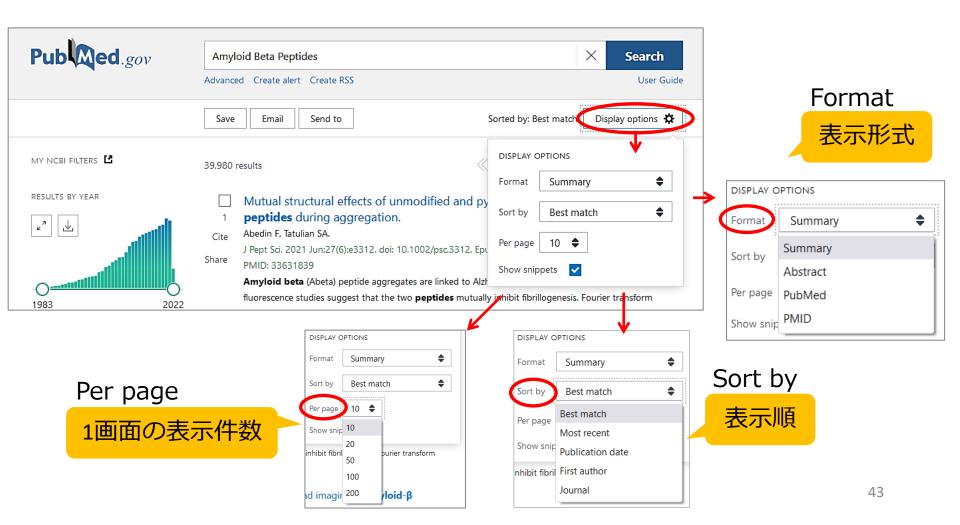


PubMed 基本編:検索結果一覧表示



PubMed 基本編:表示形式を変更

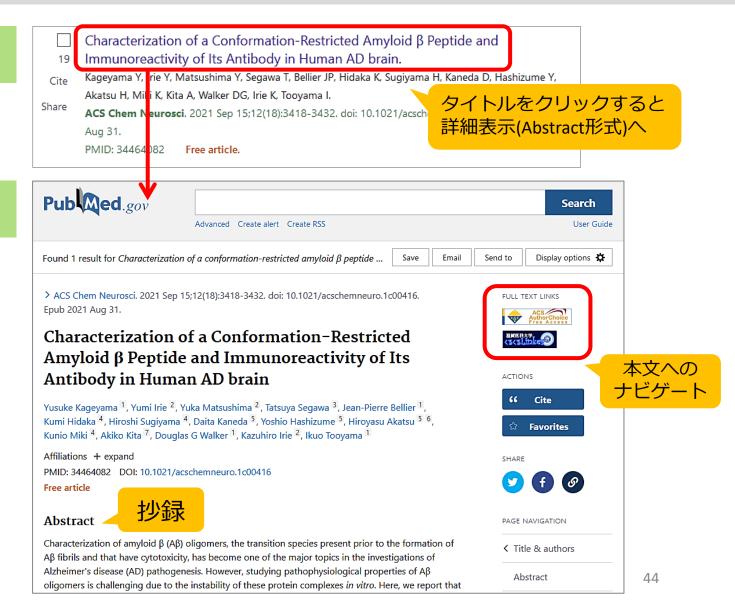
Display optionsをクリックして、 [Format] [Sort by] [Per page] から項目を変更できる



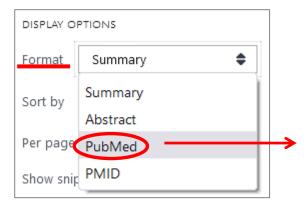
PubMed 基本編:表示形式の種類(1)

Summary形式

Abstract形式



PubMed 基本編:表示形式の種類(2)



PMID- 34464082
OWN - NLM
STAT- MEDLINE
DCOM- 20210920
LR - 20210920

IS - 1948-7193 (Electronic) IS - 1948-7193 (Linking)

VI - 12 TP - 18

.P - 18

DP - 2021 Sep 15

TI - Characterization of a Conformation-Restricted Amyloid β Peptide and

Immunoreactivity of Its Antibody in Human AD brain.

PG - 3418-3432

LID - 10.1021/acschemneuro.1c00416 [doi]

AB - Characterization of amyloid β (Aβ) oligomers, the transition species present prior to the formation of Aβ fibrils and that have cytotoxicity, has become one of the major topics in the investigations of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis. However, studying pathophysiological properties of Aβ oligomers is challenging due to the instability of these protein complexes in vitro. Here, we report that conformation-restricted Aβ42 with an intramolecular disulfide bond at positions 17 and 28 (SS-Aβ42) formed stable Aβ oligomers in vitro. Thioflavin T binding assays, nondenaturing gel electrophoresis, and morphological analyses revealed that SS-Aβ42 maintained oligomeric structure, whereas wild-type Aβ42 and the highly aggregative Aβ42 mutant with E22P substitution (E22P-Aβ42) formed Aβ fibrils. In agreement with these observations, SS-Aβ42 was more cytotoxic compared to the wild-type and E22P-Aβ42 in cell cultures. Furthermore, we

- 文献の全データをタグ付きで表示
- この形式で保存したテキストファイルは、文献 管理ソフト EndNote に取り込むことができる

brains of AD subjects. The SS-A β 42 and TxCo-1 antibody should facilitate understanding of the pathological role of A β with toxic conformation in AD.

FAU - Kageyama, Yusuke

AU - Kageyama Y

ex

AD - Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Shiga 520-2192, Japan.

FAU - Irie, Yumi

AU - Irie Y

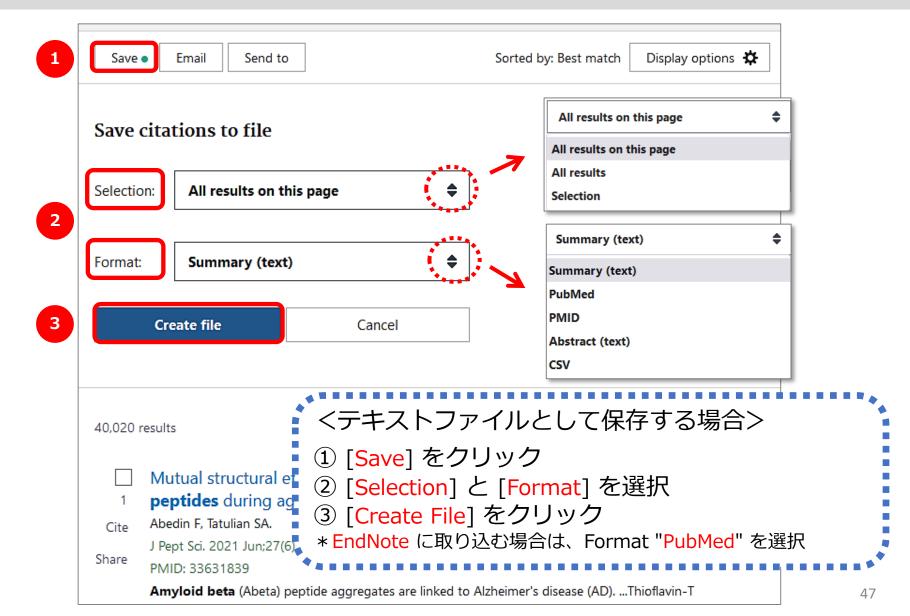
45

PubMed 基本編:文献データについて



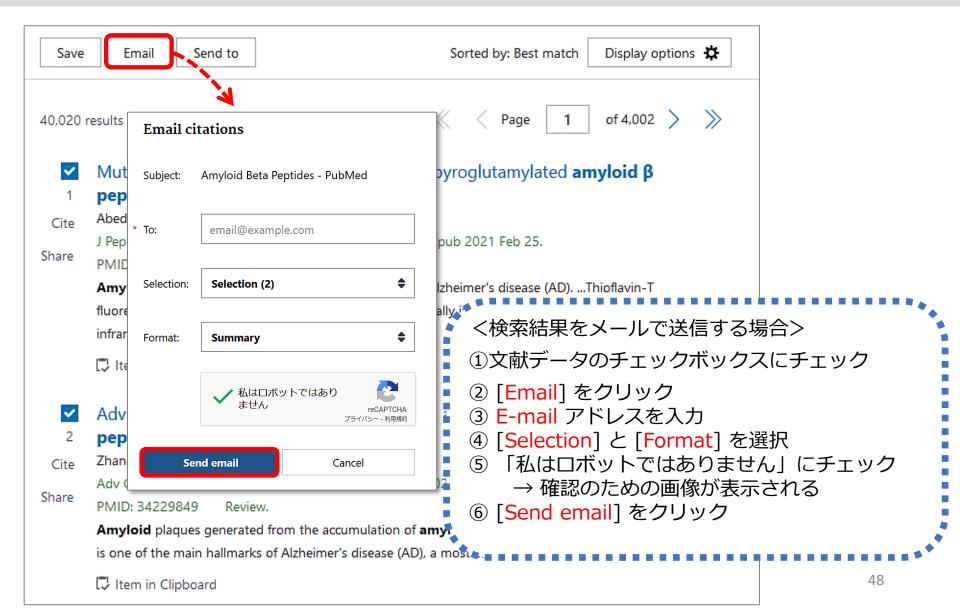
画又を探すための。 PubMed

基本編:検索結果の保存 [Save]

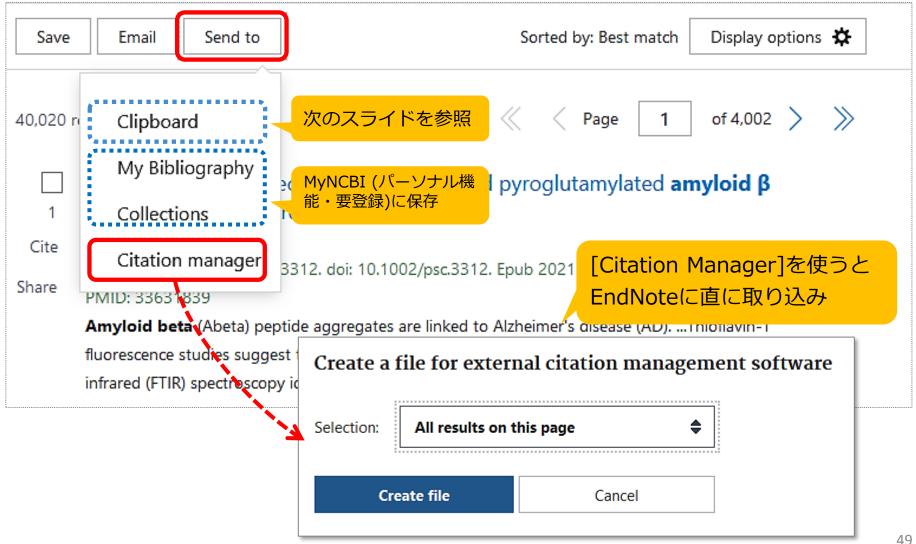


PubMed

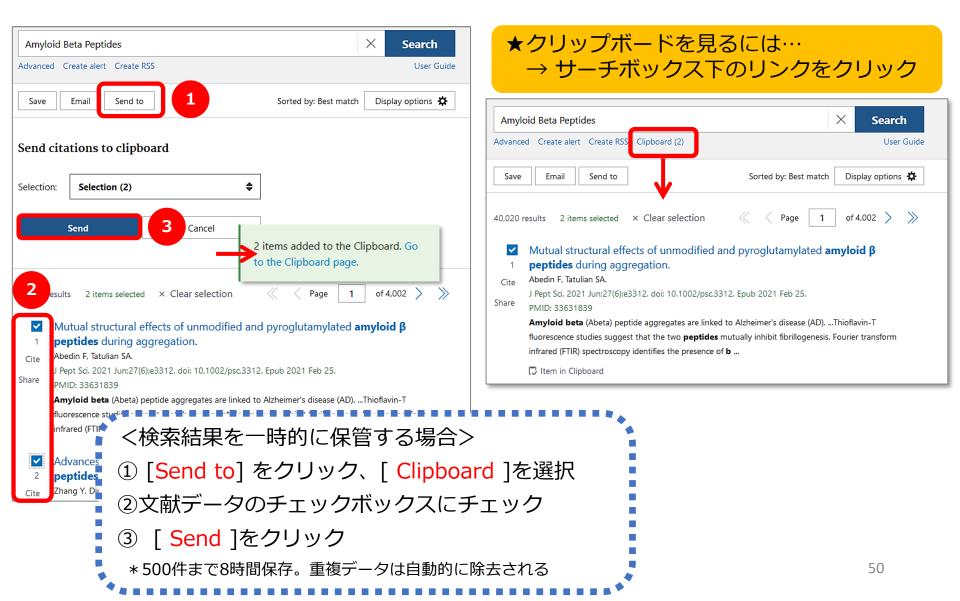
基本編:検索結果をメールで送信 [Email]



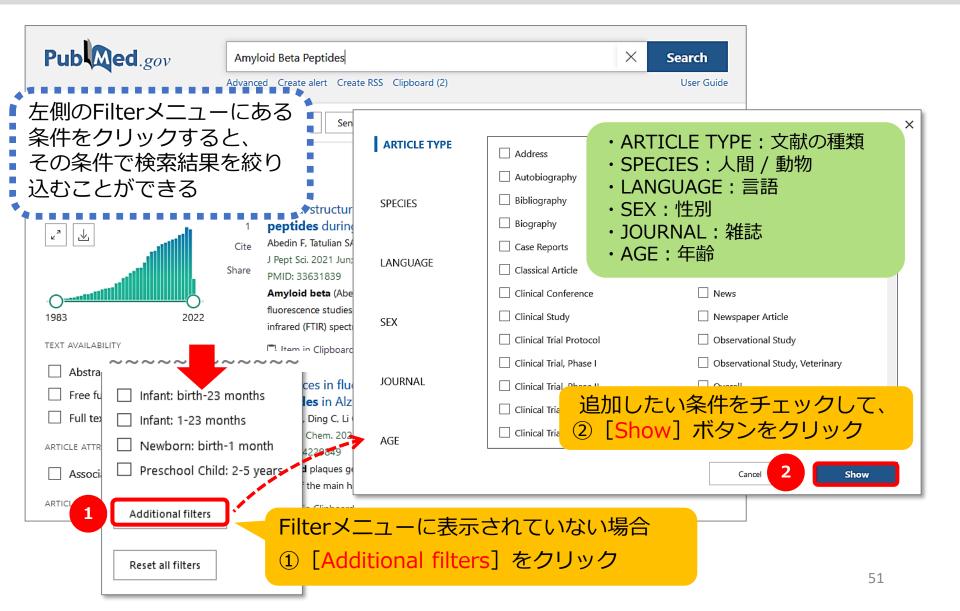
PubMed 基本編:検索結果の保存 [Send to]



PubMed 基本編:検索結果の保存 [Clipboard]

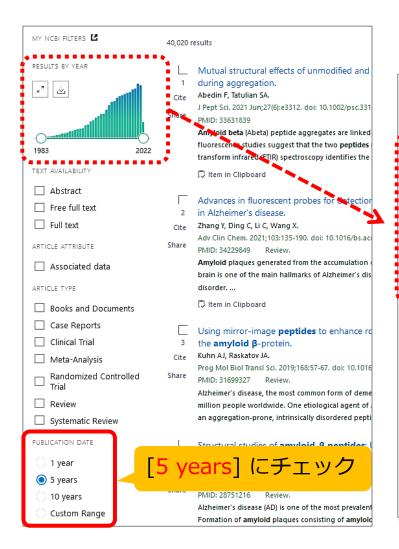


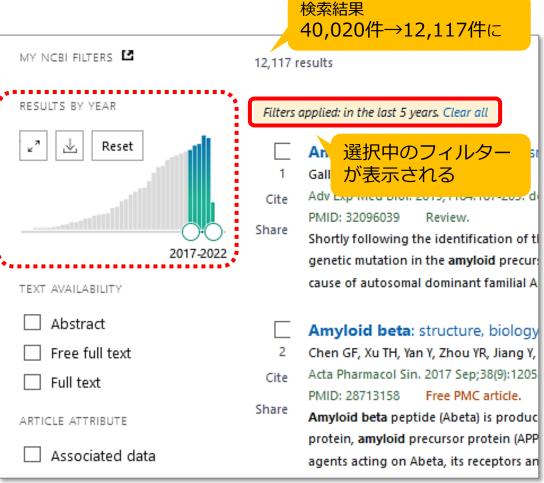
PubMed 基本編:検索結果を絞り込むには



論文を探すためのツール② PubMed 基本編: Filterで絞り込む(1)

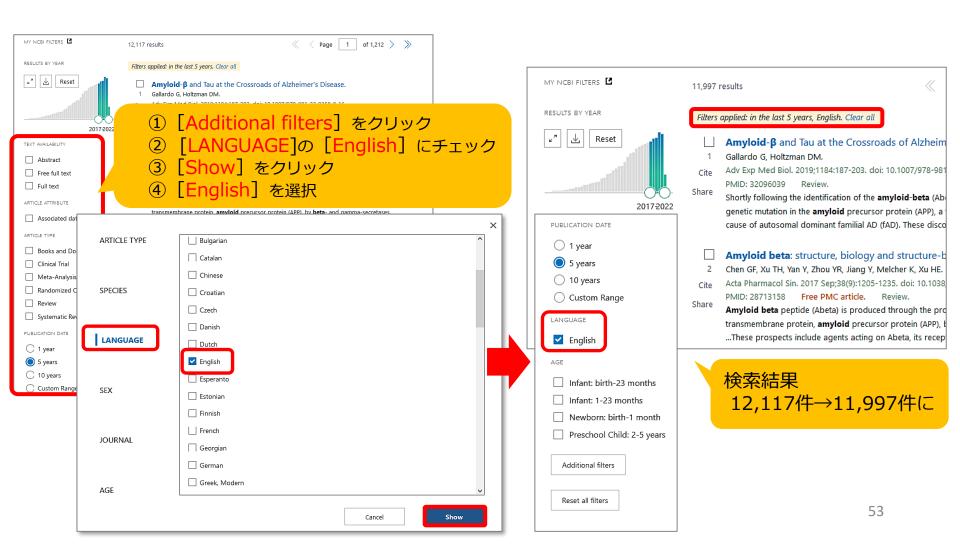
例:「**直近5年**」の間に「英語」で書かれた論文に絞り込む





論文を探すためのツール② PubMed 基本編: Filterで絞り込む(2)

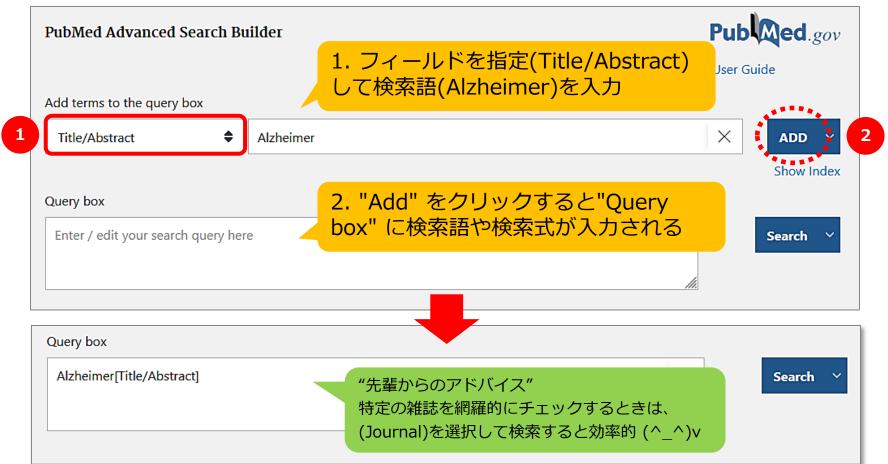
例:「直近5年」の間に「英語」で書かれた論文に絞り込む



PubMed 応用編: Advanced検索(1)

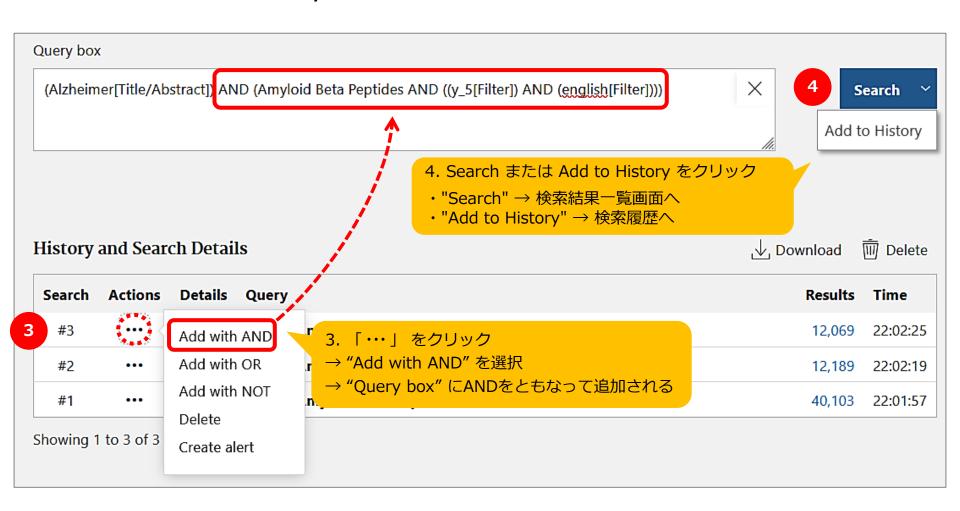
検索式を組み立てる / フィールドを指定して検索

サーチボックス下の"Advanced"リンクから



論文を探すためのツール② PubMed 応用編: Advanced検索(2)

検索式を組み立てる/検索履歴を使って検索

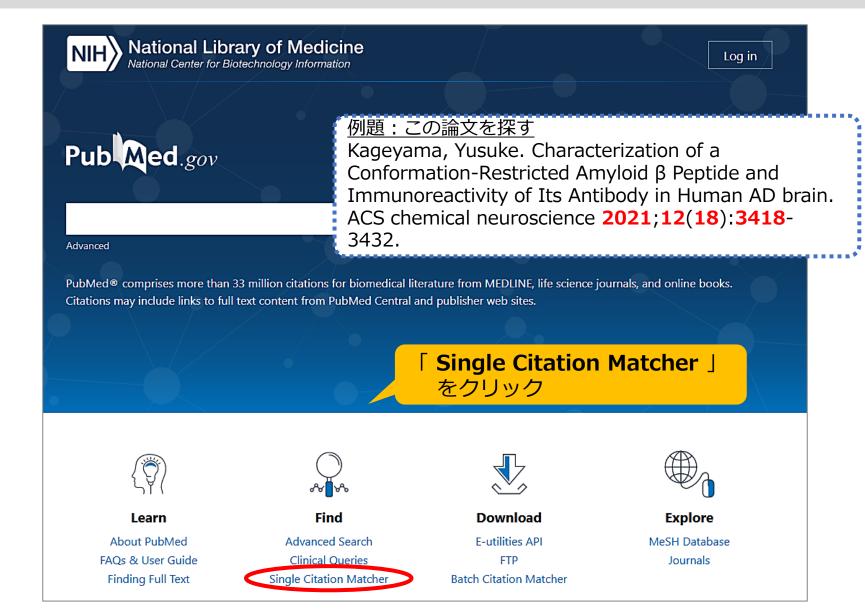


論文を探すためのツール② PubMed 特定の文献を探す(1)

Single Citation Matcher

- ・文献の不完全な情報から正確な文献情報が検索 できる
- 検索項目:
 - *掲載雑誌名(略誌名も含む)、発行年月日、 巻号、開始ページ、著者名、タイトル中の キーワード
 - *検索項目のうち一つからでも探せる!

PubMed 特定の文献を探す (2)



論文を探すためのツール② PubMed 特定の文献を探す(3)

PubMed Single Citation Matcher Use this tool to find PubMed citations. You may omit any field. Journal Journal may consist of the full title or the title					
abbreviation.					
Date Month and day are optional.	Year 2021	Month MM	Day DD		
Details	Volume 12	Issue 18	First page 3418		
Author					
Use format lastname initials for the most comprehensive results, e.g., Ostell J. See also: Searching by author.		第一著者/最終著者	に限定できる		
Limit authors	Only as first author Only as last author				
Title words					
	Search	Clear			

PubMed 文献を入手するには?

J Abnorm Child Psychol. 2018 May;46(4):755-768. doi: 10.1007/s10802-017-0337-y.

Infant Parasympathetic and Sympathetic Activity during Baseline, Stress and Recovery: Interactions with Prenatal Adversity Predict Physical Aggression in Toddlerhood

J Suurland 1 2, K B van der Heijden 3 4, S C J Huijbregts 3 4, S H M van Goozen 3 5, H Swaab 3 4

Affiliations + expand

prenat

PMID: 28782091 PMCID: PMC5899751 DOI: 10.1007/s10802-017-0337-y

Free PMC article



検索結果、文献の詳細 (Abstract形式)に表示され るアイコンに注目!



" Free " と表示されたアイコンは、 無料で本文が入手可能

context of adversity. Previous work examining interactions between early adversity and AINS functioning

✓ Title & authors



in infancy is scarce and has not examined PNS and SNS mo rate the r in 124 social (RSA) and sympath ztic pre-eje

雑誌の発行元のリンクは、本学が契 約している場合、本文が入手可能

recovery irom emotional challenge were measured at o months. r hysical aggression and non aggression/oppositional behavior were measured at 30 months. The results showed that cumulative



predicted elevate physical a d; howe the effe

activity و ا d by low baseline d by decreased activity (i.e., co 本文が入手可能かチェック!

systems at baseline and/or in response to emotional challenge. These findings extend our understanding of the interaction between perinatal risk and infant ANS functioning on developmental outcome.

Keywords: Aggression; Infancy; Pre-ejection period; Prenatal risk; Respiratory sinus arrhythmia; Stress reactivity.

References

Publication types

データベース名	検索する 言語	収録年代	特徴
医中誌Web [イチュウシウェブ]	日本語	1946~	国内で発行している医学・歯学・薬学・看護学及び その関連領域の雑誌や紀要、会議録 約7,500誌から 収録した1,480万件以上の論文情報が検索できる。 (VPN可。同時アクセス8人)
PubMed [パブメド]	英語	1946~	世界で発行されている、医学・生命科学関連の雑誌から収録した約3,300万件の論文、抄録情報を検索できるデータベース。
CiNii Research [サイニィ]	日本語		文献だけでなく、外部連携機関、機関リポジトリ等の研究データ、KAKENの研究プロジェクト情報などを含めて、横断検索が可能。医中誌Webが収録範囲としない分野(医学関連以外)を広くカバー。
Scopus [スコーパス]	英語		エルゼビア社が提供する世界最大規模の抄録・索引 データベース。25,700誌以上の雑誌を収録し、 1970年以降の論文は、抄録に加えて参考文献・被 引用論文の情報も収録。

論文を探すためのツール③ CiNIII Docoor

CiNii Research にアクセス



データベース名	検索する 言語	収録年代	特徴
医中誌Web [イチュウシウェブ]	日本語	1946~	国内で発行している医学・歯学・薬学・看護学及び その関連領域の雑誌や紀要、会議録 約7,500誌から 収録した1,480万件以上の論文情報が検索できる。 (VPN可。同時アクセス8人)
PubMed [パブメド]	英語	1946~	世界で発行されている、医学・生命科学関連の雑誌から収録した約3,300万件の論文、抄録情報を検索できるデータベース。
CiNii Research [サイニィ]	日本語		文献だけでなく、外部連携機関、機関リポジトリ等の研究データ、KAKENの研究プロジェクト情報などを含めて、横断検索が可能。医中誌Webが収録範囲としない分野(医学関連以外)を広くカバー。
Scopus [スコーパス]	英語		エルゼビア社が提供する世界最大規模の抄録・索引 データベース。25,700誌以上の雑誌を収録。また 1970年以降の論文は、抄録に加えて参考文献・被 引用論文の情報も収録。

Scopus にアクセス



まとめ (1)

<文献検索の意義>

- ・現在までの研究状況の全体像を知る
- ・自分の研究の位置づけを明確にする
- ・研究のヒントを得る
- → 先行研究(すでにある事実や他の人の見解)を正確に理解し、それ を踏まえ、オリジナリティのある研究を!

〈データベースを検索する必要性〉

- ・信頼できる情報のみを対象に検索できる
- ・多様な検索ができる
- ・検索の記録を残すことができる
- → 引用、および参考文献等に挙げる情報は、その出所を明示する必要があるため、文献検索結果の再現性が重要!

まとめ (2) データベースへのアクセス方法



まとまっていますよく使うデータベースが

まとめ 学外から電子資料やデータベースを利用する①

▶ VPNサービスと学認 (Shibboleth認証) サービス





まとめ 学外から電子資料やデータベースを利用する②

▶ VPNサービスと学認 (Shibboleth認証) サービス



電子資料をクリックしたあとの画面 > 機関認証 認証ID: 認証パスワード: 認証しない(ゲスト利用) 認証する 学認アカウントをお持ちの方はこちら ※認証ID/認証ピ<u>マロードをおはセスセンサ</u>る @ GakuNin. 【認証しない 所属機関の選択 サービス'elib.maruzen.co.jp'を利用するために認証が必要です → 選択 神戸市外国語大学 滋賀医科大学 京都府立医科大学 滋賀医科大学 ログインサービス: Maruzen eBook Library > MMC学認ページ バスワード ログインを記憶しません。 □ このサービスへの属性送信の同意を取り Login 学術図書の電子書籍閲覧プラットフォーム

ありがとうございました

わからないことがありましたら、お気軽にお尋ねください ~

滋賀医科大学 附属図書館 利用支援係 hqjouser@belle.shiga-med.ac.jp 077-548-2080