

国立長寿医療研究センター

認知症先進医療開発センター

年報

2012 年度

目 次

1. 予防開発部	1
2. 脳機能画像診断開発部	24
3. 治療薬探索研究部	42
4. 分子基盤研究部	50
5. 先進医療データ管理室	58
6. NC・企業連携共同研究部	63
7. アルツハイマー病研究部	69
8. アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム	75
9. 創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム	78

予防開発部

(1) 構成員

部長 下方 浩史

室長

長期縦断疫学研究室 欠員

予防栄養研究室 大塚 礼

流動・長寿医療研究開発費研究員

西田 裕紀子

丹下智香子

加藤 友紀

李 成喆

富田 真紀子

幸 篤武

客員研究員

森 圭子

新野 直明

甲田 道子

大藏 倫博

福川 康之

安藤 富士子

今井 具子

内田 育恵

研究生

坪井 さとみ

山口 孝子

野村 秀樹

中西 千織

松田 淳平

相澤 博子

服部恵美

梶岡 多恵子

小坂井 留美

北村 伊都子

金 興烈

森山 雅子

研究補助員・事務補助員

戸田 佐江子

堤 洋子

稲田 嘉子

坂野 和徳

穴戸 弥生

金森 久美子

永田 千佳

田中 美千代

構 実千代

松川 昌子

鳥居 三重子

神野 順子

岡本 桂子

矢田 智子

種子田 雅子

真田 三幸

加島 直子

鳥居 久美子

廣瀬 由美子

岩田 由喜

本多 由子

前馬 恵子

近藤 緑

佐野 まゆみ

鈴木 洋子

竹内 恵里子

山本 広美

黒田 春美

田中 江美香

芳本 里佳

赤井 菊美

森 あさか

竹内 奈津子

中川 舞
岡田 章宏
織部 好美
日下 通代
岩尾 真奈美
高橋 麻紗子
間瀬 加奈子
小笠原 仁美
百瀬 知奈
近藤 久美
志満津 仁子
長森 由紀子

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

予防開発部は認知症の要因となる生活習慣や疾患、社会的背景などを疫学調査により研究して、認知症の予防法の開発研究を行っている。

予防開発部では老化の認知症などの老年病の経時的変化をとらえることのできる縦断疫学研究を進めている。研究の中心は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」であり、平成 9 年 11 月に開始した。対象は無作為抽出された地域住民(観察開始時年齢が 40 歳～79 歳)で、一日 7 名に頭部 MRI、二重 X 線吸収検査 (DXA)、腹部・大腿部 CT 検査、心臓・頸動脈超音波断層検査、写真撮影を併用した栄養調査、

各種心理調査、運動機能調査などを含む千項目以上にも及ぶ検査・調査を年間を通して行っている。平成 11 年度に 2,267 名のコホートを完成させ、新たな参加者を加えながら 2 年ごとの繰り返し調査を行っている。平成 24 年度は、平成 22 年 7 月に開始した第 7 次調査を継続して実施し、平成 24 年 7 月に 2,330 名で調査を終了した。終了した第 1 次から 6 次調査までの調査結果を性・年代別のモノグラフとしてインターネット上で公開している。平成第 7 次調査データについても確認および修正を行い、インターネット上にモノグラフとして公開した。これらのデータを用いて、平成 24 年度には医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学・分子疫学などの各分野で、老化、老年病、特に認知症の要因や予防に関連する数多くの研究成果をあげた。

予防栄養研究室は加齢に伴う疾患と栄養との関連についての疫学調査や研究を行うとともに、栄養疫学的手法によって認知症の予防法の開発をめざしている。平成 24 年度は、特に DHA、EPA、アラキドン酸などの脂肪酸摂取量、血中濃度と認知機能との関連についての検討を中心に研究を実施した。

予防栄養研究室：大塚礼
疾病及び加齢に伴って生ずる心身の変化の予防に係る
栄養疫学的調査研究

予防栄養研究室は疾病及び加齢に伴って生ずる心身の変化の予防に係る栄養疫学的調査を行うことを目的として研究を行っている。平成 24 年度は脂肪酸等の微量栄養素による認知機能低下予防研究の一貫として、特に血中脂肪酸濃度に注目した研究 1)と、脂肪酸と認知機能に関する研究 2)－3)を実施した。

解析対象者は 1)－3)の項目いずれも予防開発部で実施されている地域在住一般住民を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第 1 次から第 6 次調査の参加者である。血清脂肪酸濃度は空腹時採血から分離した血清を凍結保存後、外部機関において測定した。

1) 血清脂肪酸濃度の年齢群間差

脂肪酸と認知機能との関連を検討する上で、年齢が交絡要因として介在している可能性が考えられた。そこで認知機能との関連が報告されつつある不飽和脂肪酸(EPA, DHA, アラキドン酸)の血清脂肪酸濃度については、特に年齢群間差に注目した解析を実施した。高齢群ほど、血清 EPA、DHA 濃度は高値を示すこと、一方血清アラキドン酸濃度は低値を示すことを明らかにした。

また EPA、DHA は必須脂肪酸であり血中濃度は食事による脂肪酸

摂取量の影響を強く受けることから、食事摂取量を加味した解析を実施した。その結果、血清 EPA, DHA, アラキドン酸濃度の年齢群間差は、食事による脂肪酸摂取量等を考慮しても消失しないことを確認し報告した。

2) 脂肪酸摂取量と認知機能の関連

脂肪酸 45 種を含む栄養素等摂取量は 3 日間食事秤量記録調査から算出した。n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連を検討し、n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量が多い群ほど、教育歴など多変量調整後も、ウェクスラー成人知能検査で評価した符号得点（情報処理能力）が高い結果を得た。

3) 血清脂肪酸と認知機能の関連

血中濃度と符号得点との関連性では、n-6 系多価不飽和脂肪酸の中でも血清リノール酸濃度が高い群ほど符号得点が高く、ベースラインの血清濃度を調整しても、血清リノール酸濃度が高い群ではその後の符号得点の低下が少ない結果を見出した。

このように本年度は認知機能と関連を有する可能性が高い脂肪酸の絞り込みを進めることができた。

引き続き、縦断的解析を中心に本課題について検討する。

研究業績（予防開発部）

I. 論文発表

1. 原著

Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T:
Contribution of Complement Factor H Y402H Polymorphism to Sudden Sensorineural Hearing Loss Risk and Possible Interaction with Diabetes.
Gene, 499: 226-230, 2012.

Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H:
Regular exercise history as a predictor of exercise in community-dwelling older Japanese people.
J Phys Fit Sports Med, 1: 167-174, 2012.

Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M, Shimokata H, Nakashima K:
Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan.
Dement Geriatr Cogn Disord Extra, 2: 190-199, 2012.

Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T:
Polymorphisms in Genes Involved in Inflammatory Pathways in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss.
J Neurogenet, 26: 387-396, 2012.

Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T:
The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment.
Aging Clin Exp Res, 24: 423-429, 2012.

Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T:

Polymorphisms in Genes Involved in Oxidative Stress Response in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss and Ménière's Disease in a Japanese Population.

DNA Cell Biol, 31: 1555-1562, 2012.

Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H:

Divergent significance of bone mineral density changes in aging depending on sites and sex revealed through separate analyses of bone mineral content and area.

J Osteoporos, 2012: 642486, 2012.

Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H:

Relationship between physical activity and brain atrophy progression.

Med Sci Sports Exerc, 44: 2362-2368, 2012.

Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T:

Characteristics of Cognitive Function in Early and Late Stages of Amnestic Mild Cognitive Impairment.

Geriatr Gerontol Int, 13: 83-89, 2013.

Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T:

Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss.

Life Sci, 92: 541-546, 2013.

Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H:

The Relationship Between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population – An 8-year longitudinal study.

J Am Geriatr Soc, 61: 452-453, 2013.

Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H:

Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79.

Lipids (in press)

Osuga Y, Okamura K, Ando F, Shimokata H:

Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese.

Geriatr Gerontol Int (in press)

Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A:

High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture.

Geriatr Gerontol Int. (in press)

Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T:

A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment.

PloS One (in press)

Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T:

Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease.

Free Radic Res (in press)

Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T:

Association Between Polymorphisms in Genes Encoding Methylenetetrahydrofolate Reductase and the Risk of Ménière's Disease.

J Neurogenet (in press)

内田育恵, 杉浦彩子, 中島務, 安藤富士子, 下方浩史:

全国高齢難聴者数推計と10年後の年齢別難聴発症率—老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より.

日老医誌, 49 : 222-227, 2012.

杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史 :

高齢者の耳垢の頻度と認知機能、聴力との関連.

日老医誌, 49 : 325-329, 2012.

丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史 :

成人後期における日常生活活動能力と主観的幸福感の関連に認知機能が及ぼす影響.

日本未病システム学会雑誌, 18 : 68-71, 2012.

安藤富士子, 今井具子, 加藤友紀, 大塚礼, 松井康素, 竹村真里枝, 下方浩史 :
血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症/骨量減少発症リスクに及ぼす影響.

日本未病システム学会雑誌, 18 : 89-92, 2012.

内田育恵, 杉浦彩子, 岸本真由子, 植田広海, 寺西正明, 中島務 :

中高年糖尿病教育入院患者における糖尿病関連要因の聴力への影響.

Audiol Jpn, 55 : 182-189, 2012.

幸篤武, 與谷謙吾, 石道峰典, 田巻弘之, 春日規克 :

ジャンプトレーニング並びに持久走トレーニングによるラット下肢骨及び骨格筋の発達変化とその関連性.

日本運動生理学雑誌, 19 : 65-73, 2012.

富田真紀子, 金井篤子 :

大学生が展望するワーク・ファミリー・バランスワーク・ファミリー・コンフリクト/ファシリテーション予期について男女別の観点からー.

産業・組織心理学研究, 26 : 35-52, 2012.

内田育恵, 杉浦彩子, 植田広海, 中島務 :

中耳機能 10 年間の推移ー老化に関する長期縦断疫学研究より.

Otol Jpn, 22 : 223-230, 2012.

李成喆, 西田裕紀子, 金興烈, 幸篤武, 森あさか, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史 :

地域在住高齢者の身体活動と認知機能に関する縦断的研究.
日本未病システム学会雑誌, 18 : 123-126, 2012.

西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史 :
中高年者の開放性が知能の経時変化に及ぼす影響 : 6 年間の縦断的検討.
発達心理学研究, 23 : 276-286, 2012.

西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史 :
高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか : 8 年間の縦断的検討.
老年社会科学, 34 : 370-381, 2012.

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史 :
地域在住中高齢者の膝関節変形と膝伸展筋力との関連.
Osteoporosis Jpn, 20 : 254-256, 2012.

大萱陽子, 吉田正貴, 安藤富士子, 下方浩史 :
メタボリック症候群は下部尿路症状の危険因子となるか—4 年間の縦断的研究—.
NBS, 23 : 300-306, 2012.

丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史 :
中高年者に適用可能な死に対する態度尺度(ATDS-A)の構成および信頼性・妥当性の検討.
日老医誌, 50 : 88-95, 2013.

丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史 :
成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響.
日本未病システム学会雑誌. (印刷中)

堀川千賀, 大塚礼, 加藤友紀, 河島洋, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史 :
トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴～地域在住の中高年男女における検討～.
日本未病システム学会雑誌. (印刷中)

大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史 :
地域在住中高年男女における性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率.
日本栄養・食糧学会誌. (印刷中)

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史 :
地域在住中高齢者における膝関節痛と膝伸展筋力の関連.
JOSKAS 誌. (印刷中)

2. 総説

Shimokata H, Ando F:
Aging-related genotype.
Anti-Aging Med, 9: 185-191, 2012.

植田広海, 内田育恵, 岸本真由子 :
耳硬化症.
耳喉頭頸, 84 : 65-69, 2012.

安藤富士子 :
簡単な運動で骨のアンチエイジング.
まいんど, 24 : 12-13, 2012.

下方浩史, 安藤富士子 :
日常生活機能と骨格筋量、筋力との関連.
日老医誌, 49 : 195-198, 2012.

内田育恵 :
糖尿病患者さんにとっての睡眠の重要性.
べんちのーと, 23 : 16-17, 2012.

内田育恵, 杉浦彩子 :
初めて補聴器を患者さんに適合する場合について Q7 80~100 歳代での場合は?
MB ENT, 144 : 38-42, 2012.

内田育恵, 植田広海 :
老人性難聴.
JOHNS, 28 : 1341-1346, 2012.

下方浩史, 安藤富士子 :
認知症の実態と予防の重要性.
日本未病システム学会雑誌, 18 : 79-83, 2012.

下方浩史, 安藤富士子 :
疫学研究からのサルコペニアとそのリスクー特に栄養との関連.
日老医誌, 49 : 721-725, 2012.

幸篤武, 安藤富士子, 下方浩史 :
虚弱, サルコペニアの疫学ー日本人データからー.
BJN Japan, 3 : 67-74, 2013.

松井康素, 原田敦 :
関節の老化.
Clin Calcium, 23 : 15-22, 2013.

吉村典子, 中村耕三, 阿久根徹, 藤原佐枝子, 清水容子, 吉田英世, 大森豪,
須藤啓広, 西脇祐司, 吉田宗人, 下方浩史 :
LOCOMO スタディ.
日本臨床. (印刷中)

下方浩史, 安藤富士子 :
検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ー.
日老医誌. (印刷中)

下方浩史, 安藤富士子 :
老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明.
Geriat Med. (印刷中)

加藤友紀, 下方浩史, 安藤富士子 :
高齢者のうつと栄養.
Geriat Med. (印刷中)

大塚礼, 下方浩史, 安藤富士子 :
高齢者の栄養に関する疫学研究.
Geriat Med. (印刷中)

下方浩史, 安藤富士子 :
健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究.
日本未病システム学会雑誌. (印刷中)

下方浩史, 安藤富士子 :
高齢者の基準値の考え方.
JOHNS. (印刷中)

3. 著書, Chapters

杉浦彩子 :
内耳障害と転倒. 転倒予防ガイドライン
鳥羽研二編, メディカルビュー社, p58-63, 2012.

幸篤武, 安藤富士子, 下方浩史 :
日本人における診断. 栄養・運動で予防するサルコペニア
葛谷雅文, 雨宮照祥編, 医歯薬出版株式会社, p35-40, 2013.

加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史 :
分岐鎖アミノ酸(BCAA)によるサルコペニアの予防・改善の可能性. 栄養・運動
で予防するサルコペニア
葛谷雅文, 雨宮照祥編, 医歯薬出版株式会社, p116-121, 2013.

幸篤武, 下方浩史 :
Q3.罹患の実態について教えてください. サルコペニア Q&A～高齢者における筋
量減少・筋力低下にどう対応すべきか?～
関根里恵, 小川純人編, フジメディカル出版. (印刷中)

安藤富士子, 下方浩史 :
サルコペニアを起こす高齢者の特徴は? サルコペニア Q&A～高齢者における
筋量減少・筋力低下にどう対応すべきか?～
関根里恵, 小川純人編, フジメディカル出版. (印刷中)

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

Yuki A :

Runner's World & Running Times, Nov, 23rd, 2012, More Activity, Less Brain Atroph.

Yuki A :

Huffington Post, Nov, 27th, 2012, Exercise Could Ward Off Brain Shrinkage, Study Suggests.

下方浩史 :

名古屋テレビ ドデスカ！, 平成 24 年 6 月 18 日, 「愛知県の健康寿命はなぜ長い」

杉浦彩子 :

日経メディカル, 平成 24 年 7 月号, 「高齢者の 2 割に「耳垢栓塞」」

杉浦彩子 :

Medical Tribune 45(30), 平成 24 年 7 月 26 日, 「75 歳以上の約 300 万人が耳垢栓塞と推計」

下方浩史 :

NHK テレビ NHK ニュース「おはよう東海」, 平成 24 年 9 月 19 日, 「ぎんさんの娘たち長寿の秘訣は」

下方浩史 :

名古屋テレビ アップ, 平成 24 年 10 月 12 日, 「高齢者はお肉を食べよう」

下方浩史 :

名古屋テレビ ドデスカ！, 平成 24 年 11 月 5 日, 「高齢者はお肉を食べよう」

下方浩史 :

NHK クローズアップ現代, 平成 24 年 11 月 15 日, 「“おしゃべり”で老化を防げ～ぎんさんの娘たち 元気の秘密～」

下方浩史：

名古屋テレビ アップ，平成 24 年 11 月 19 日，「ワインで認知症予防」

小坂井留美：

サンデー毎日，平成 24 年 11 月 25 日号，「最新研究で分かった運動の効用」メ
タボ予防に食後の短時間運動」

下方浩史：

スマートバイ，平成 24 年 12 月 1 日，「シニア世代に足りないのは野菜ではなく
「肉」だった」

下方浩史：

朝日新聞，平成 25 年 2 月 10 日朝刊，「ぎんさん 4 姉妹 お達者の秘訣は」

6. 特許申請，取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム，特別講演

下方浩史：

老化に影響する遺伝子多型. シンポジウム「論より証拠－疫学から見た健康長
寿のエビデンス」.

第 12 回日本抗加齢医学会総会，6 月 24 日，横浜，2012.

下方浩史：

疫学研究からのサルコペニアとそのリスクー特に栄養との関連. シンポジウム
「高齢者の「サルコペニア」ならびに「虚弱」とその対策」.

第 54 回日本老年医学会学術総会，6 月 26 日，東京，2012.

下方浩史：

検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ーシンポジウム「生活自立を指
標とした生活習慣病の検査基準値」.

第 54 回日本老年医学会学術総会, 6 月 27 日, 東京, 2012.

下方浩史 :

中高年者の栄養と運動—長期縦断疫学研究から シンポジウム「感性豊かなヘルスプロモーション」.

第 60 回日本教育医学会記念大会, 8 月 25 日, 筑波, 2012.

下方浩史 :

健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究.

第 19 回日本未病システム学会総会, 10 月 27 日, 金沢, 2012.

杉浦彩子 :

突発性難聴と遺伝子多型.

第 60 回日本職業・災害医学会学術大会, 12 月 2 日, 大阪, 2012.

2. 国際学会発表

Kawashima H, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Kato Y, Horikawa C, Kiso Y, Shibata H, Ando F, Shimokata H:

Serum Level of Arachidonic Acid, EPA and DHA and Risk of Cognitive Decline: Cross-sectional Analysis of Japanese Elderly in National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA).

The 10th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids & Lipids, May, 27th, Vancouver, 2012.

Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T:

Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss.

The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Jun, 3rd, Nagasaki, 2012.

3. 国内学会発表

杉浦彩子, 内田育恵, 森永麻美, 安江穂, 中島務 :

高齢者における耳垢の頻度と聴力への影響.

第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 5 月 11 日, 新潟, 2012.

内田育恵, 杉浦彩子, 中島務 :

10 年後の難聴発症を予測する因子の検討ー老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より.

第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 5 月 11 日, 新潟, 2012.

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史 :

ロコモティブシンドロームのチェック項目の妥当性の検討ーロコチェックの有無による各種運動能力の比較.

第 85 回日本整形外科学会学術総会, 5 月 17 日, 京都, 2012.

西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史 :

高等教育歴は高齢者の知能の維持に役立つかー10 年間の縦断的検討ー.

日本老年社会科学会第 54 回大会, 6 月 9 日, 佐久, 2012.

杉浦彩子, 内田育恵, 中島務, 新野直明, 李成喆, 安藤富士子, 下方浩史 :

地域在住中高齢者の難聴と転倒、重心動揺との関連.

第 54 回日本老年医学会学術総会, 6 月 26 日, 東京, 2012.

内田育恵, 杉浦彩子, 中島務, 安藤富士子, 下方浩史 :

肥満の有無に着目した 10 年後の難聴発症リスク要因の検討ー「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」より.

第 54 回日本老年医学会学術総会, 6 月 27 日, 東京, 2012.

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 小坂井留美, 下方浩史 :

ロコモティブシンドローム (ロコモ) とサルコペニアの関連.

第 54 回日本老年医学会学術総会, 6 月 27 日, 東京, 2012.

安藤富士子, 大塚礼, 加藤友紀, 丹下智香子, 西田裕紀子, 下方浩史 :

中高年女性の貧血の危険因子ー8 年間の縦断データの解析ー.

第 54 回日本老年医学会学術総会, 6 月 28 日, 東京, 2012.

大塚礼, 加藤友紀, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史 :

地域在住高齢男女におけるn-3系およびn-6系多価不飽和脂肪酸摂取量と認知機能との関連.

第54回日本老年医学会学術総会, 6月29日, 東京, 2012.

加藤友紀, 大塚礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史:
中高年者の抑うつに及ぼすアミノ酸摂取量の影響—地域住民における縦断的解析—
第54回日本老年医学会学術総会, 6月29日, 東京, 2012.

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 李成喆, 下方浩史:
地域在住中高齢者の膝関節痛と膝伸展筋力の関連.

第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会総会, 7月19日, 宜野湾, 2012.

大萱陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 安藤富士子:
メタボリック症候群はLUTSの危険因子となるか—4年間の縦断的研究.
第19回日本排尿機能学会, 8月30日, 名古屋, 2012.

西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子,
下方浩史:
高齢者における知能と抑うつの相互関係—交差遅延効果モデルの検討—.
日本心理学会第76回大会, 9月11日, 川崎, 2012.

丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 福川康之, 安藤富士子,
下方浩史:
成人後期の主観的幸福感に対する日常生活活動能力および個人背景要因の影響.
日本心理学会第76回大会, 9月12日, 川崎, 2012.

富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子, 下方浩史:
中高年者のワーク・ファミリー・コンフリクトとファシリテーション.
日本心理学会第76回大会, 9月13日, 川崎, 2012.

大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史:
地域在住中高年男女における年齢群別のDHAとEPA摂取量の推移(10年間).
第59回日本栄養改善学会, 9月14日, 名古屋, 2012.

加藤友紀, 大塚礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史:
地域在住中高年者のアミノ酸摂取量に関する疫学研究.

第 59 回日本栄養改善学会, 9 月 14 日, 名古屋, 2012.

李成喆, 幸篤武, 金興烈, 小坂井留美, 西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子,
下方浩史 :

地域在住中高齢者の体力が認知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究.

第 67 回日本体力医学会大会, 9 月 14 日, 岐阜, 2012.

小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 李成喆, 幸篤武, 下方浩史 :

運動経験のない中高年者における運動習慣開始の要因.

第 67 回日本体力医学会大会, 9 月 14 日, 岐阜, 2012.

幸篤武, 李成喆, 小坂井留美, 金興烈, 安藤富士子, 下方浩史 :

中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連.

第 67 回日本体力医学会大会, 9 月 15 日, 岐阜, 2012.

金興烈, 李成喆, 幸篤武, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史 :

中高齢者の歩幅と歩調に影響を与える関連要因.

第 67 回日本体力医学会大会, 9 月 15 日, 岐阜, 2012.

松井康素, 竹村真里枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史 :

ロコモティブシンドロームチェック項目と SF36 身体機能との関連.

第 14 回日本骨粗鬆症学会, 9 月 29 日, 新潟, 2012.

安江穂, 杉浦彩子, 内田育恵, 中島務 :

耳鳴と睡眠の関連について一長期縦断疫学研究より一.

第 22 回日本耳科学会総会, 10 月 5 日, 名古屋, 2012.

安藤富士子, 大塚礼, 北村伊都子, 甲田道子, 下方浩史 :

「かくれメタボ」の日本人有所見者数の推計—無作為抽出地域住民コホート
NILS-LSA から.

第 33 回日本肥満学会, 10 月 11 日, 京都, 2012.

下方浩史, 安藤富士子 :

かくれ肥満は生活習慣病のリスクとなるか—8 万人での 10 年間の大規模縦断研究.

第 33 回日本肥満学会, 10 月 12 日, 京都, 2012.

丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史 :
成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響.
第 19 回日本未病システム学会学術総会, 10 月 27 日, 金沢, 2012.

安藤富士子, 大塚礼, 幸篤武, 北村伊都子, 甲田道子, 下方浩史 :
地域在住中高年者のサルコペニア有病率とその 10 年間の推移.
第 19 回日本未病システム学会学術総会, 10 月 27 日, 金沢, 2012.

堀川千賀, 大塚礼, 加藤友紀, 河島洋, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史 :
トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴～地域在住の中高年男女に
おける検討～.
第 19 回日本未病システム学会学術総会, 10 月 28 日, 金沢, 2012.

大萱陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 安藤富士子 :
夜間頻尿発生と一日平均歩数との関連－地域在住中高齢者における 4 年間の縦
断的研究－.
第 62 回日本泌尿器科学会中部総会, 11 月 2 日, 富山, 2012.

大塚礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史 :
血清中の n-3 系および n-6 系多価不飽和脂肪酸濃度と認知機能との関連.
第 23 回日本疫学会学術総会, 1 月 25 日, 大阪, 2013.

富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 坪井さとみ, 安藤富士子, 下方浩史 :
中高年者のワーク・ファミリー・バランス－家庭関与, 仕事関与, 精神的健康
との関連に注目して－.
日本発達心理学会第 24 回大会, 3 月 15 日, 東京, 2013.

西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 坪井さとみ, 安藤富士子, 下方浩史 :
中高年者の知能の経年変化 : 12 年間の縦断的検討.
日本発達心理学会第 24 回大会, 3 月 15 日, 東京, 2013.

4. その他, セミナー等

Shimokata H :
Longitudinal study.
Japan International Cooperation Agency (JICA) lecture, May, 31st, Obu, 2012.

Shimokata H :

Epidemiology of Sarcopenia and Frailty.

The 8th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Feb, 16th, Obu, 2013.

内田育恵 :

「10 年間の地域住民調査から得られた加齢性難聴の新知見
ー老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)より」.

愛知県耳鼻咽喉科医会 三河地区研修会, 4 月 21 日, 岡崎, 2012.

内田育恵 :

加齢性難聴と、初めての補聴器選び 10 の疑問.

岡崎市医師会 健康教育講座, 4 月 22 日, 岡崎, 2012.

下方浩史 :

老化と栄養ー老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の成果から.

静岡県立大学特別講義, 6 月 4 日, 静岡, 2012.

下方浩史 :

生活習慣と認知機能ー長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の健康長寿への挑戦.

第 31 回人間ドック健診認定医・専門医研修会, 6 月 16 日, 神戸, 2012.

下方浩史 :

国立長寿医療センター研究所 老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA).

第 8 回「必須脂肪酸と健康」研究会, 8 月 3 日, 大阪, 2012.

大塚礼 :

地域在住中高年男女の脂肪酸摂取、血清脂肪酸と知能・認知機能に関する長期
縦断疫学研究.

第 8 回「必須脂肪酸と健康」研究会, 8 月 3 日, 大阪, 2012.

内田育恵 :

加齢性難聴ー10 年間の中高年地域住民調査から分かったこと.

平成 24 年度大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室同門会八交会総会・学術講演会, 10
月 20 日, 大阪, 2012.

李成喆：

身体活動と認知機能の関連に関する長期縦断疫学研究.
2012 年度流動研究員発表会, 3 月 1 日, 大府, 2013.

幸篤武：

血中遊離テストステロン濃度が四肢骨格筋量に与える影響に関する縦断的解析.
2012 年度流動研究員発表会, 3 月 1 日, 大府, 2013.

下方浩史：

老化・老年病に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の 15 年.
CAMD 報告会, 3 月 26 日, 大府, 2013.

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

下方浩史 (分担) 300 万円

長寿科学総合研究事業.

膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模
住民コホート追跡研究.

下方浩史 (代表) 925 万円 (総額 1722 万円)

長寿科学総合研究事業.

介護予防の効果検証のための研究－長期コホート研究によるリスク評価と介入
研究による検証.

下方浩史 (分担) 188 万円

長寿科学総合研究事業.

高齢者における加齢性筋肉減弱現象 (サルコペニア) に関する予防対策確立の
ための包括的研究.

下方浩史 (分担) 100 万円

長寿科学総合研究事業.

先進的自立支援機器を用いた介護予防の効果検証.

下方浩史（分担）150 万円
長寿科学総合研究事業.
介護予防プログラム開発に関する研究.

下方浩史（代表）470 万円（総額 670 万円）
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業.
高齢者の健診のあり方に関する科学的エビデンスを構築するための研究.

2. 文部科学省

丹下智香子（代表）90 万円（総額 117 万円）
文部科学研究費補助金.
サクセスフル・エイジングの心理的側面への直接影響要因およびその緩衝要因の解明.

富田真紀子（代表）100 万円（総額 130 万円）
文部科学研究費補助金.
中高年者のワーク・ファミリー・シナジーに関する心理プロセスの解明.

加藤友紀（代表）100 万円（総額 130 万円）
文部科学研究費補助金.
アミノ酸摂取が知能・認知機能に及ぼす影響－中高年者を対象とした長期縦断疫学研究－.

幸篤武（代表）120 万円（総額 156 万円）
文部科学研究費補助金.
アンドロポーズがサルコペニアに及ぼす影響の解明と身体活動を用いた予防法の開発.

西田裕紀子（代表）90 万円（総額 117 万円）
文部科学研究費補助金.
中高年期における知能の経時変化とその維持・向上に有効な年代別戦略の一の構築.

大塚礼（代表）70 万円（総額 91 万円）
文部科学研究費補助金.

脂肪酸摂取の認知機能に及ぼす影響に関する長期縦断疫学研究.

下方浩史（代表）1400 万円（総額 1900 万円）

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

丹下智香子（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

加藤友紀（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

幸篤武（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

大塚礼（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

西田裕紀子（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

李成喆（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

非肥満者のメタボリックシンドローム(かくれメタボ)に関する大規模縦断研究.

下方浩史（分担）30 万円

文部科学研究費補助金.

ソーシャル・キャピタルが高齢者の健康に及ぼす影響に関する包括的実証研究.

下方浩史（分担）40 万円

文部科学研究費補助金.

知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用―地域住民を対象とした縦断研究.

李成喆（代表）110 万円（総額 143 万円）

文部科学研究費補助金.

全身反応時間および重心動揺による認知機能低下の予測に関する長期縦断疫学研究.

3. 財団, その他

幸篤武（代表）50 万円（総額 50 万円）

公益財団法人デサントスポーツ科学振興財団学術研究.

中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明～地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究～.

脳機能画像診断開発部

(1) 構成員

部 長 伊藤 健吾

室 長

分子画像開発室 加藤 隆司

分子探索子開発室 旗野 健太郎

脳機能診断研究室 中村 昭範

病態画像研究室 文堂 昌彦

流動研究員

石塚 史人、山岸 未沙子

長寿医療研究開発費研究員

山田 貴史、加藤 公子

客員研究員

外山 宏、河津 省司

前野 信久、田所 匡典

外来研究員

高橋 竜一、古山 浩子

宮地 俊、井上 進

倉坪 和泉

研究生

田島 稔久、志田原 美保

田中 郁子、村田 彰宏

加藤 志保、山口 博司

川嶋 将司、植木 美乃

野村 昌彦、藤原 謙

松本 慶太、橋爪 宣弥

岩田 香織、山岡 高章

池沼 宏、星野 恒文

齊藤 千晶、牛鼻 健二

杉田 幸、小丸 和希

研究補助員・事務補助員

荒井 洋子、山内 実幸

岡本 有紀、城山 みち子

小栗 真由美、本田 愛

澤戸 稚保美

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

認知症、高齢者神経疾患、正常加齢を対象とする PET、MRI、MEG などの画像をベースとした脳研究を主要なミッションとし、臨床に直結した成果を目指している。

平成 22 年 4 月 1 日付けの独立行政法人化以来、4 研究室体制であったが、11 月 1 日付で分子探索子開発室の 旗野健太郎室長が筑波大学に転出し、流動研究員の石塚史人も平成 23 年 1 月 31 日付で退職したため、分子探索子開発室としての活動を休止した。PET 薬剤の製造など当該研究室の業務の一部は、病院薬剤部の協力も得て、部長の監督の下、業務委託先の企業のスタッフにより実施されている。

当研究部ではアルツハイマー病の画像診断に関する多施設共同研究に注力している。「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト (J-ADNI)」(主任研究者：岩坪 威、PET コア主任研究者：伊藤健吾、2007 年～継続中) に全力を挙げて取り組んでおり、PET コアを統括して研究を進めている。この他にも、複数の臨床研究を実施中である。また、これらの臨床研究の実績をベースに認知症の臨床研究・治験のネットワークの構築について病院と共同で取り組むとともに、ネットワークで治療薬の臨床研究を実施し、ネットワーク機能の充実と規模拡大を目指している。

分子画像開発室：加藤隆司、藤原 謙、山田貴史、前野信久
BF-227 アミロイド PET の視覚読影基準の確立、MCI における認知機能と局
所脳糖代謝、白質の微小血管病変と加齢、認知機能との関係

MULNIAD (Multi-modal Neuroimaging for AD Diagnosis) などの検査を引き続き推進した。SEAD-J のデータ解析をさらに進めた。J-ADNI PET コアとして活動するとともに、同コアの委嘱を受け、BF-227 の視覚読影方法の開発と評価を行った。また、自立支援システム開発研究部との共同研究で、脳白質病変に関する検討を行った。

1. BF-227 PET 画像の視覚的評価方法の開発と評価

アミロイドイメージングが、臨床検査として普及するためには、視覚的評価方法（読影方法）を確立することが不可欠である。本年度は新たに BF-227 PET 画像の視覚的集積評価方法を考案し、評価を行った。

集積判定用の画像は、BF-227 投与後 20-40 分の SUVR 画像を平滑化してレインボースケールで表示した。SUVR 値化するための小脳の参照領域は、標準脳 MRI 上の共通領域と、個々の画像で白質・灰白質ならびに小脳内・小脳外を分ける二つのカットオフ値との組み合わせで決定した。高齢健常者、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) 各群の視覚判定の陽性率は、0%, 29%, 100% であった。脳脊髄液バイオマーカー Ab1-42, total-tau, p-tau の値とも、よく一致した。これらの結果は、本視覚判定方法が有効であることを示している。用いた個々の手法は、

他のアミロイドイメージング剤の視覚判定に応用できる可能性がある

2. SEAD-J における認知機能と脳糖代謝、脳萎縮との関係

AD の病気進行仮説の観点から、SEAD-J で登録された MCI において、灰白質萎縮と糖代謝が神経心理検査スコアとどう関連しているかを検討した。その結果、MCI 段階において脳糖代謝画像は、AD の全般的な進行をよく示すが、MRI は必ずしもそうではないこと、局所の糖代謝変化と脳萎縮、全般的認知機能と記憶機能は、相互に関係しながら独立した変動を示していると考えられた。

3. 白質病変と加齢、認知・運動機能との関係（自立支援開発部との共同）

自立支援研究部の地域介入研究に参加した全 401 例から、認知機能に影響する可能性の明らかな病変をもつ者を除いた 375 例の MRI-T2 強調像を対象に、脳室周囲高信号域 (PVH) を Grade0-IV に、深部皮質下白質病変 (DSWMH) を Grade0-4 に分類した。年齢は、PVH, DSWMH とともに、Grade0-2 群と比較して Grade3-4 群で、統計学的に有意に年齢が高かった。年齢を共変量とした共分散分析により、PVH と DSWMH は加齢性変化であるとともに、加齢の効果とは別に、大脳皮質の萎縮度と関連し、認知機能、運動機能に影響していることが推測された。

分子探索子開発室：旗野健太郎、山田貴史、石塚史人 小動物用 PET 測定用の微量採血装置及び方法の開発

A. 研究目的

マウスやラットなど小動物を用いた PET 研究は、PET 測定用リガンドの開発にとって重要であるが、その定量性を担保するには投与リガンドの血中濃度を経時的に測定する必要がある。しかしながら、マウスなどの小動物では血液量が少ないため、極微量な採血量で定量可能な方法が求められる。そこで我々は、 μ l オーダーでの採血に対して、血漿の分離、体積および放射能の測定を行うために開発した CD-Well による微量採血法の有効性を評価するために、脳虚血ラットの脳ブドウ糖代謝 (CMRGlc) を $[^{18}\text{F}]$ FDG 投与により定量する事を検討した

B. 研究方法

1) 実験動物

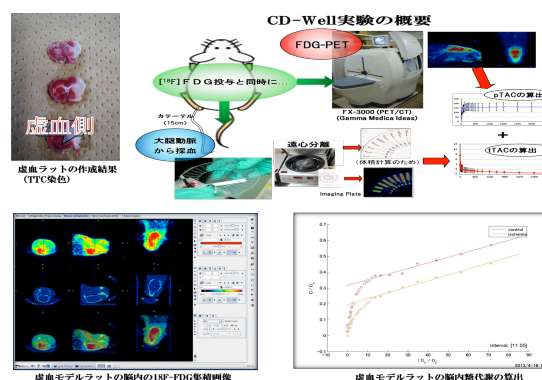
実験動物には、Wistar 系雄ラット (300g 体重) を用いた。イソフルラン吸引麻酔下で、ラットの総頸動脈から内頸動脈を経由しナイロンチューブを挿入し脳血管を閉塞し、脳虚血モデルラットを作成した。

2) 実験方法

虚血処理の翌日に、動物用 PET/CT 装置 (FX-3000) を用い、 $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET 画像を取得すると同時に、CD-Well を用いて大腿動脈から経時的に採血を行い、血中 $[^{18}\text{F}]$ FDG 放射濃度を測定した。FDG-PET 画像および血中 $[^{18}\text{F}]$ FDG 放射濃度から脳ブドウ糖代謝 (CMRGlc) を算出した。

C. 結果

虚血処理により、脳虚血状態を引き起こす事を TTC 染色により確認した。次に虚血モデルラットを用い、 $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET 画像を取得したところ虚血側脳の $[^{18}\text{F}]$ FDG の集積が正常側に比べ低下している事を確認した。PET 測定と同時にを行った CD-Well による採血では一回 $1\mu\text{L}$ 程度かつ 10 秒間隔での採血ができ、引き続き CD-Well を用いて血漿分離、BAS による放射濃度測定を行う事で血中放射濃度を算出できた。さらに、得られた脳 FDG 集積画像および血中放射濃度から、CMRGlc を算出した。虚血側は 1.67、正常側は 1.76 となり虚血側の脳糖代謝の低下を確認できた。



D. 考察

今回の実験では、動物 PET 測定と同時に CD-Well による微量採血を行い、CMRGlc の算出をする事ができた。この結果から CD-Well は、動物 PET における放射性薬剤の定量を行うために有効なツールとなり得る事が示唆された。

脳機能診断研究室: 中村昭範、山岸未沙子、加藤公子、岩田香織、倉坪和泉
Multimodal Neuroimaging による Alzheimer 病の機能的バイオマーカーの探索

目的: PiB-PET による amyloid imaging に、シナプス・ネットワークの機能変化を捉える事ができる MEG、fMRI、FDG-PET といった非侵襲脳機能イメージングを組み合わせた Multimodal Neuroimaging を中心的に用いて、AD の早期診断や治療モニタリングに資する functional biomarker を探索し、その評価法を開発する目的で研究 (MULNIAD) を進めている。今年度は、fMRI を用いて脳の Default mode network (DMN) [1] の Functional connectivity (FC) を検討した研究結果について報告する。

方法: 対象は、AD 8 名及び MCI 6 名、健康高齢ボランティア (HC) 44 名で、AD 及び MCI は全例 PiB 陽性、HC は PiB 陽性者が 7 名、陰性者が 37 名である。全例で 3T MRI 装置を用い安静開眼時 5 分間の fMRI 撮像 (EPI: TR=2000ms TE=30ms) を行った。データは SPM8 を用いて解剖学的標準化等の preprocessing を行った後、楔前部(PCu)に置いた seeds からの FC を図 1 に示す方法で求め、検討を行った(図1)。

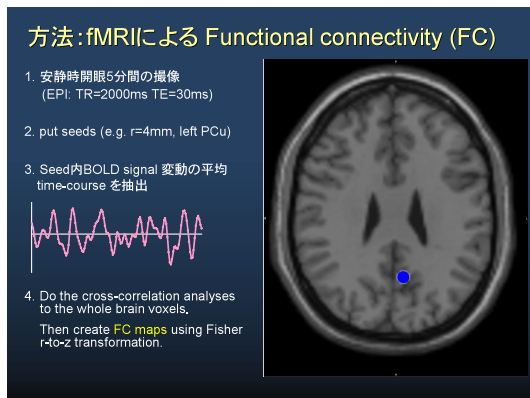


図1

結果: PCu からの FC は、これまで報告されている DMN の分布と同様で(図2、上左)、また、fMRI で単語分類課題実行中に deactivate される領域(図2、上右)ともよく一致し、本方法で DMN 内の FC が定量的に評価できることが示された。また、更に、脳後部の領域は AD で糖代謝が低下する部位ともよく一致することが確認された。

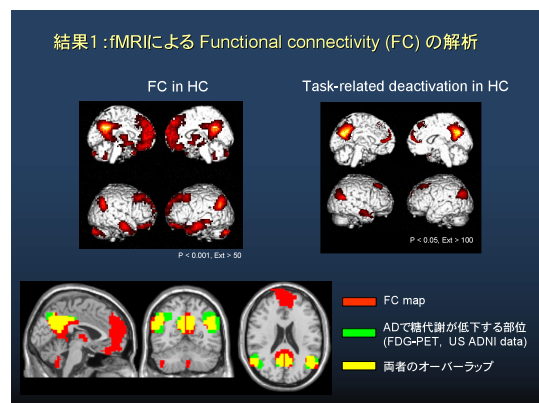


図2

FC map の群間比較では、AD 群よりも MCI 群が、MCI 群よりも PiB 陽性の HC 群が強い FC を示していることが明らかとなり、AD の進行と共に DMN 内の FC が低下していくことが示された。しかし、HC の中で PiB 陽性群と陰性群を比べると、むしろ陽性群が陰性群よりも強い FC を示しており、従来 の報告[2]と異なる結果であった。今後更に詳細に検討していく必要がある。

<参考文献>

1. Buckner, R.L., et.al. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1124: p. 1-38.
2. Sperling, R.A., et al., Neuron, 2009. 63(2): p. 178-88.

病態画像研究室：文堂昌彦

特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病など変性性認知症との鑑別診断 および co-morbidity に関する研究

1. 研究の目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、65歳以上高齢者の1～2%に及ぶ可能性があるとされており、高齢化が進む今日、アルツハイマー病(AD)やレビー小体型認知症(DLB)に劣らず重要な疾患である。iNPHと変性性認知症

(AD/DLBあるいはパーキンソン病類縁疾患)との鑑別診断は必ずしも容易ではなく、また、相互の合併症例も報告されている。本研究では、PETなど核医学検査の結果を手がかりに、iNPHと変性性認知症(AD、DLBなど)との鑑別診断法およびco-morbidityの実態を研究する。

2. 研究の方法

iNPH診療ガイドラインにおけるpossible iNPHの診断基準(脳室拡大があり、歩行障害・認知障害・排尿障害の最低1つを有する)を満たす59症例を対象とし、 ^{11}C -Pittsberg compound B (PiB) PETによって示される脳内アミロイド異常蓄積の有無を調査した。

3. 研究成果

possible iNPH 59症例の内、42症例がprobable iNPH(水頭症に典型的なMRI所見を有するか、髄液タッピングテストで症状の改善が認められる)、18症例がdefinite iNPH(髄液シャント手術が有効)であった。そして、possible

iNPHの41.1%、probable iNPHの47.6%、definite iNPHの55.5%において、 ^{11}C -PiB PETでアミロイドの異常な蓄積が認められた(図1)。

健常高齢者における、アミロイドPETの異常所見は、これまでの報告によると10～30%で、20%強という報告が多い。iNPH患者における脳内 β アミロイドの異常蓄積は健常高齢者と比較して高率と考えられた。アミロイド集積が認められる症例では、臨床症状やシャント手術効果への影響が報告されている。アミロイド集積はiNPHにおいて40%強という高率で認められるため、手術効果や術後経過を予測する上で、重要であると考えられた。

4. 今後の展望

臨床症状とアミロイド蓄積との関連性を検討していく。また、iNPHのアミロイド蓄積が単なるADの合併か、あるいは全く別個の病理であるのか、更なる検討を要するものと考えられた。

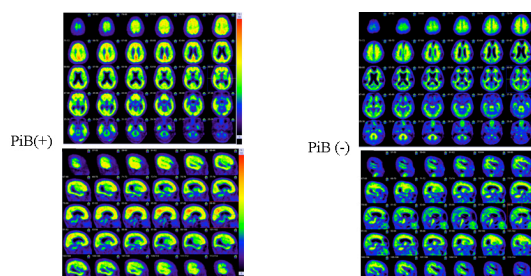


図1. ^{11}C -PiB PETの陽性・陰性所見

研究業績（脳機能画像診断開発部）

I. 論文発表

1. 原著

Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group:

Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies.

BMJ Open. 2012 Apr 24;2(2):e000773.Print 2012.

Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T:

Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment.

Geriatr Gerontol Int. 2013 Jan;13(1):83-9.Epub 2012 Jun 4.

Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE:

Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data.

Phys Med Biol. 2012 ;57(10):3107-22.

Ikari Y, Nishio T, Makishi Y, Miya Y, Ito K, Koeppe RA, Senda M:

Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study.

Ann Nucl Med. 2012 Aug;26(7):535-44. Epub 2012 Jul 5.

Yamagishi M, Jingu H, Kashiwase N, Kasamatsu K, Kiso H, Fukuzumi S:

Estimation of awareness of unconsciousness based on physiological responses.

ICIC Express Letters, 2012 Dec. vol 6, No.12, pp.3041-3048.

Ando H, Natsume A, Iwami K, Ohka F, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Ito K, Saito K, Sugita S, Hoshino T, Wakabayashi T:

A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α splicing variant, HIF-3 α 4 impairs

angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3α4.

Biochem Biophys Res Commun. 2013 Mar 29;433(1):139-44. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.044. Epub 2013 Feb 26.

Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative :
Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study.

Ann Nucl Med. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]

大西英雄, 畑澤 順, 中川原譲二, 伊藤健吾, 河 相吉, 増田安彦, 杉林慶一, 高橋正昭, 菊池 敬, 勝田 昇 :

3D-SSP法におけるSPECT装置別のノーマルデータベースの有用性.

日本放射線技術学会雑誌, 2012 Dec. vol 68, No.12, pp.1608-1616.

加藤公子、中村昭範、倉坪和泉、伊藤健吾 :

健常高齢者における抑制機能の特異性.

老年精神医学雑誌, 23(12) : 1463 - 1470, 2012.

中村昭範、根本哲也、加藤公子、久保田怜、岩田香織、生鼻健二、桜井亨、野田信雄、伊藤健吾 :

脳磁図対応の触覚二点識別覚刺激装置の開発と二点識別覚閾値の客観的推定の試み.

日本生体磁気学会誌, 25(1) : 60 - 61, 2012.

2. 総説

伊藤健吾、加藤隆司 :

脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか.

老年精神医学雑誌 23: 701-707, 2012.

伊藤健吾、藤原 謙、加藤隆司 :

アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線.

PET ジャーナル Autumn(19):16-18, 2012.

加藤隆司、旗野健太郎、伊藤健吾：

アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ～
最先端の技術を学ぶ.

映像情報 Medical 44(11): 890-895, 2012.

文堂昌彦：

特発性正常圧水頭症. 認知症の治療・ケアガイド 患者に向き合うための知識
と実践.

月刊薬事臨時増刊号 54(10): 49-52, 2012.

伊藤健吾、加藤隆司：

形態MRI, 脳血流SPECTおよび糖代謝FDG-PET アルツハイマー病診断のバイ
オマーカー；最近の進歩.

老年精神医学雑誌, 24：155-162, 2013.

3. 著書, Chapters

加藤隆司、新畑 豊、伊藤健吾：

FDG-PETによる認知症の診断 In 第3版 最新脳SPECT/PETの臨床 脳機能
検査法を究める.

西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京, p146-153, 2012.

伊藤健吾：

EBMツールとしての脳SPECT/PETの役割 ②認知症(J-COSMIC, J-ADNIなど)
In 第3版 最新脳SPECT/PETの臨床 脳機能検査法を究める.

西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京, p181-185, 2012.

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道等

中村昭範：

日本経済新聞、2012年4月8日, 「貧乏ゆすり意外な効能」

6. 特許申請、取得状況

該当なし

Ⅱ．学会・研究会等発表

1．シンポジウム、特別講演

伊藤健吾：

認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望.

第 25 回 3NH2RC 研究会, 1 月 25 日, 名古屋,

伊藤健吾：

シンポジウム 5 「J-ADNI : データの総決算」 5. PET.

第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (26 日), つくば市,

伊藤健吾：

認知症の診療における画像診断の活用～もの忘れセンターにおける画像診断と臨床研究～.

第 16 回 Neurology SPECT 定量研究会, 11 月 3 日, 東京,

伊藤健吾：

アルツハイマー病のバイオマーカーの確立をめざして (J-ADNI)

第 1 回加齢画像医学研究会, 2012 年 11 月 24 日, 仙台,

伊藤健吾：

認知症の診断と治療に役立つ脳画像.

第 2 回うつ病・認知症コンソーシアムシンポジウム, 12 月 9 日, 東京,

Jose Maria Pena, Santiago Gonzalez, et al., Nakamura A, James Becker, Pittsburgh, Fernando Maestu :

Functional Connectivity Measured with Magnetoencephalography Distinguishes Mild Cognitive Impairment from Normal Aging.

The American Academy of Neurology's 65th AAN Annual Meeting, 2013 March 16-23, San Diego, USA.

Nakamura A :

MEG in Autism.

CTB MEG symposium: Magnetoencephalography - from research to clinical

applications. Madrid, June 15, 2012.

中村昭範 :

二点識別覚の客観的検査法の開発 - 手動検査から脳磁図計測まで -
Minamata Disease Mini-symposium in Minamata, 2 月 16 日, 水俣,

2. 国際学会発表

Nomura M, Toyama H, Suzuki H, Yamada T, Ota S, Ichise M, Wilson AA, Sawada M, Ito K, Hatano, K:

Detection of cytotoxic activation of microglia in a rat neuroinflammation model using a novel translocator protein ligand, [18F]FEPPA.

59th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2012), Miami Beach, Florida, June 12(9-13), 2012.

Ikari Y, Nishio T, Miya Y, Makishi Y, Senda M, Ito K, Koeppe R, J-ADNI project : Mode of head motion and its quantitative effect in 18F-FDG PET scans in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multi-center study.

59th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2012), Miami Beach, Florida, June 12(9-13), 2012.

Nakamura A, Kato T :

Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis - Toward the preclinical detection of Alzheimer disease -

Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease, Madrid, June 13, 2012.

Ishii K , Haneda E, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R , Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the AIBL Research Group:

Influence of APOE Genotype on Global and Regional Amyloid Deposition: Results from Three WW-ADNI [C-11]PiB Data.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.

Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M, Kuwano R, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)
Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI.
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.

Ishii K, Takahashi R, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)
Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI.
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.

Kato T, Ito K, Fujiwara K, Nakamura A, Arahata Y, Washimi Y, and SEAD-J Study Group:
Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnesic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis.
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.

Hashizume N, Kimura Y, Yamada T, Ikenuma H, Nishimoto T, Hatano K, Toyama H, Kitamura K, Ito K:
Micro-Liter order automated blood sampling system for small animal PET functional imaging.
World Molecular Imaging Congress 2012, Dublin, Ireland, Sep 5 (5-8), 2012.

Yamagishi M, Jingu H, Kashiwase N, Kasamatsu K, Kiso H, Fukuzumi S:
Estimation of Awareness of Unconsciousness Based on Physiological Responses.
The 10th Asia Pacific Conference on Computer Human Interaction 2012, Japan, Aug 30 (28-31), 2012.

Kubo C, Yamagishi M, Ayama M, Yamaba K:
Readability of colored text on a colored background under LED lighting and

fluorescent lighting.

The international colour association (AIC) 2012, 9 月 25 日, 台北,

Yamagishi M, Kubo C, Yamaba K:

Considerations of the affective factors for appreciating a printed-color picture.

IAPR The Computational Color Imaging Workshop, 3 月 3-5 日, 千葉,

3. 国内学会発表

伊藤健吾 :

J-ADNI の進捗.

日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 4 月 13 日, 横浜,

伊藤健吾 :

合成装置の薬事承認をめざして.

日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 4 月 13 日, 横浜,

中村昭範, 根本哲也, 加藤公子, 久保田怜, 岩田香織, 牛鼻健二, 桜井亨, 野田信雄, 伊藤健吾 :

脳磁図を用いた触覚刺激に対する皮膚二点識別覚閾値の客観的推定.

第53回日本神経学会学術大会, 5月23日, 東京,

中村昭範, 根本哲也, 加藤公子, 久保田怜, 岩田香織, 牛鼻健二, 桜井亨, 野田信雄, 伊藤健吾 :

脳磁図対応の触覚二点識別覚刺激装置の開発と二点識別覚閾値の客観的推定の試み.

第27回日本生体磁気学会大会, 5月31日, 東京,

山田貴史, 橋爪宣弥, 木村裕一, 野村昌彦, 太田誠一郎, 外山宏, 池沼宏, 篠野健太郎, 北村圭司, 伊藤健吾 :

CD-Wellを用いた小動物[18F]FDG-PETでの脳ブドウ糖代謝定量解析.

第7回分子イメージング学会総会・学術集会, 5月24-25 (25日), 浜松,

野村昌彦, 外山宏, 山田貴史, 鈴木弘美, 篠野健太郎, 太田誠一郎, Alan Wilson, 伊藤健吾, 市瀬正則, 澤田誠 :

TSPOリガンドと6-OHDAモデルラットを用いた活性化ミクログリアのPETイメージング-LPS腹腔内投与による急性反応の検討.

第 7 回分子イメージング学会総会・学術集会, 5月24-25日(25日), 浜松,

山岸未沙子, 神宮英夫, 柏瀬七絵, 笠松慶子, 木曾宏顕, 福住伸一 :

生体反応による無意識の”気づき”の推定.

日本人間工学会第 53 回大会, 6 月 10 日, 福岡,

木曾宏顕, 柏瀬七絵, 笠松慶子, 山岸未沙子, 神宮英夫, 福住伸一 :

“気づき”生起前後の自立神経活動の変化.

日本人間工学会第 53 回大会, 6 月 10 日, 福岡,

加藤公子, 沖田庸嵩, 蔵富恵, 木村ゆみ :

選択的注意が意味情報処理に与える影響,

日本心理学会第 76 回大会, 9 月 13 日, 横浜,

加藤隆司, 藤原 謙, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group :

CRSEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討: 認知予備能仮説の観点から.

第 52 回日本核医学会学術総会, 10 月 11-13(12 日), 札幌,

加藤隆司, 藤原 謙, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group :

CR 健忘型 MCI における認知予備能と認知機能低下, 脳糖代謝, 局所脳萎縮に関する検討.

第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28(26 日), つくば,

加藤公子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 山岸未沙子, 新畑豊, 伊藤健吾,

MULNIAD study group, 中村昭範 :

詳細な神経心理学的検査による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性.

第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (27 日), つくば,

中村昭範, 加藤隆司, 井狩彌彦, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, J-ADNI study group, 伊藤健吾 :

認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (26 日), つくば,

藤原謙, 加藤隆司, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group :

MCI における灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連,

第 52 回日本核医学会学術総会, 10 月 11-13(11 日), 札幌

藤原謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI
J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較,
第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28(26 日), つくば

岩田香織, 加藤隆司, ディアース ケアステン, 加藤公子, 倉坪和泉, 藤原 謙,
牛鼻健二, 新畑豊, 伊藤健吾, 中村昭範 :
fMRI による Default mode network の functional connectivity と、FDG-PET によ
る脳局所ブドウ糖代謝の関連.
第 52 回日本核医学会学術総会, 10 月 11-13(11 日), 札幌,

岩田香織, 加藤隆司, ディアース ケアステン, 加藤公子, 倉坪和泉, 藤原 謙,
新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範 :
Default mode network の functional connectivity と局所脳糖代謝との相関.
第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (27 日), つくば,

加藤隆司 :
画像コメンテータ (核医学の立場から) 症例検討「認知症診療を進める上で
の診療科別のポイント」.
第 28 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス, 9 月 8 日 神戸,

羽田栄介, 石井賢二, 坂田宗之, 石渡喜一, 千田通雄, 伊藤健吾, 桑野良三,
J-ADNI, study group, US-ADNI study group, AIBL research group :
全脳及び脳局所のアミロイド蓄積における APOE2 の影響.
第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (27 日), つくば,

文堂昌彦, 加藤隆司, 旗野健太郎, 中村昭範, 中坪大輔, 伊藤健吾 :
11C-PIB PET を用いた特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する
研究.
第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (26 日), つくば,

新畑豊, 鷺見幸彦, 武田章敬, 山岡朗子, 辻本昌史, 川合圭也, 桜井孝, 文堂昌
彦, 加藤隆司, 伊藤健吾 :
血管性認知症とアルツハイマー病との識別および co-morbidity に関する検討.
第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (27 日), つくば,

太田誠一郎, 加藤隆司, 二橋尚志, 藤原 謙, 山田貴史, 外山 宏, 片田和広,
伊藤健吾, Study Group :

SEAD-Jにおける教育年数と認知機能低下に関する検討: 認知予備能仮説の観点
から.

第 52 回日本核医学会学術総会, 10 月 11-13(11 日), 札幌,

深谷直彦, 加藤隆司, 野原孝司, 伊藤健吾 :

撮像, 画像再構成条件の違いが, 3D-SSP の Z 画像におよぼす影響の検討.

第 52 回日本核医学会学術総会, 10 月 11-13(11 日), 札幌,

田島稔久, 林 絵美, 日比野新, 飯田昭彦, 加藤隆司, 伊藤健吾 :

PiB アミロイド PET 画像解析における Motion Correction の効果.

第 52 回日本核医学会学術総会, 10 月 11-13(12 日), 札幌,

中村昭範, 根本哲也 :

皮膚感覚の客観的評価システム.

中部地区医療・バイオ系シーズ発表会, 12 月 4 日, 名古屋,

小池崇子, 吉村武, 文堂昌彦, 丸山和佳子, 池中一裕 :

脳脊髄液中に含まれる N 結合型糖鎖構造解析.

第 85 回日本生化学会大会, 12 月 14-16 日, 福岡,

文堂昌彦, 加藤隆司, 篠野健太郎, 中村昭範, 伊藤健吾 :

iNPH における β アミロイド (^{11}C -PiB PET と髄液所見)

第 14 回日本正常圧水頭症学会, 2 月 9 日, 東京

4. その他、セミナー等

伊藤健吾 :

基礎・安全管理②「PET 検査の臨床使用ガイドライン」.

第 12 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー, 4 月 27 日, 東京,

伊藤健吾 :

核医学指導者コース「PET 検査の臨床使用ガイドライン」

第 12 回日本核医学会春季大会核医学専門医教育セミナー, 4 月 28 日, 東京,

中村昭範：

にこにこリハの背景：「心の通った」介護・看護実現のために、
「にこにこリハ」・「いきいきリハビリ」研修会，10月3日，名古屋，

伊藤健吾：

話題提供 1 「認知症治療薬の開発における PET の利用について」.
第 2 回アルツハイマー病診断・治療薬創出に向けた革新的探索系構築に関する
研究会，11月28日，大府，

伊藤健吾：

認知症と画像診断（1）—認知症とは？—
名古屋大学医学部保健学科講義，12月10日，名古屋，

伊藤健吾：

認知症と画像診断（2）—PET による診断—
名古屋大学医学部保健学科講義，12月17日，名古屋，

伊藤健吾：

臨床 PET よもやま話
浜松医科大学大学院 PET 学公開講義，1月17日，浜松，

中村昭範，齊藤千晶，小長谷陽子：

非言語性コミュニケーションシグナルを用いた認知症高齢者介護とリハビリに
関する研究：「にこにこリハ」のご紹介とDVD作成、および音声認知に焦点を
当てた新たな取り組み。
平成23年度大府センター研究成果報告会，6月22日，名古屋，

文堂昌彦：

iNPHと神経変性疾患、私たちのアプローチ。
第4回名古屋iNPHセミナー，7月27日，名古屋，

伊藤健吾、藤原謙、加藤隆司：

-ADNI と US-ADNI の差が機種差に起因する可能性について。
第3回島津 PET ユーザーズミーティング，9月2日，松本，

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

伊藤健吾（分担）250万円

認知症対策総合研究事業（H22-認知症-指定-009）

J-ADNIコアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立

加藤隆司（分担）100万円

認知症対策総合研究事業（H23-認知症-一般-002）

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化
に関する多施設臨床研究

伊藤健吾（分担）350万円

長寿科学総合研究事業（H24-長寿-一般-004）

介護予防プログラム開発に関する研究

伊藤健吾（分担）（代表一括計上）

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
（H23-医薬-指定-027）

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、臨床応
用に関する諸外国の状況調査に関する研究

中村昭範（分担）（代表一括計上）

老人保健健康増進等事業

非言語性コミュニケーションシグナルを用いた認知症高齢者の介護とリハビリ
に関する研究

2. 文部科学省

中村昭範（代表）（総額130万円）

科学研究費補助金（基盤C）

脳磁図とアミロイドPETによる、アルツハイマー病発症前の機能的診断マーカ
ーの探索

加藤隆司（分担）（代表一括計上）

科学研究費補助金（基盤C）

脳磁図とアミロイドPETによる、アルツハイマー病発症前の機能的診断マーカ

一の探索

加藤隆司（代表）91万円（総額143万円）

科学研究費補助金（基盤C）

アミロイドイメージングにおける定量化，統計学的画像解析の方法と確立

伊藤健吾（分担）（代表一括計上）

科学研究費補助金（基盤C）

アミロイドイメージングにおける定量化，統計学的画像解析の方法と確立

伊藤健吾（分担）13万円

科学研究費補助金（基盤C）

認知症に対する画像診断の有用性に関するシステマティックレビュー

文堂昌彦（分担）30万円

科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）

髄液中N結合型糖鎖構造の網羅的解析技術の開発

旗野健太郎（分担）94.9万円

科学研究費補助金（基盤C）

マウスPET定量分子イメージングへの μ L自動採血・代謝物分析・雑音低減法の開発

3. 財団、その他

伊藤健吾（代表）（総額79.8万円）

受託研究（バイオテクノロジー開発技術研究組合）

AD臨床評価の標準化研究（J-ADNI臨床研究）／PETコア活動

伊藤健吾（代表）（総額150.7万円）

共同研究（バイオテクノロジー開発技術研究組合）

J-ADNI2臨床研究／PETコア活動および画像技術開発研究

中村昭範（代表）（総額 330 万円）

受託研究（環境省、日本エヌ・ユー・エス(株)）

水俣病に関する総合的研究

神経症状・感覚器障害に関する研究（高齢者の二点識別覚に関する研究）

治療薬探索研究部

(1) 構成員

部長 柳澤勝彦 (併任)

室長

リード分子探索研究室 滝川 修
(併任)

医薬化合物開発室 河合昭好

長寿医療研究開発費研究員

吉見立也

山崎泰豊

流動研究員

及川尚人

岡田 健

研究技術員

高橋康一

研究補助者

石垣奈美

備するとともに、各種データベースを以下の通り整備した。

創薬化学室：ドラフトチャンバー (4 台)、ウォークインドラフト (1 台)、簡易ドラフト (1 台)、試薬キャビネット (2 台)、2 チャンネル中圧分取装置 (1 台)、ロータリーエバポレータ (3 台)、強力攪拌装置 (6 台)、オイルバス (5 台)、電子天秤 (1 台)、UV ランプ付暗箱 (1 台)、TLC 用ホットプレート (1 台)、乾燥機 (1 台) を整備した。また化学物質への暴露を最小限とするため、居室との間にパーテーションを整備した。

化合物データベース：Instant J Chem (10 users)、データベース用サーバー (1 台)、ChemBioDraw Ultra (2 users) を整備し、ハイスループットスクリーニング等により発生する大量のデータの格納と、データ解析を可能とした。

検索用データベース：SciFinder、Thomson Reuters Cortellis を整備した。

また河合は柳澤センター長主導の Anti Seed Internal Medicine (ASIM) の概念実証に向け、ASIM の A-Step メンバーとしてプロジェクトに携わった。さらに高島部長の DX-1 のバックアップ化合物探索にも携わった。

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

当研究部門は高齢化社会を迎え急増する認知症の発症や進行を抑止する薬剤の探索研究や認知症の早期発見や診断を可能にする脳分子イメージング薬剤の探索研究を積極的に行うことをミッションとしている。本年度はリード分子探索研究室の滝川と吉見が中心となりタウ凝集体 PET プローブの開発を継続した。

河合昭好が医薬化合物開発室長に平成 24 年 9 月に着任し、当センター発のアルツハイマー治療薬および診断薬の創出を目指し、小規模ながら創薬化学者が安全かつ効率的に低分子化合物の合成を行える創薬化学室を整

リード分子探索研究室：滝川 修 タウ凝集体 PET プローブ開発に関する研究

高齢化が急速に進む我が国では認知症患者が急増している。現在約 400 万人の認知症患者がおり、その 60% 近くを占めるのがアルツハイマー病 (AD) である (平成 24 年度厚生労働省)。AD 患者には介護費用も含めて約 1 兆円の巨額の医療費が投じられている。従って、その治療法の開発が喫緊の重要課題となっており、特に、根本治療薬の開発が強く求められている。これまで「アミロイド仮説」に基づき神経変性の原因物質とされるアミロイド β ペプチド ($A\beta$) の産生を抑制する β -及び γ -セクレターゼ阻害剤や神経毒性の本体とされる $A\beta$ オリゴマー形成阻害剤の開発が進められてきたが、臨床試験で有効性を示す薬剤は未だに得られていない。また、 $A\beta$ の凝集体である老人斑の蓄積と認知症状とが必ずしも相関しないケースも PET イメージングから数多く報告されており、近年、神経細胞死に直結するとされるタウ凝集体を分子イメージする PET プローブの開発が待たれている。

そこで当研究室は、タウ凝集体を補足する PET プローブの開発研究を平成 23 年度から本格的に進めている (長寿医療研究開発費研究：課題番号 23-37)。平成 23 年度に本プローブの高速スクリーニング装置の設計を完了したが、その概要はスクリーニング

にタウ蛋白凝集体の蛋白構造を保持した新鮮凍結 AD 脳組織切片を使用するものとし、さらにタウ凝集体への化合物の特異的な結合を質量顕微鏡で検出する独創的なスクリーニング装置である。

本スクリーニング装置には多数の凍結脳組織小切片が必要であり、本年度はその作製をほぼ完了した。本装置では組織切片の凍結状態を維持するために組織切片の作製は開放型ショーケース型の冷凍庫内 (零下 25 度) で行うことにした。凍結脳小組織片の移動は精度の高い国産ロボットアームによるが、アームを駆動するモーターは低温では作動しないため、ローターが入っている胴体をアングルに上部に逆さに吊り下げた状態に固定し、低温に耐えられるロボットアームが低温空気相内を移動するようにした。また、脳組織小切片に化合物溶液を添加するための特殊な 96 ウェルプレート本体を金型から大量 (1000 枚) に作製した。本プレートの上蓋は 3D プリンターで作製することにし試作した。

脳組織切片に分布したタウ蛋白凝集体およびその凝集体に結合した化合物の検出は質量顕微鏡を使用した分子イメージング法で行うが、その条件検討を行い、トリプシンでタウ蛋白をペプチドに断片化後イオン化することでイメージング可能であること

を確認した。さらに多様な化合物を高効率でイオン化する方法として、特殊なナノ微粒子を使用するnano-PALDI法を採用することにした。また、東京都健康長寿医療センターのブレインバンクに収集されたタウ凝集体が蓄積したAD脳およびその蓄積が陰性の対照脳の使用に関し上記センターおよび国立長寿医療研究センターの両倫理委員会に申請し、承認を受けた。

トリプトファン代謝酵素IDOおよびTDO阻害剤の開発

AD脳ではトリプトファン代謝異常が生じ、その代謝産物である神経毒キノ

リン酸や3OHキノレニンが蓄積しており、神経変性に関与している可能性が高い。従って、キノリン酸産生の律速酵素であるIDOおよびTDO阻害剤はADの治療薬となることが期待されることから、当研究室では両酵素に対する阻害剤の開発を行っている。本年度は大腸菌でヒトIDOおよびTDOの遺伝子組換え体を大量発現させ、カラムクロマトにより高純度の酵素標品を得た。また当該阻害剤の構造最適化に必要な蛋白の高次構造情報をX線結晶構造解析から得るためにIDOおよびTDOの結晶化を行った。平成25年度に播磨の理化学研究所スプリング8でX線結晶解析を行う予定である。

研究業績（治療薬探索研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Takahashi S, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M.

Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation. Oncol Rep. 28:1574-1578, 2012.

Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T.

Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. J Gastroenterol. 2013 May;48(5):660-70.

Tanaka M, Li X, Hikawa H, Suzuki T, Tsutsumi K, Sato M, Takikawa O, Suzuki H, Yokoyama Y.

Synthesis and biological evaluation of novel tryptoline derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors. Bioorg Med Chem. 21:1159-1165, 2013.

Fukuhara K, Ohno A, Ota Y, Senoo Y, Maekawa K, Okuda H, Kurihara M, Okuno A, Niida S, Saito Y, Takikawa O.

NMR-based Metabolomics of Urine in a Mouse Model of Alzheimer's Disease: Identification of Oxidative Stress Biomarkers. J Clin Biochem Nutr. 52:133-138, 2013.

Wright O, Zhang L, Liu Y, Yoshimi T, Zheng Y, Tunnacliffe A.

Critique of the use of fluorescence-based reporters in Escherichia coli as a screening tool for the identification of peptide inhibitors of A β 42 aggregation. J Pept Sci. 19:74-83, 2013.

Okada K, Angkawidjaja C, Koga Y, Takano K, Kanaya S.

Characteristic features of kynurenine aminotransferase allosterically regulated by (alpha)-ketoglutarate in cooperation with kynurenine. PLoS One. 7:e40307, 2012.

Oikawa N., Goto M., Ikeda K., Taguchi R. and Yanagisawa K.

The γ -secretase inhibitor DAPT increases the levels of gangliosides at

neuritic terminals of differentiating PC12 cells. Neurosci Lett 525: 49-53, 2012

Matsubara T., Iijima K., Yamamoto N., Yanagisawa K. and Sato T.
Density of GM1 in nanoclusters is a critical factor in the formation of a spherical assembly of amyloid β -protein on synaptic plasma membranes. Langmuir 29:2258-2264, 2013

2. 総説

柳澤勝彦

アミロイド β 蛋白質凝集と GM1 ガングリオシド: アルツハイマー病の病態との関係. 細胞工学 31: 1119-1124, 2012

柳澤勝彦

発症メカニズムを基盤とする認知症治療薬開発の戦略-アルツハイマー病を中心に- 老年医学, 51:7-10, 2012

柳澤勝彦

認知機能障害とアミロイド病理の乖離.
Cognition and Dementia 11:39-43, 2012

3. 著書、Chapters

Yanagisawa K.

Amyloid, arises on the membranes and acts on the membranes.

In: **Amyloids: Composition, Function and Pathology** 137-150, 2012
(edited by Irene P. Halcheck and Nancy R. Vernon: published by Nova Science Publishers, Inc.)

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

なし

6. 特許申請、取得状況

発明者：前川京子・田島陽子・石川将己・齋藤嘉朗・奥野海良人・新飯田俊
平・滝川修

発明の名称：アルツハイマー病の発症を予測する方法

出願年月日：平成 24 年 7 月 5 日

出願番号：特願 2012-151620

出願人：国立医薬品食品衛生研究所長・（独）国立長寿医療研究センター

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Takikawa O.

Organ Specificity of Tryptophan Metabolism in Humans.

第 13 回国際トリプトファン研究会サテライトシンポジウム, November 5, 2012, Brisbane, Australia.

Takikawa O.

The pathological role of IDO-mediated tryptophan metabolism in Alzheimer's disease.

旭川医科大学第 1 回教育研究センター主催国際シンポジウム：トリプトファン代謝と脳機能/疾患、平成 24 年 12 月 17 日、旭川

Li X, Tanaka M, Takikawa O., Yokoyama Y.

Biological Evaluation on New Inhibitors of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase.

The Ninth China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, September 22, 2012, Guilin, China.

李シン(昕)、田中実、滝川修、横山祐作

新規 IDO 阻害剤の活性評価

第 40 回構造活性相関シンポジウム、平成 24 年 11 月 29 日-11 月 30 日、岡崎

滝川修

アルツハイマー病の研究とマルチモーダルイメージセンサへの期待

マルチモーダルバイオイメージセンサ研究会第 1 回オープンセミナー、平成 24 年 8 月 28 日、名古屋

滝川修

アルツハイマー病研究の最前線：早期診断システムの開発

平成24年度第6回「センサ・デバイス技術分科会」講演、平成24年12月6日、大府

2. 国際学会発表

Okuno A, Zhang G, Yoshimi T., Mikawa R, Takikawa O.

A β Production from Reactive Astrocytes Induced by Endogenous Neurotoxin Quinolinic Acid : A New Aspect of Alzheimer's Disease.

Alzheimer's disease Association International Conference (AAIC) 2012, Vancouver, July 18, 2012.

Tajima Y, Maekawa K, Ishikawa M, Murayama M, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H, Ikeda K, Arita M, Taguchi R, Gong J, Okuno A, Niida S, Takikawa O., Saito Y.

Lipidomic analysis of brain and plasma from a mouse model of Alzheimer's disease.

第 53 回国際脂質生化学会, September 4, 2012, Banff, Canada.

Okuno A, Yoshimi T, Okada K, Mikawa R, Takayanagi A, Takikawa O.

Pathogenic role of IDO in Alzheimer's disease: Astrocytes but not neurons are responsible for the increase of amyloid β peptide induced by neurotoxin quinolinic acid.

第 13 回国際トリプトファン研究会, November 7, 2012, Sydney, Australia.

Yanagisawa K.

Role of lipids in the development of Alzheimer pathology.

International Conference on Alzheimer's Disease.

Tianjin, China. September 18, 2012

Oikawa N, Goto M, Ikeda K, Taguchi R, Yanagisawa K

Suppression of γ -secretase activity increases ganglioside levels at neuritic terminals of differentiated PC12

Annual Meeting of American Society for Biochemistry and Molecular Biology, San Diego, USA, April 22, 2012

3. 国内学会発表

福原潔、大野彰子、太田庸介、前川京子、奥田晴宏、栗原正明、奥野海良人、新飯田俊平、斎藤嘉朗、滝川修

NMR を用いたアルツハイマー病モデルマウスのメタボローム解析

第 65 回日本酸化ストレス学会、平成 24 年 6 月 7 日- 8 日、徳島

新飯田俊平、山本誠士、村松昌、東英梨月、本山昇、滝川修

血中 miRNA と Endothelial Microparticles - microRNAs in the endothelial microparticles-

第 4 回日本 RNAi 研究会、平成 24 年 8 月 31 日、広島

田島陽子、前川京子、石川将己、村山真由子、妹尾勇弥、最上(西巻)知子、中西広樹、池田和貴、有田誠、田口良、檜垣小百合、奥野海良人、新飯田俊平、滝川修、斎藤嘉朗

アルツハイマー病モデルマウスの脳組織及び血漿における脂質メタボローム解析.

第 85 回日本生化学会大会、平成 24 年 12 月 15 日、福岡

吉見立也、奥野海良人、岡田健、三河隆太、高柳亜紀子、滝川修

反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド産生機構

第 85 回日本生化学会大会、平成 24 年 12 月 15 日、福岡

III. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

滝川 修 (分担) 430万円

保健医療分野における基礎研究推進事業(独立行政法人 医薬基盤研究所)
メタボローム情報に基づくアルツハイマー病及び脊柱管狭窄症の創薬標的の探索

2. 文部科学省

滝川 修 (分担) 170万円

科学技術試験研究委託事業 分子イメージング研究戦略推進プログラム
分子イメージングによるタウ凝集阻害薬開発

滝川 修 (代表) 120万円 (総額150万円)

科学研究費補助金 基盤研究(C)

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常のアミロイド代謝に及ぼす影響

柳澤勝彦 (代表) 100万円(総額520万円)

科学研究費補助金 基盤研究(B)

脳領域依存的なアミロイドβ蛋白質蓄積の分子機構解明

柳澤勝彦 (分担) 760万円

脳科学研究戦略推進プログラム

アミロイド蓄積に先行する膜脂質の変動を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発

3. 財団、その他

滝川 修 (分担) 1312万円

愛知県 知の拠点(超早期診断技術開発プロジェクト)

アルツハイマー病・パーキンソン病等を早期発見する無侵襲計測システム開発

柳澤勝彦 (研究責任者) 250万円

研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)(独立行政法人科学技術振興機構)

糖鎖により形成誘導を受けるアミロイドの”種”を標的とする画期的アルツハイマー病治療薬(ASIM)の開発

柳澤勝彦 (研究責任者) 880万円

最先端研究支援プログラム((株)島津製作所 田中最先端研究所 田中耕一)

次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献

分子基盤研究部

(1) 構成員

部長 高島 明彦

室長

病態モデル解析研究室 木村 哲也

標的治療開発研究室 住岡 暁夫

特任研究員

鈴木 真美子

脳プロ研究員

添田 義行

吉川 弥里

研究補助員・実験補助員

荒田 えり(10/1~)

研究補助員・事務補助員

大倉 富士美(~10/19)

今井 麻衣子(10/15~)

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

分子基盤研究部は平成 22 年度 4 月 1 日にスタートした認知症先進医療開発センター(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia、CAMD)に新設された研究部である。当研究部門は病態モデル解析研究室と標的治療開発研究室の 2 室で構成され、超高齢化社会を迎え急増する認知症の発症や進行を抑止するため病理学的特徴の一つである神経原線維変化に注目し、脳老化、認知症の分子機構を明らかにすることで標的分子を決定し薬剤を開発を行うことをミッションとしている。平成 23 年 5 月 1 日に病態モデル解析研究室長として理

化学研究所から木村哲也が着任した。本年度タウの生理学的機能について検討を行い、タウは微小管結合蛋白という構造蛋白として働くのみならずシナプス後膜に存在し NMDA 刺激による AMPA 受容体の取り込み機構に関与することを示した。標的治療開発研究室長住岡暁夫は平成 24 年 4 月 1 日に米国イエール大学から着任し、研究を開始した。本年度はタウと脂質膜との相互作用からタウ凝集機構を解明するという目的で試験管内実験を行い、順調に結果が得られつつある。分子基盤研究部部長高島は理研から 23 年 5 月 1 日に着任し、これまでスクリーニングしたタウ凝集阻害剤 X1 について細胞実験、動物実験を行い、動物モデルにおいて X1 がタウ凝集とそれに伴う神経脱落、神経機能低下、行動異常が有意に抑制できることを示した。この結果を基に臨床研究推進部、脳機能画像診断部、脳機能診療部と共同で臨床試験の準備を行っている。さらに毒性の少ない化合物として D-X1 を考案し、同志社大学と共同で開発を進めている。

病態モデル動物解析研究室：木村哲也、鈴木真美子
タウの生理機能とその臨床応用に関する研究

【タウの生理的役割の解明】

本年度はタウの生理的役割の解明として以下の2ポイントに注目して解析を行った。

○ NMDA 誘導型 LTD への関与の解明 (木村、鈴木)： これまでの研究によってタウが海馬シナプスの長期抑制 (LTD) 形成に含まれる生理機構に関与する事はあきらかにしてきた。しかしながら、海馬シナプスで知られている2つの LTD, すなわち NMDA 受容体誘導性 LTD と mGlu 受容体誘導性 LTD のどちらの過程に含まれるかは明らかではなかった。これを解決する為に NMDA あるいは DHPG 誘導性 LTD をタウ欠損マウススライスで調べ、NMDA 誘導性 LTD のみタウ欠損効果が見られる事を明らかにした。2つの LTD メカニズムは多くの共通するメカニズムが関与しているが、細胞内に取り込まれた AMPA 受容体のストックメカニズム (NMDA 系では PICK1, mGlu 系では Arc を中心とする) 等異なるメカニズムも含まれており、タウの作用点が絞り込まれた。タウは AMPA 受容体の細胞内ストック機構さらにはそれから派生する代謝機構に関与する可能性が高い。これらの結果の一部は Bristol 大学 Cho 教授との共同研究として投稿中である (Kimura et al)。

○ 3 リピートタウの生理機能の解明 (木村)

マウスの成体脳には海馬歯状回等一部の組織を除いて殆ど4リピートタウのみしか発現していない。3 リピートタウの生理機能を明らかにする目的で、24 年度は、3 リピートタウと4リピートタウの発現比率が異なるマウスの海馬シナプスを解析した (大阪市立大学富山先生との共同研究)。その結果、本来3 リピートタウが発現しない CA3→CA1 シナプスは正常であったが、本来3 リピートタウが発現する歯状回→CA3 シナプスでは長期増強に障害が観察され、3 リピートタウは独自の機能を持つ可能性が示唆された。今後、3 リピートタウ欠損神経を作成し、この仮説を証明する予定である。また、これらの成果の一部は論文として受理されている。(Umeda et al. Am. J. Path. in printing)

【その他】

アリゾナ大学佐原先生と共同で MnMRI 法を用いたタウ病理モデルマウス (rTg4510) 解析システムの構築を行い、それに関する論文を発表した (Perez et al. Mol. Neurodegen. 2013, 8:9)。さらに、MnMRI 法および行動解析法の部内立ち上げと、技術移管を行った。

標的治療開発室： 住岡暁夫 脂質膜によるタウ病変の制御

アルツハイマー病 (AD) はわが国でもっとも患者数の多い認知症で、根本療法の開発が急務である。神経原繊維変化 (NFT) は AD の病理学的特長のひとつで、主要構成成分は凝集したタウ蛋白質である。そしてタウの凝集は AD の発症原因の一つであると考えられている。そこで、**タウ凝集の仕組みを明らかにして、NFT 形成を阻害することが重要である。**

しかし、精製したタウは単独では非常に安定である。そのため、試験管内の凝集反応には、ヘパリン等の強い負電荷性誘導剤が必要であるが、生体内でのヘパリンの相当する誘導剤は不明である。また、タウは生理的には軸索に局在するが、タウ凝集の結果形成する NFT は細胞体樹状突起へと異なる分布を示す。しかしこの局在異常のメカニズムは不明である。そこで、私は AD 研究に取り組むにあたり、**タウ凝集・局在制御の場として脂質二重膜に注目し、膜脂質によるタウ病変制御モデル**を提案し、この検証に取り組んでいる。

本研究は以下の研究目標で構成される。I. タウと脂質二重膜の相互作用の検証 II. 膜脂質によるタウ凝集制御の検証 III. 膜脂質によるタウの局在制御の検証。

本研究を達成することで、この新たなタウ病変モデルを元に、タウへ結合し、タウの局在や凝集を制御する鍵となる脂質成分に注目した、新たな創薬のターゲットが期待できる。

平成24年度は、主に **研究目標 I. タウと脂質二重膜の相互作用の検証** を計画し、これを遂行した。

生体内のタウの膜局在を確認するため、マウス海馬を生化学的に分画し、膜画分、細胞質画分をSDS-PAGEで泳動し、Western Blotでタウの発現を観察した。その結果、膜画分に強いタウの発現が観察され、タウの多くが膜に局在していることを確認した。

タウと膜脂質の相互作用の可能性を検証するため、大腸菌リコンビナント系から精製したタウとマウス脳から抽出した脂質で調整した人口リポソームを用いてリポソーム浮遊法によって相互作用を観察した。その結果、**タウが脳由来脂質 2 重膜に結合することを明らかにした。**

タウに結合する膜脂質成分を明らかにするため、膜オーバーレイ法によってタウと30種の膜脂質成分との相互作用を観察した。その結果、**新たにタウが特異的に結合する膜脂質成分の同定に成功した。**

以上の通り、平成24年度はタウと脂質二重膜の相互作用を明らかにした。

研究業績（分子基盤研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M. Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. **J Biol Chem**. 2012 Apr 27;287(18):14631-43. doi:10.1074/jbc.M111.325456. Epub 2012 Mar 5. PubMed PMID: 22393064; PubMed Central PMCID: PMC3340280.

Perez DP, Hall G, Kimura T, Ren Y, Bailay MR, Lewis J, Febo M, Sahara N. In vivo functional brain mapping in a conditional mouse model of human tauopathy(taup301l)reveals reduced neural activity in memory formation structures
Molecular Neurodegeneration 2013, 8:9 doi:10.1186/1750-1326-8-9

2. 総説

Takashima A
GSK-3 β and memory formation.
Front Mol Neurosci. 2012;5:47. doi: 10.3389/fnmol.2012.00047.
Epub 2012 Apr 23. PubMed PMID: 22536172; PubMed Central PMCID: PMC3332229.

高島明彦

特集 アルツハイマー病の根本治療に向けた研究最前線：アルツハイマー病における Tau タンパク質の役割
細胞工学 Vol.31, No.10 監修：鈴木則宏 伊藤大介 秀潤社 P1135-1138
2012 年 9 月 22 日

吉池裕二, 木村哲也, 高島明彦

認知症における抑制性シナプス
Clinical Neuroscience 別冊 Vol. 30 No. 12, 2012 年 12 月 1 日

高島明彦

顆粒状タウオリゴマー：神経脱落を引き起こすタウ線維中間体
Psychiatry Today No.31 2013 年 3 月

高島明彦

タウを指標とする抗アルツハイマー薬の創薬

HUMAN SCIENCE Vol.24 No.2 : 22-25 2013 年 4 月

住岡暁夫

補助サブユニットによるグルタミン酸受容体の機能制御

生化学 85-4 号 2013 年 4 月 25 日

Sumioka A

Auxiliary Subunits Provide New Insights into Regulation of AMPA Receptor Trafficking

Journal of Biochemistry 2013 Apr;153(4):331-7

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

高島明彦

アルツハイマー病は今すぐ予防しなさいー第一人者が教える脳の守り方ー
産経新聞出版 2013 年 1 月

5. 新聞・報道等

なし

6. 特許申請、取得状況

発明者：高島明彦、添田義行、長田裕之、井原康夫、宮坂知宏、杉本八郎

発明の名称：タウ凝集阻害剤

出願年月日：国際出願 2012 年 10 月 3 日

出願番号：PCT/JP2012/006363（国際）

出願人：独立法人国立長寿医療研究センター、学校法人同志社

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

高島明彦

抗タウ薬の開発：現状と展望

アルツハイマー病の最先端研究シンポジウム in 熊本, 9 月 29 日, 熊本

高島明彦

抗タウ薬の開発：現状と展望

ゲノム創薬フォーラム第 15 回シンポジウム, 11 月 2 日, 東京

木村哲也

自由行動する動物での行動計測・多点電位計測の重要性と電気刺激の必要性
電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会・ME とバイオサイバネティクス研究会
12 月 12 日, 豊橋

木村哲也

Function of MAPT in normal aging
第 5 回 NAGOYA グローバルリトリート, 2 月 1 日, 愛知 (ポスター発表)

住岡暁夫

Molecular mechanisms regulating excitatory synaptic transmission
第 5 回 NAGOYA グローバルリトリート, 2 月 1 日, 愛知

高島明彦

タウを標的とした認知症治療について
第 3 回アルツハイマー病診断・治療薬創出に向けた革新的探索系構築に関する
研究会, 2 月 27 日, 愛知

高島明彦

脳プロジェクト DX1 開発状況
同志社大学大学院脳科学研究科公開シンポジウム, 3 月 23 日, 京都

2. 国際学会発表

Takashima A

Neurofibrillary Tangle Formation Process and Neurodegenerative System
and Onset of Dementia Mechanism
Aging and Neurodegenerative Diseases, 26-27 Apr. the Republic of Korea

Takashima A

Intermediate of Tau Fibril is Involved in Neuronal Loss
Alzheimer's Association International Conference, 14-19 Jul. Canada

Takashima A

Tau and GSK-3 β are required for maintaining brain function at old age and
NFT formation in AD
4th Brain Plasticity Symposium, 3-5 Sep. Australia

Takahima A

Granular tau oligomer : Intermediate of tau fibril is involved in neuronal loss
11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry,
2 Oct. Kobe

Kimura T, Yamashita S, Suzuki M, Yoshikawa M, Takahima A.

Function of MAP Tau in normal aging of mouse brain
Neuroscience2012,13 Oct. U.S.A. (ポスター発表)

Sato C, Furudate H, Kobayashi T, Kimura T
Nucleus accumbens core and shell complementary inhibit redundant actions
with different temporal patterns
Neuroscience2012,13 Oct. U.S.A.

Takashima A
Tau, Microtubules, in AD
Asian Aging 2012: Korea-Japan Joint Conference on Aging, Metabolism and
Neurobiology, 23-24 Nov. the Republic of Korea

3. 国内学会発表

高島明彦
タウオパチーからみたアルツハイマー病
第 19 回九州老年期認知症研究会, 6 月 9 日, 福岡

高島明彦
タウ凝集阻害による認知症治療の可能性
第 34 回日本生物学的精神医学会, 9 月 30 日, 神戸

高島明彦
タウとシナプス可塑性について
第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26 日, つくば

高島明彦
タウ凝集阻害による認知症治療の可能性
日本神経治療学会総会, 11 月 28 日, 北九州

4. その他、セミナー等

なし

III. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

高島明彦（分担）4,465 万円

脳科学研究戦略推進プログラム

抗タウオパチー薬の創出（動物モデルを用いた化合物スクリーニング、および神経機能障害機構解明）

高島明彦（代表）1,170 万円（総額 1,170 万円）

科学研究費助成事業（科学研究費補助金（新学術領域研究（研究領域提案型））

シナプス活動を介した神経原線維変化形成機構

住岡暁夫（代表）120 万円（総額 120 万円）

科学研究費助成事業（科学研究費補助金（研究活動スタート支援））

脂質によるタウ凝集の制御

添田義行（代表）117 万円（総額 117 万円）

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金（若手研究(B)））

タウ蛋白の毒性を抑制するアルツハイマー病治療薬の探索

3. 財団、その他

住岡暁夫（代表）300 万円（総額 300 万円）

内藤記念科学奨励金・研究助成

AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス外型補助サブユニットによるシナプス可塑性の制御機構

住岡暁夫（代表）200 万円（総額 200 万円）

公益財団法人東京生化学研究会研究助成金

膜脂質によるタウ輸送制御の解明

先進医療データ管理室

(1) 構成員

室長 武田 章敬

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

認知症の人と家族を地域で支える体制の構築（研究テーマ）

①実態調査

A. 研究目的

地域における医療と介護の連携の現状や認知症の人の身体合併症に対してどのような診療が行われているかを明らかにし、認知症の人と家族を支える地域連携体制構築の効果的な方法を示すことを目的とした。

B. 研究方法

地域における認知症の医療と介護の連携の現状を明らかにするために、愛知県内の地域包括支援センター、居宅介護支援事業所、知多北部の医療機関を対象とした「認知症の連携に関する調査」を実施した。

また、認知症の人と家族の会愛知県支部会員を対象として「認知症の人の身体合併症に対する医療に関する調査」を行った。

C. 研究結果

「認知症の連携に関する調査」において、地域包括医療センターは診療所に比べ病院との連携が多く行われており、連携の内容としては「独居の認知症高齢者」「軽度者のサービス」「認知症や身体疾患の受診」に関する内容が多いことが示された。居宅介護支援

事業所を対象とした調査では、医療機関との連携業務は退院時カンファレンスへの参加が多いこと、医療機関に求める情報としては「認知症の診断名」「治療内容」「今後予想される困難や危険性」であることが明らかになった。医療機関を対象とした調査において、連携が必要と感じられるのは「独居の認知症高齢者」「認知介護」「老老介護」の場合であり、医療機関が介護サービス事業所や地域包括支援センターに求める情報は「日常生活障害」「介護負担の状況」「周辺症状」の順であった。

「認知症の人の身体合併症に対する医療に関する調査」において、身体疾患のために入院を経験した 31 人のうち、12 人（38.7%）が問題があったと答えており、その内容としては「家族の付添を求められた」「有料個室に入院することを求められた」「身体拘束された」「治療していないのに退院や退院を求められた」等であった。

②地域啓発活動

愛知県認知症キャラバン・メイト養成研修や居宅介護支援専門員、民生児童委員、かかりつけ医、多職種を対象とした研修、地域連携マップの作成への参画等を行い、当地域の認知症に関する知識と理解の普及・連携体制の構築に努めた。

研究業績（先進医療データ管理室）

I. 論文発表

1. 原著

なし

2. 総説

武田章敬：

わが国の認知症施策.

月刊薬事, 54 : 30-34, 2012.

武田章敬：

軽度認知障害（MCI）.

月刊薬事, 54 : 63-67, 2012.

武田章敬：

【認知症治療の最前線-包括的ケアを踏まえた新しい治療戦略-】 認知症ケアに向けた地域の取組みについて教えてください.

Geriat Med, 51 : 1189-1192, 2013.

3. 著書、Chapters

武田章敬：

介護施設と専門医療機関との地域連携. BPSD 初期対応ガイドライン

服部英幸編, ライフ・サイエンス, p108-109.

武田章敬：

一般病院と認知症治療が可能な医療機関との地域連携. BPSD 初期対応ガイドライン

服部英幸編, ライフ・サイエンス, p110-111.

4. その他

なし

5. 新聞・報道,等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

Ⅱ. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

武田章敬：

地域支援体制作りの有用性の評価.

第 54 回日本老年医学会学術集会・総会シンポジウム 6「認知症の地域連携」, 6 月 29 日, 東京.

2. 国際学会発表

なし

3. 国内学会発表

武田章敬、清家 理、梅村 想、辻本昌史、川合圭成、山岡朗子、新畑 豊、鷺見幸彦、加知輝彦：

地域における認知症診療の実態調査. 第 53 回日本神経学会学術大会, 5 月 25 日, 東京.

武田章敬、尾之内直美、鈴木亮子、清家 理、辻本昌史、川合圭成、山岡朗子、新畑 豊、鷺見幸彦、鳥羽研二：

地域の事業所の日常業務における認知症に関する困りごと調査. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 27 日, つくば.

4. その他、セミナー等

武田章敬：

認知症の方を地域で支えるために

平成 24 年度知多市南部地区・北部地区合同地域ケア会議, 5 月 28 日, 愛知.

武田章敬：

認知症の日常診療のポイント

西三河 Dementia Academy, 6 月 22 日, 愛知.

武田章敬：

認知症の基礎知識と対応方法について

平成 24 年度愛知県認知症キャラバン・メイト養成研修，8 月 3 日，愛知.

武田章敬：

認知症の基礎知識と対応方法

大府市民生児童委員勉強会，8 月 20 日，愛知.

武田章敬：

学びましょう、認知症のこと

認知症「家族支援プログラム」，8 月 31 日，愛知.

武田章敬：

もの忘れセンターの地域医療連携の取り組みについて

第一回地域医療介護連携セミナー，9 月 24 日，愛知.

武田章敬：

「今後の認知症施策の方向性について」を踏まえた医療と介護の役割分担と連携

大府市居宅介護支援専門員研修，9 月 28 日，愛知.

武田章敬：

認知症になっても安心して暮らせる地域づくりと医師の役割

西濃認知症連携研究会，10 月 3 日，岐阜.

武田章敬：

認知症になっても安心して暮らせる地域づくりと医師の役割

地域医療を考える会～豊川認知症ミーティング～，10 月 10 日，愛知.

武田章敬：

基礎知識編・診断編・治療とケア編

平成 24 年度第 2 回名古屋市かかりつけ医認知症対応力向上研修，1 月 19 日，愛知.

武田章敬：

認知症対応の基本と実践

平成 24 年度民生委員児童委員協議会会長研修会，2 月 1 日，愛知.

武田章敬：

認知症医療の最新知識

認知症の人・家族を地域で支える多職種連携, 3月10日, 広島.

武田章敬 :

今後の認知症施策の方向性を踏まえた医療と介護の連携と地域づくり
第8回大府センター認知症フォーラム, 3月15日, 愛知.

武田章敬 :

症例から学ぶ認知症治療とケア

平成24年度第2回認知症サポート医フォローアップ研修, 3月16日, 愛知.

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

武田章敬, (分担) 150万円

愛知県知多北部地域における認知症連携体制との比較

病・診・介護の連携による認知症ケアネットワーク構築に関する研究事業

2. 文部科学省

なし

3. 財団、その他

なし

NC・企業連携共同研究部（エーザイ）

（１）構成員

部長 高島 明彦

室長

薬理額研究室 吉田 裕孝

流動研究員

吉武 淳

研究補助員・実験補助員

荒田 えり（10/1～）

研究補助員・事務補助員

大倉 富士美（～10/19）

今井 麻衣子（10/15～）

とタウ凝集の関係を明らかにしようとしている。高島は平成24年4月1日から、分子基盤研究部とNC企業連携研究部部長を兼任し他大学、企業との共同研究を進めている。

（２）平成24年度研究活動の概要

NC企業連携研究部（エーザイ）は平成24年度4月1日認知症先進医療開発センター（Center for Development of Advanced Medicine for Dementia、CAMD）に新設された研究部である。当研究部は薬理研究室で構成され、エーザイ（株）との共同研究を通して超高齢化社会を迎え急増する認知症の発症や進行を抑止するため神経原線維変化に注目し治療薬を開発を行うことをミッションとしている。平成24年6月1日に薬理研究室長として英国ケンブリッジ大学（MRC）から吉田裕孝が着任した。本年度、細胞外タウの生化学的検討を始め、すでに細胞外に分泌されたタウの精製に成功している。今後の検討から神経原線維変化の伝播機構を明らかにし、そこから認知症進行を阻止する方法を見いだそうとしている。更に、新規のタウ蛋白修飾を流動研究員と見だし、この修飾

薬理学研究室：吉田 裕孝、吉武 淳
タウオパチー認知症脳内に蓄積するタウ細胞封入体形成機構と
認知症発症機構の解明

NC・企業連携共同研究部（エーザイ）薬理学研究部は、室長である吉田裕孝が英国 Medical Research Council (MRC), Laboratory of Molecular Biology から着任し、平成24年度6月1日に発足した。吉田は15年にわたり海外（米国 Salk 生物学研究所と英国 MRC 分子生物学研究所）において、病理学的かつ遺伝的に認知症と最も関係のある微小管結合タンパク質タウの研究を一貫して行ない、認知症脳内病理蓄積物の解析、家族性認知症タウ変異の同定と機能解析、認知症動物モデルの開発、タウの翻訳後修飾の解析等を行ってきた。帰国後は本職着任を皮切りに、独創的なアイデアかつ普遍的な手法で認知症発症機構を独立した研究により解明していく。

タウオパチー認知症脳内には線維化した微小管結合タンパク質タウを主成分とするタウ封入体が形成され、本疾患を病理学的に特徴づける。タウ封入体の形成と蓄積は、本疾患の臨床的な所見である認知症の程度、細胞生物学的には神経細胞死ならびにシナプス変性と強く相関することが示唆されている。本研究室ではタウオパチーにおける認知症の発症機構を解明するために、タウ封入体ならびにタウ病理の形成ならびに神経の変性機構の解明を行う。

細胞外タウの検出、同定と解析

近年の報告から、損傷を受けた神経細胞内のタウ病理が近傍もしくはシナプス連結により連関する神経細胞に伝播する可能性が示唆されている。この報告は、損傷を受けた細胞からタウ病理を他の細胞に伝播させる因子が存在することを示唆するものである。本研究室では、タウそのものがその因子であると仮定し、細胞外タウの同定とその放出、タウ病理伝播機構の解明を目指す。タウを発現する神経細胞を作製し、細胞培養液中のタウを抗タウ抗体を用いたウェスタンブロット法により検出した。今後、細胞外タウの性質を解析するとともに生化学的に精製を行い、神経細胞毒性・神経細胞内タウ線維化反応など、その生物学的機能の解析を行う予定である。また、タウオパチーを呈するモデルマウスから脳マイクロダイアリシス法により採取した脳組織液中のタウの検出ならびに同定し、タウ病理形成過程において分泌されるタウを分析する。

新規タウ翻訳後修飾の解析

タンパク質分子内のシステイン残基の-SH 基を特異的に修飾するニトログアニル化が生体内で発見され、ニトログアニル化は酸化ストレスにより誘導されることが示唆されている。タウオパチー認知症発症と酸化ストレスとの関連を調べるため、タウが本

翻訳後修飾されるか検討を行った。大腸菌内で発現したタウとニトロcGMPを試験管内で化学的に反応させた結果、ニトログアニル化特異抗体を用いたウェスタンブロット法によりタウが本修飾をうける基質であることを確認した。この結果はタウが細胞内においても本修飾を受ける可能性を示唆するものである。本修飾が生物学的な酸化ストレスにより誘導されるものか、培養細胞系およびマウ

スをもちいて今後検討する。また本修飾がタウの機能に影響を与えるものかを、タウ凝集反応、微小管結合能を調べることにより明らかにする。

さらに、吉田はエーザイ（株）と定期的な会議に参加し、抗認知症化合物の開発、動物モデルを用いた薬剤の効果検証に関する活発な議論を行い、技術や知識情報の提供および交換を行っている。

研究業績 (NC・企業連携共同研究部(エーザイ))

I. 論文発表

1. 原著

Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M. Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. **J Biol Chem**. 2012 Apr 27;287(18):14631-43. doi:10.1074/jbc.M111.325456. Epub 2012 Mar 5. PubMed PMID: 22393064; PubMed Central PMCID: PMC3340280.

2. 総説

Takashima A

GSK-3 β and memory formation.

Front Mol Neurosci. 2012;5:47. doi: 10.3389/fnmol.2012.00047.

Epub 2012 Apr 23. PubMed PMID: 22536172; PubMed Central

PMCID: PMC3332229.

高島明彦

特集 アルツハイマー病の根本治療に向けた研究最前線：アルツハイマー病における Tau タンパク質の役割

細胞工学 Vol.31, No.10 監修：鈴木則宏 伊藤大介 秀潤社 P1135-1138
2012 年

高島明彦

顆粒状タウオリゴマー：神経脱落を引き起こすタウ線維中間体

Psychiatry Today No.31 2013 年 3 月

高島明彦

タウを指標とする抗アルツハイマー薬の創薬

HUMAN SCIENCE Vol.24 No.2 : 22-25 2013 年 4 月

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

高島明彦

アルツハイマー病は今すぐ予防しなさいー第一人者が教える脳の守り方ー

産経新聞出版 2013 年 1 月

5. 新聞・報道,等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

吉田裕孝

タウのリン酸化

2012 タウ研究ミーティング, 6 月 10 日, 京都

高島明彦

抗タウ薬の開発：現状と展望

アルツハイマー病の最先端研究シンポジウム in 熊本, 9 月 29 日, 熊本

高島明彦

抗タウ薬の開発：現状と展望

ゲノム創薬フォーラム第 15 回シンポジウム, 11 月 2 日, 東京

高島明彦

タウを標的とした認知症治療について

第 3 回アルツハイマー病診断・治療薬創出に向けた革新的探索系構築に関する研究会, 2 月 27 日, 愛知

高島明彦

脳プロジェクト DX1 開発状況

同志社大学大学院脳科学研究科公開シンポジウム, 3 月 23 日, 京都

2. 国際学会発表

Takashima A

Neurofibrillary Tangle Formation Process and Neurodegenerative System and Onset of Dementia Mechanism

Aging and Neurodegenerative Diseases, 26-27 Apr. the Republic of Korea

Takashima A

Intermediate of Tau Fibril is Involved in Neuronal Loss

Alzheimer's Association International Conference, 14-19 Jul. Canada

Takashima A

Tau and GSK-3b are required for maintaining brain function at old age and NFT formation in AD

4th Brain Plasticity Symposium, 3-5 Sep. Australia

Takahima A

Granular tau oligomer : Intermediate of tau fibril is involved in neuronal loss

11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry,
2 Oct. Kobe

Takashima A

Tau, Microtubules, in AD

Asian Aging 2012: Korea-Japan Joint Conference on Aging, Metabolism and Neurobiology, 23-24 Nov. the Republic of Korea

3. 国内学会発表

高島明彦

タウ凝集阻害による認知症治療の可能性

第 34 回日本生物学的精神医学会, 9 月 30 日, 神戸

高島明彦

タウとシナプス可塑性について

第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26 日, つくば

高島明彦

タウ凝集阻害による認知症治療の可能性

日本神経治療学会総会, 11 月 28 日, 北九州

4. その他、セミナー等

なし

III. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

なし

3. 財団、その他

なし

アルツハイマー病研究部

(1)構成員

部長 柳澤 勝彦(併任)

室長

病因遺伝子研究室 鄭 且均(平成 24 年 9 月 30 日、退職)

木村 展之(平成 25 年 1 月 1 日、着任)

流動研究員

金 美玎

研究補助者

荒田 えり

病因遺伝子研究室：鄭 且均、金 美玳
APP 代謝及び A β 産生機構におけるホメオティック因子
ATBF1 の機能解析

アミロイド β 蛋白 (A β) は、アルツハイマー病 (AD) 脳で観察される老人斑の原因物質であり、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) から生成される。従って、神経細胞内で APP の代謝および A β 産生機構を明らかにすることは AD の発症原因解明に重要である。前年度まで、我々はホメオティック因子 ATBF1 (AT-motif binding factor1) が①AD 脳の神経細胞の細胞質で過剰発現すること、②APP と結合し、A β の産生を増加させることを明らかにした。ATBF1 は APP の C 末の細胞質ドメインに結合するので、本年度には、APP における ATBF1 結合部位を決定するため、

APP 細胞質ドメイン部分を欠損させた 3 種類の発現ベクター (Flag-APP-CTF1, Δ 652-665; Flag-APP-CTF2, Δ 666-680; Flag-APP-CTF3, Δ 681-690) と ATBF1 発現ベクターを共に過剰発現させた後、分泌された A β 量を ELISA 法で調べた。その結果、681-690 ドメインを欠損させた APP (Flag-APP-CTF3, Δ 681-690) のみが A β 40 および A β 42 の産生には変化がなかった。この結果から、ATBF1 は APP 細胞質の 681-690 ドメイン部分と結合し、APP を安定化させることで A β 40 および A β 42 の産生を促進すると考えられた。

病因遺伝子研究室：木村 展之
加齢性エンドサイトーシス障害と、家族性アルツハイマー病原因遺伝子
Presenilin-1 に注目した研究

平成 25 年 1 月 1 日に着任後、研究室の整備を行い、実験環境のスタートアップを行った。新年度からは、これまでの研究対象である加齢性エンドサイトーシス障害とともに、家族性ア

ルツハイマー病の原因遺伝子である Presenilin-1 に注目したアルツハイマー病の発症メカニズム解明、および新規予防・治療薬の開発に向けた研究活動を展開する予定である。

研究業績(アルツハイマー病研究部)

I. 論文発表

1. 原著

Nishimura M, Nakamura S, Kimura N, Liu L, Suzuki T, Tooyama I.
Age-related modulation of γ -secretase activity in non-human primate brains.
J Neurochem 123(1): 21-28, 2012.

Matsushima T, Saito Y, Elliott JL, Iijima-Ando K, Nishimura M, Kimura N, Hata S, Yamamoto T, Nakaya T, Suzuki T.
Membrane-microdomain localization of amyloid β -precursor protein (APP) C-terminal fragments is regulated by phosphorylation of the cytoplasmic Thr668 residue. J Biol Chem 287(23): 19715-19724, 2012.

Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T.
Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and Abeta generation in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 7(1): 50, 2012.

Oikawa N., Goto M., Ikeda K., Taguchi R. and Yanagisawa K.
The γ -secretase inhibitor DAPT increases the levels of gangliosides at neuritic terminals of differentiating PC12 cells. Neurosci Lett 525: 49-53, 2012

Matsubara T., Iijima K., Yamamoto N., Yanagisawa K. and Sato T.
Density of GM1 in nanoclusters is a critical factor in the formation of a spherical assembly of amyloid β -protein on synaptic plasma membranes. Langmuir 29:2258-2264, 2013

2. 総説

柳澤勝彦

アミロイド β 蛋白質凝集とGM1ガングリオシド: アルツハイマー病の病態との関係. 細胞工学 31: 1119-1124, 2012

柳澤勝彦

発症メカニズムを基盤とする認知症治療薬開発の戦略-アルツハイマー病を中心に- 老年医学, 51:7-10, 2012

柳澤勝彦

認知機能障害とアミロイド病理の乖離.

Cognition and Dementia 11:39-43, 2012

3. 著書

Yanagisawa K.

Amyloid, arises on the membranes and acts on the membranes. In: Amyloids: Composition, Function and Pathology 137-150, 2012 (edited by Irene P. Halcheck and Nancy R. Vernon: published by Nova Science Publishers, Inc.)

4. その他セミナー等

木村展之

Traffic Jam 仮説：エンドサイトーシス障害とアルツハイマー病態

第 144 回内分泌セミナー、2013 年 3 月 2 日、東京。

(朝日生命成人病研究所、ノボ ノルディスクファーマ (株) 共催)

5. 新聞・報道等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

なし

2. 国際学会発表

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Dynein dysfunction-mediated endocytic disturbances disrupt intracellular vesicle trafficking and synaptic vesicle docking: a potential mechanism underlying sporadic Alzheimer's disease. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry. Kobe, Japan, Sep 30 – Oct 2, 2012.

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Dynein Dysfunction Perturbs Intracellular Vesicle Trafficking and Synaptic Vesicle Docking via Endocytic Disturbances.

ADPD2013. Florence, Italy, Mar 6 – 10, 2013.

Yanagisawa K.

Role of lipids in the development of Alzheimer pathology.

International Conference on Alzheimer's Disease.

Tianjin, China. September 18, 2012

Oikawa N, Goto M, Ikeda K, Taguchi R, Yanagisawa K

Suppression of γ -secretase activity increases ganglioside levels at neuritic terminals of differentiated PC12

Annual Meeting of American Society for Biochemistry and Molecular

Biology, San Diego, USA, April 22, 2012

3. 国内学会発表

木村展之, 岡林佐知, 小野文子.

アストログリア細胞における加齢性エンドサイトーシス障害.

第 31 回日本認知症学会. 2012 年 10 月 26 日～28 日、茨城

岡林佐知, 木村展之, 柳澤勝彦.

高脂血症カニクイザルを用いた A β 病態の検索.

第 31 回日本認知症学会. 2012 年 10 月 26 日～28 日、茨城

内原俊記, 近藤ひろみ, 市川眞澄, 岡林佐知, 小野文子, 木村展之.

老齡サル神経細胞にみる 4 リピート選択的タウ沈着.

第 31 回日本認知症学会. 2012 年 10 月 26 日～28 日、茨城

西村正樹, 劉磊, 中村紳一郎, 木村展之, 鈴木利治, 遠山育夫.

加齢に伴うカニクイザル脳 Y 分泌ターゼ活性の修飾: A β 42 産生比の増加.

第 31 回日本認知症学会. 2012 年 10 月 26 日～28 日、茨城

III. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

鄭 且均, (代表) 208 万円 (総額 208 万円)

科学研究費補助金 基盤研究(C).

APP 代謝及び A β 産生機構における ATBF1 の機能解析

鄭 且均, (代表) 120 万円

二国間交流事業共同研究 (日本—韓国)

神経変性疾患の神経細胞死における ATBF1 の機能解析

木村 展之, (分担) 120 万円
科学研究費補助金 基盤研究(A)
TDP-43 過剰発現による孤発性 ALS のサルモデル作製

柳澤勝彦 (代表) 100万円 (総額520万円)
科学研究費補助金 基盤研究 (B)
脳領域依存的なアミロイドβ蛋白質蓄積の分子機構解明

柳澤勝彦 (分担) 760万円
脳科学研究戦略推進プログラム
アミロイド蓄積に先行する膜脂質の変動を標的とするアルツハイマー病先制
治療薬の開発

3. 財団、その他

柳澤勝彦 (研究責任者) 250万円
研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP) (独立行政法人科学技術振興機構)
糖鎖により形成誘導をうけるアミロイドの”種”を標的とする画期的アルツ
ハイマー病治療薬 (ASIM) の開発

柳澤勝彦 (研究責任者) 880万円
最先端研究支援プログラム ((株) 島津製作所 田中最先端研究所 田中耕一)
次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献

アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム

(1) 構成員

プロジェクトリーダー 吉池 裕二
流動研究員
シェイク モヒデエン サハブデエン

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴は老人斑と神経原線維変化である。老人斑は $A\beta$ 、神経原線維変化はタウタンパク質がそれぞれ重合して形成される。この二つの病理的特徴を結びつけるメカニズムはまだよく解っていない。私たちの研究の目標は AD 病態を分子レベルで解明しそれに基づき治療薬の標的を見つけることである。そこで $A\beta$ からタウに至る経路について検証することにした。

凝集した $A\beta$ は様々なことを引き起こすことが知られるが、中でもグルタミン酸の取込みを抑制するという性質に着目した。グルタミン酸は神経伝達物質としてシナプスの可塑的变化に重要な役割を担う。タウを過剰発現した細胞にグルタミン酸を処理するとタウが増加することがわかった。この増加は NMDA 受容体の拮抗薬で抑制されたことから NMDA 受容体を介したプロセスであると考えられる。また同様にグルタミン酸によるタウの増加はオートファジーの促進によっても抑制された。このことから $A\beta$ を起点とした過剰グルタミン酸の蓄積はオートファジーによるタウの代謝機構に影響する可能性がある。グルタミン酸がシナプス外の NMDA 受容体を活性化するとシナプス活動は長期抑制を生じることが知られて

いる。また長期抑制が生じるとシナプス内のアクチンの再構築に伴ってオートファジーが誘導する。アクチンの再構築を阻害してしまう薬剤の添加はやはりタウを増加させることがわかった。現在アクチンの再構築とオートファジーによるタウ代謝のメカニズムを知るためヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の阻害剤を用いて解析を行っている。

私たちはアロキサンという薬剤がタウの代謝に影響を与えること、また凝集したタウの蓄積を抑制することを報告した。アロキサンは活性酸素を発生させる化合物であり、投与したマウス脳内において酸化ストレスのマーカーの増加傾向が見られたことからアロキサンによって生じた酸化ストレスに対する何らかの適応応答がタウの代謝に影響したのではないかと論じた。一方、タウを標的とした治療薬開発で先陣を切るメチレンブルーはタウの凝集抑制効果によって発見されたもののその生体内における作用機序はよくわかっていない。最近メチレンブルーはその酸化還元活性がタウのシステイン残基を修飾することでタウの凝集を抑制するという論文が出た。アロキサン同様メチレンブルーも活性酸素を発生する。メチレンブルーの生体内での作用機序が酸化やそれに対する適応応答によるものである可能性が出てきた。この点について今後追求することで治療薬探索のヒントを得られたらと考えている。

研究業績（アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム）

I. 論文発表

1. 原著

Liao YH, Chan YJ, Yoshiike Y, Chang YC, Chen YR.

Negatively charged gold nanoparticles inhibit Alzheimer's amyloid- β fibrillization, induce fibril dissociation, and mitigate neurotoxicity.

Small, 8(23): 3631-3639, 2012.

Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M: Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site specific binding.

J Biol Chem, 287: 14631-14643, 2012.

2. 総説

吉池裕二、木村哲也、高島明彦：

認知症における抑制性シナプス.

Clinical Neuroscience, 30: 1425-1427, 2012.

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Yuji Yoshiike, Sumihiro Maeda, Yoshiyuki Soeda, Tetsuya Kimura, Naruhiko Sahara, Akihiko Takashima

Anti-tauopathic and anti-aging effects of alloxan-induced mild oxidative stress in mouse.

Society for Neuroscience 2012, 10月17日, ニューオリンズ.

2. 国際学会発表

Yuji Yoshiike, Sumihiro Maeda, Yoshiyuki Soeda, Tetsuya Kimura, Naruhiko Sahara, Akihiko Takashima

Anti-aging and anti-tauopathic effects of low-dose alloxan in mouse.
Keystone Symposium 2012, 10 月 24 日, 東京.

3. 国内学会発表

吉池裕二、小又尉広、津田玲生

HDAC 制御によるタウ代謝機構の解析.

第 31 回日本認知症学会学術集会, 平成 24 年 10 月 27 日, 筑波.

吉池裕二

Quest for a novel pathway connecting $A\beta$ and tau.

第 5 回名古屋グローバルリトリート, 平成 25 年 2 月 1 日, 大府.

4. その他

吉池裕二

アルツハイマー病の分子機序：その謎と私見.

アルツハイマー病診断・治療薬創出に向けた革新的探索系構築に関する研究会,
平成 25 年 3 月 27 日, 大府.

吉池裕二

アミロイドからタウへ、分子から個体へ、基礎から治療へ
CAMD 報告会, 平成 24 年 5 月 10 日, 大府.

III. 競争的資金獲得実績

1. 長寿科学振興財団

吉池裕二, (代表) 200 万円 (総額 200 万円)

長寿科学研究者支援事業.

オートファジー制御がタウ病態に与える影響の解析.

創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム

(1) 構成員

プロジェクトリーダー 津田 玲生
流動研究員

小又 尉広

長寿研医療研究開発費研究員

林 永美 山崎 泰豊

研究補助員・事務補助員

浅井 小百合 粕谷 奈津貴

鈴木 枝里子 藤田 裕美子

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

当研究室では、老人性難聴と認知症を対象としてショウジョウバエおよびマウスモデルを確立することにより発症メカニズム解析から治療薬の開発までを行なっている。

老人性難聴に関してはショウジョウバエモデルを用いた解析から、転写制御因子である Ebi がストレスシグナルの下流で機能する負の調節分子であることを突き止めた（文献 1）。さらに、このストレスシグナルの調節機構は自然免疫応答シグナル伝達の下流でも機能していることが解り、感覚細胞における生存維持機構が明らかになっている（投稿準備中）。本研究では、さらにショウジョウバエで明らかになってきたメカニズムに基づき、マウス加齢性難聴モデルの作成を行なった。内耳有毛細胞で Ebi のヒトホモログである TBL1 のドミナントネガティブ体を発現させたマウスでは 100dB の騒音曝露に対する回復が著しく抑制される騒音性難聴の表現型を

示すことが明らかになった（未発表）。

認知症に関してはアルツハイマー病 (AD) の発症メカニズム解析および AD 抑制薬のスクリーニングに資するモデル系の確立を行なった。ショウジョウバエを用いた解析から A β 42 に変異を導入したもので、強い神経変性作用および行動異常の誘発が観察された。特に神経細胞特異的に A β 42 の変異体を発現させたものでは、発現後約 1 週間で負の重力走性が消失することが明らかになった。このとき、A β 42 に対する抑制効果が報告されていた Curcumin 50 μ M の投与により行動異常が約 30% 抑制されることが確かめられている。現在、このシステムを用いる事により個体レベルでのスクリーニングを準備している。

さらに本年度では A β 42 の毒性を経時的かつ定量的にモニターできるモデルマウスの開発も同時に行なった。その結果、A β 42 を内耳有毛細胞で特異的に発現させたものでは、生後 4 ヶ月で聴力の低下が観察されたことから、このシステムを用いる事により短時間で経時的かつ定量的に A β 42 の毒性がモニターできることが明らかになってきている。現在、ショウジョウバエとマウスの系を組み合わせる事により、認知症に対する新たな薬剤を検索している。

参考文献：

- 1) Lim et al., **PLOS ONE** 7: e37028, 2012.

研究業績（創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム）

I. 論文発表

1. 原著

Lim, YM., Hayashi, S., and Tsuda, L.

Ebi/AP-1 suppresses pro-apoptotic gene expression and permits long-term survival of *Drosophila* sensory neurons. **PLOS ONE**, 7: e37028, 2012.

2. 総説

津田玲生、林 永美

「G1 期抑制因子による感覚細胞の長期生存維持メカニズム解析」、ヒトと医学のステージへ拡大する細胞周期

実験医学(増刊)31, 235-243, 羊土社(2013).

3. 著書、Chapters

該当なし

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道等

該当なし

6. 特許申請、取得状況

該当なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

林 永美、山崎泰豊、津田玲生

増殖停止における遺伝子発現抑制の役割

第35回日本分子生物学会年会・ワークショップ

福岡、12月11日、平成24年

2. 国際学会発表

Tsuda L., Omata Y., Yamasaki Y., Lim YM.

Chemical Genetic approach to evaluate the toxicity of Amyloid-beta using Drosophila. 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (AD/PD 2013). March 2013, Florence, Italy

Lim, YM, Yamasaki, Y., Tsuda L.

Post-translational modification of Charlatan, a Drosophila NRSF/REST-like repressor, is required for neuron specific genes expression. British Society for Developmental Biology, British Society for Cell Biology and Japanese Society of Developmental Biologists Joint meeting, Bermingham, UK, 2012

3. 国内学会発表

山崎泰豊、林永美、津田玲生

成熟ニューロンにおける Chn スプライシングバリエーションの機能解析

第35回日本分子生物学会年会

福岡、12月14日、平成24年

津田玲生、林 永美

Molecular Study of hearing disorders using Drosophila

Japanese Drosophila Research Conference 10, Tokyo, Oct 15, 2012

林 永美、山崎泰豊、津田玲生

Post-translational modification of Charlatan, a Drosophila NRSF/REST-like repressor, is required for neuron specific genes expression

Molecular Study of hearing disorders using Drosophila

Japanese Drosophila Research Conference 10, Tokyo, Oct 15, 2012

吉池裕二、小又尉広、津田玲生

HDAC 制御によるタウ代謝機構の解析

第31回日本認知症学会・学術集会、筑波、12月10日、平成24年

4. その他、セミナー等

該当なし

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

該当なし

2. 文部科学省

津田玲生 (代表) 250 万円(総額 500 万円)

科学研究費補助金 基盤研究(C)

ケミカルジェネティックスを用いた加齢性感覚器障害の発症メカニズム解明

3. 財団、その他

該当なし