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

2014 年度

目 次

1.	脳機能画像診断開発部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1
2.	治療薬探索研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	18
3.	分子基盤研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	26
4.	先進医療データ管理室・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	33
5.	N C · 企業連携共同研究部 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	38
6.	アルツハイマー病研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	45
7.	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・・・・・・・	57
8.	創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム・・・・・・・・・・・	61

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 藤原 謙特任研究員 鈴木 正昭研究技術員 池沼 宏開発研究員

山田 貴史、加藤 公子 木村 ゆみ

外来研究員

高橋竜一、古山浩子宮地俊、井上進

倉坪 和泉、渡邊 夕紀子

客員研究員

外山 宏、 河津 省司 前野 信久、田所 匡典 木村 裕一、籏野 健太郎 山口 博司、加知 輝彦 石井 英樹

研究生

田島 稔久、志田原 美保田中 郁子、植木 美乃川嶋 将司、橋爪 宣弥加藤 志保、松本 慶太野村 昌彦、橋爪 宣弥齊藤 千晶、星野 恒文

岩田 香織 太田 誠一郎 堀江 良照、近藤 五郎

研究補助員 事務補助員

荒井 洋子、山内 実幸 岡本 有紀、小栗 真由美 城山 みち子、澤戸 稚保美 菅沼 ゆかり

(2) 平成26年度研究活動の概要

当研究部は、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標としている。

人事面では、平成26年5月1日付けで藤原が流動研究員、木村が開発研究員として着任した。同8月1日には池沼が研究技術員として採用され、研究体制が強化された。

具体的な研究活動としては、1)「FDG-PETによるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究-SDAF-PET」(平成26年8月1日付で第3項先進医療45「FDGを用いたポジトの環境として告示)、2)「Multimodal Neuroimagingを中心としたAlzheimer病発症を修飾する認知予備能(神経ネットワークからみた脳の予備能)の2大の開発-MULNIAD project-」の2大の開発-MULNIAD project-」の2大の研究も含めて、病院の認知症関連と協同で実施中である。

また、治験薬 GMP の水準で PET 薬剤の製造が実施されており、アミロイド PET を被験者選択に利用する PET 治験の受託に繋がって、認知症治療薬治験の拠点ともなっている。

分子画像開発室:加藤隆司、乾 好貴、藤原 謙、深谷直彦 MRI、 FDG PET による aMCI から AD への移行予測の検討 MRI による青斑核とアミロイド蓄積、加齢との関連の検討

FDG-PET および MRI による amnestic MCI から AD への移行予 測診断能の検討: SEAD-Japan 5 年間の追跡調査

健忘型軽度認知障害(amnestic MCI)に対する、18F-FDG-PET および MRI のアルツハイマー病(AD)への移行予測診断能を、前向きの多施設共同研究により検討した。

登録時の FDG-PET 画像を Silverman 分類 (に基づいて中央読影を行い、P1 および P1+パターンを陽性とし予測診 断能を算出した。

5年間の追跡結果が得られた72名の うち、AD移行が49名、非移行19名で あり、移行率は年間平均で14.4%であ った。PETの視覚的評価は非常に高い 感度を示したが、特異度が低い傾向に あった。2年目までに移行した群のPET score は、非移行群と比較し有意に が、3年目以降ではあったが、2年目までの感度、特異度、正診率はは た。MRIによる予測診断能は、感度、 特異度、正診率いずれも70%程であった。

FDG-PET の視覚評価による、MCI から AD への移行予測能は非常に高い感度を示し、また PET スコアが高い MCI 患者は2年以内に AD に移行する rapid converter である可能性が高いことが

示唆された。

青斑核の MRI イメージング:加齢性およびアミロイド関連性変化の検討

青斑核(LC)には、30歳以下でタウ病理がよく認められ、アルツハイマー病(AD)のタウ病理は、アミロイドに先行して LC に始まるとする仮説が提唱されている。本研究では、MRIを用いてLC を画像化し、加齢性あるいはアミロイド関連性の変化が認められるか、を検討した。

被検者は、若年者 16 例(年齢 20-33歳)、PiB PET 陰性の認知機能正常高齢者 48 例 (60-79歳)、 PiB 陽性の認知機能正常高齢者 9 例 (63-79歳)、 PiB 陽性の MCI 患者 10 例(66-82歳)、 PiB 陽性の軽症 AD 患者 12 例 (64-82歳)で、脳幹部の高分解能 MRI-T1 強調像上の吻側から尾側までの LC 信号の関心領域値から、信号値を得た。

アミロイド病理に関連していると 考えられている LC の有意な信号低下 は、検出されなかった。認知機能正常 の高齢者において、LC における神経メ ラニン信号と年齢の間に有意な負の 相関が認められた。

本結果は、60歳以上の認知機能正常の高齢者においては、LCにおける神経メラニンのMRI信号は、加齢とともに減少することを示している。本検討では、ADと関連すると考えられるLCの

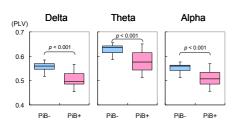
有意な信号減少は検出されなかったが、これはさらなる検討が必要である。 脳機能診断研究室:中村昭範、加藤公子、岩田香織、倉坪和泉、 木村ゆみ

認知機能正常高齢者における、脳内アミロイド蓄積に伴う Functional Connectivity の変化の検討

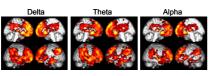
AD を発症前の段階で捉え、その機能 変化を評価できる方法の開発は、早期治 療介入を行っていく上でも重要である。 そこで、時間分解能の高い脳磁図を用い、 脳内アミロイド沈着が認められる認知機 能正常の高齢者において、神経ネットワ 一クの機能に変化が捉えられるかどうか を検討した。対象は、PiB-PET でアミロ イド陽性と判定された高齢者12名、及び、 陰性と判定された高齢者 17 名で、いずれ も認知機能は正常で、年齢、性別、教育 歴、認知機能スコア (MMSE や記憶機能) に群間差は認めなかった。閉眼状態で 5 分間の安静時脳磁図を測定し、Functional Connectivity (FC) の変化を詳細に検討し た。FC は Phase locking value (PLV)を用 いて評価し、特に Default Mode Network (DMN)内に生じる FC の変化に焦点を当 てて解析を行った。

その結果、①局所 (Precuneus 内) の FC は PiB 陽性の正常高齢者群で有意に低下 し、その低下度は脳内アミロイド蓄積度 と負の相関が認められた(図 a)。 ②離れ た領域間 (Precuneus - Anterior cingulate cortex)の FC は a 波帯域では低下してい たが、θ波、δ波の徐波帯域では逆に増大 しており、特にδ帯域のFC増大は、脳 内アミロイド蓄積度と正の相関が認めら れた(図b)。一方、これらの対象者にお いて、VSRAD による海馬萎縮度の評価 やMRIの voxel-based morphometry を行 ったところ、PiB 陽性群と陰性群の差は 認めず、また、FDG-PET による局所糖 代謝の検討においても、同様であった。 以上より、脳磁図によるFC評価により、 発症前 AD の機能的変化を他のモダリテ ィーよりも高い感度で捉えられる可能性 が示唆された。

a) IntraROI Analysis: Intra Precuneus FC (PLV)

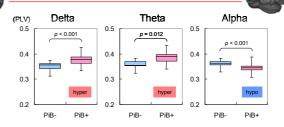


Regression analysis: Intra PCu PLV vs PiB-SUVR images (negative correlation)



p < 0.001, ext = 200, adjusted for age and education

b) Inter-ROI Analysis: PCu - ACC FC (PLV)



Delta: positive correlation



p < 0.001, ext = 200,

p < 0.005, ext = 200,

p < 0.005, ext = 200,

病態画像研究室:文堂昌彦 特発性正常圧水頭症のシャント有効性のサロゲートマーカーに 関する研究

髄液シャント手術効果(有効・無効)、 および、非手術症例の症状進行の有無 に基づく症例対照研究である。「正常 圧水頭症診療ガイドライン」の診断基 準により probable iNPH に該当する症 例群で髄液シャント手術に同意した ものに対して手術を行い、歩行障害、 認知障害、排尿障害の主要3症状それ ぞれについて、その効果の有無により シャント有効群と無効群に分類し、シ ャント有効性に関連する因子を研究 する。さらに、シャント手術効果の持 続期間についても追跡し、短期有効 (1年以内)・長期有効(1年以上) 例に分類し、長期有効性に関連する要 因の検討も行う。それぞれの症例につ いて、シャント効果に影響をあたえる と推測される要因について仮説を設 定する。本研究において設定する要因 は、①アルツハイマー(AD)の合併、 ②廃用・虚弱症候群、③脳虚血性変化、 4髄液循環の変化、5そのほか未知の 変化、とする。今回は、①AD の合併 について報告をおこなう。

βアミロイド蓄積 AD の原因となる 病理変化である。本研究では probable iNPH 59 例に対して 11C-Pittberg compound B PET および髄液アミロ イド濃度測定を行った。 probable iNPHにおけるアミロイド蓄積は 48% の患者に認められ、同年齢層の一般高 齢者における頻度と同程度であった。

アミロイド蓄積の脳内分布は過去の 報告における AD の分布と差異は認め られなかった。脳内アミロイド蓄積度と 髄液アミロイド濃度との関連は、逆相関の 関係にあり、AD と同様であった。しかし、 髄液タウの増加を伴わなかった。アミロイ ド沈着は認知障害、歩行障害を悪化さ せるが、認知障害よりもむしろ歩行障 害に影響が強く、AD と比較してユニ ークであった。シャント手術効果への アミロイドの影響は、当院でシャント 手術を行い、アミロイド PET 検査を 施行しえた 31 症例を、シャント効果 あり(LR)群、シャント効果はあった が、その後症状再燃した(TR)群、 シャント効果が認められなかった (NR) 群に分類したところ、アミロ イド蓄積のある症例群では、TR およ び NR の割合が多かった(図1)。ア ミロイド蓄積は iNPH の臨床症状を増 悪し、手術効果に負の影響を与えるこ とが明らかになった。

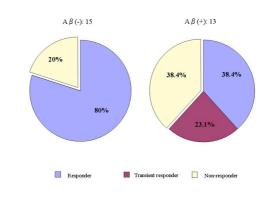


図 1. アミロイド蓄積とシャント効果

研究業績 (脳機能画像診断開発部)

I. 論文発表

1. 原著

Ishii K, Ito K, Nakanishi A, Kitamura S, Terashima A:

Computer-assisted system for diagnosing degenerative dementia using cerebral blood flow SPECT and 3D-SSP: a multicenter study.

Jpn J Radiol. Jul, 32(7):383-90. 2014 [Epub ahead of print 2014 May 17]

Cuesta P, Barabash A, Aurtenetxe S, Garcés P, López ME, Bajo R, Llanero-Luque M, Ancín I, Cabranes JA, Marcos A, Sancho M, Nakamura A, Maestú F, Fernandez A:

Source Analysis of Spontaneous Magnetoencephalograpic Activity in Healthy Aging and Mild Cognitive Impairment: Influence of Apolipoprotein E Polymorphism.

J. Alzheimer Dis, 43(1):259-73, 2015 [Epub ahead of print 2014 Jul 30]

<u>Ito K</u>, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, <u>Fujiwara K, Kato T</u>, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M, SEAD-J Study Group:

Prediction of outcomes in MCI by using 18F-FDG-PET: A multicenter study.

J Alzheimers Dis, Jan 7. 2015 [Epub ahead of print]

Cuesta P, Garces P, Castellanos N P, Lopez ME, Aurtenetxe S, Bajo R, Pineda J, Bruna R, Marin A G, Delgado M, Barabash A, Ancin I, Cabranes J A, Fernandez A, Sancho M, Marcos A, Nakamura A, Maestu F:

Influence of the APOE ε4 allele and MCI diagnosis in the disruption of the MEG resting state functional connectivity at sources space.

J. Alzheimer Dis, 44(2):493-505. 2015 [Epub ahead of print 2014 Oct 3.]

Mueller J, Rueschemeyer SA, Ono K, Sugiura M, Sadato N, <u>Nakamura A</u>: Neural networks involved in learning lexical-semantic and syntactic information in a second language.

Front. Psychol, Oct 30 vol.5 1209. 2014

Kaneko N, <u>Nakamura A</u>, Washimi Y, <u>Kato T</u>, Sakurai T, Arahata Y, <u>Bundo M</u>, Takeda A, Niida S, <u>Ito K</u>, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K: Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition.

Proc Jpn Acad Ser B, 90(9): 353-64. 2014

<u>Hatano K</u>, Sekimata K, <u>Yamada T, Abe J, Ito K</u>, Ogawa M, Magata Y, Toyohara J, Ishiwata K, Biggio G, Serra M, Laquintana V, Denora N, Latrofa A, Trapani G, Liso G, Suzuki H, Sawada M, Nomura M, Toyama H:

Radiosynthesis and in vivo evaluation of two imidazopyridineacetamides, [11C]CB184 and [11C]CB190, as a PET tracer for 18 kDa translocator protein: direct comparison with [11C](R)-PK11195.

Ann Nucl Med, 2015 Jan 24. 2015 [Epub ahead of print]

Onishi H, Hatazawa J, Nakagawara J, <u>Ito K,</u> Ha-Kawa SK, Masuda Y, Sugibayashi K, Takahashi M, Kikuchi K, Katsuta N:

Impact of injected dose and acquisition time on a normal database by use of 3D-SSP in SPECT images: quantitative simulation studies.

Radiol Phys Technol, Mar 11. 2015 [Epub ahead of print]

Ono K, Nakamura A, Maess B:

Keeping an Eye on the Conductor: Neural Correlates of Visuo-motor Synchronization.

Frontiers. Hum. Neurosci, In press

<u>Suzuki M</u>, Doi H, Koyama H, Zhang Z, Hosoya T, Onoe H, Watanabe Y: Pd0-mediated rapid cross-coupling reactions, the rapid C-[11C]methylations, revolutionarily advancing the syntheses of short-lived PET molecular probes. **Chem Rec**, Jun; 14(3):516-41. 2014

<u>Suzuki M</u>, Takashima-Hirano M, Ishii H, Watanabe C, Sumi K, Koyama H, Doi H: Synthesis of (11)C-labeled retinoic acid, [(11)C]ATRA, via an alkenylboron precursor by Pd(0)-mediated rapid C-[(11)C]methylation.

Bioorg Med Chem Lett., Aug 1; 24(15):3622-5. 2014 Epub 2014 Jun 2.

Han C, Doi H, Kimura J, Nakao Y, Suzuki M:

11C-Labeling of the C(1)-C(10) Dihydroxy Acid Moiety for the Study on the Synthesis of Kulokekahilide-2 PET Tracer

International Journal of Organic Chemistry [2161-4687], 4 (04), 269 -277 2014

Goto M, Mizuma H, Wada Y, <u>Suzuki M</u>, Watanabe Y, Onoe H, Doi H: 11C-Labeled Capsaicin and Its *in Vivo* Molecular Imaging in Rats by Positron Emission Tomography

Food and Nutrition Sciences, 6, 216-220, 2015

Zhang Z, Doi H, Koyama H, Watanabe Y, Suzuki M:

Efficient syntheses of [¹¹C]zidovudine and its analogs by convenient one-pot palladium(0)-copper(I) co-mediated rapid C-[¹¹C]methylation.

J Labelled Comp Radiopharm., Jun 30;57(8):540-9, 2014 Epub 2014 Jul

齊藤千晶、中村昭範、山下英美、水野純平、小長谷陽子:

非言語性コミュニケーションシグナルを積極的に用いたリハビリテーション「にこにこリハ」: - 多施設による試験的介入 - .

日本認知症ケア学会誌, 2015 (in press)

2. 総説

加藤隆司、伊藤健吾:

認知症診断におけるアミロイドPET.

日本医師会雑誌, 143, 354-355, 2014

伊藤健吾:

アルツハイマー病の診断に関するSPECT,PETを評価対象とした多施設共同縦断的臨床研究

Medical Imagine Technology, (33), 13-18, 2015

3. 著書, Chapters

Hosono M, Saga T, Ito K, Kumita S, Sasaki M, Senda M, Hatazawa J, Watanabe

H, Ito H, Kanaya S, Kimura Y, Saji H, Jinnouchi S, Fukukita H, Murakami K, Kinuya S, Yamazaki J, Uchiyama M, Uno K, Kato K, Kawano T, Kubota K, Togawa T, Honda N, Maruno H, Yoshimura M, Kawamoto M, Ozawa Y: Clinical practice guideline for dedicated breast PET.

Ann Nucl Med, Jul; 28(6):597-602. 2014 [Epub ahead of print 2014 May 31]

加藤隆司:

(訳), 第17章 核物理学 In 生物学と医学のための物理学. Paul Davidovits原著, 曽我部正博, 吉村建二郎監訳, 共立出版, 東京, p251-267, 2015

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道等

中村昭範:

読売新聞、6月29日、おんなのハテナ?「貧乏揺すりなぜ男性ばかり」

中村昭範:

NHK総合、7月20日, NHKスペシャル 認知症800万人時代 認知症をくい止める ~ここまで来た!世界の最前線~.

中村昭範:

NHK取材班・望月健 角川書店 2014, ユマニチュード認知症ケア最前線.

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

シンポジウム7 認知症の画像診断 update.

Advances of nuclear neuroimaging in dementia - findings from multicenter studies –

第73回日本医学放射線学会, 4月10-13日, 横浜,

伊藤健吾

認知症の診療における核医学診断と今後の展望.

第87回 Neuro-imaging conference 筑後・佐賀,6月18日,久留米,

加藤隆司

第 29 回日本老年精神病学会シンポジウム: アルツハイマー病の早期診断. 6 月 12-13 日 日本教育会館, 東京,

伊藤健吾

認知症 FDG の先進医療 B, セッション 18「承認が期待される PET 薬剤合成装置と今後の課題~分子イメージング戦略会議による企画~」.

PET サマーセミナー2014 in 小樽, 8月31日, 小樽,

加藤隆司

認知症診療における脳 FDG PET の役割、セッション 6「今、認知症の PET 検査を学ぶ」。

PET サマーセミナー2014, 8月30日, 小樽市,

伊藤健吾

認知症の診療における核医学診断の現状と今後の展望.

第 16 回 和歌山ファンクショナルニューロイメージングカンファレンス, 9 月 27 日, 和歌山,

伊藤健吾

認知症と画像診断.

第46回藤田学園医学会,10月3日,豊明,

伊藤健吾

画像でここまでわかる認知症.

第 44 回日本神経放射線学会市民公開講座「脳はどこまで見えるようになりましたか」, 3 月 7 日, 名古屋,

伊藤健吾

認知症および関連疾患の画像診断.

第6回 知多 Primary Care 研究会, 3月26日, 半田,

加藤隆司

地域で診る認知症 ~認知症の画像を中心に~.

中村区医師会新明班学術講演会, 3月19日,名古屋,

2. 国際学会発表

Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Fukuda K, Takeda A, Washimi Y, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study group:

Magnetic resonance imaging of the Locus Coeruleus in young, non-demented older adults, MCI, and Alzheimer's disease.

Alzheimer's Association International Conference 2014, July 12, Bella Center, Copenhagen, Denmark

Nakamura A, Kato T, Yamagishi M, Iwata K, Kato K, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Arahata Y, Maess B, Ito K, MULNIAD study group:

Correlation between cortical excitability and local amyloid βdeposition as evaluated by MEG and PiB-PET.

Alzheimer's Association International Conference 2014, July 16, Bella Center, Copenhagen, Denmark

Maess B, Wang P, Nakamura A, Thomas R. Knösche T:

Modeling magnetic fields of evoked responses due to repeated sensory stimulation using dynamical causal modeling of inter-laminar synaptic connections.

19th International Conference on Biomagnetism, August 24-28, Halifax, Canada

Bundo M, Kato T, Sakurai T, Nakamura A, Ito K:

Influence of Aβ deposition to cognitive impairment of idiopathic normal pressure

hydrocephalus.

Alzheimer's Association International Conference 2014, July, 16, Copenhagen, Denmark

Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K:

Influence of $A\beta$ deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus.

hydrocephalus 2014, Sep 7, Bristol, UK

Kato T, Fujiwara K, Iwata K, Inui Y, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group:

Brain atlas-based mean cortical SUVR for evaluation of positive/negative scan of PiB PET.

The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, Osaka

Inui Y, Ito K, Fujiwara K, Kato T, SEAD-J Study Group:

Evaluation of the predictive value for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by 18F-FDG PET and MRI: A multicenter study "SEAD-J".

The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Nov. 6, Osaka

Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group:

Longitudinal change of PiB accumulation with one year interval in Alzheimer's disease, amnestic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. 9th Human Amyloid Imaging, January 15, Miami, Florida, United States

Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Fukaya N, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group:

Estimated sample sizes for detecting a one-year change of mean cortical SUVR of PiB PET.

Japan-China Nuclear Medicine Symposium in Okinawa, Mercure Hotel, Okinawa, March 14, Naha.

Saito C, Nakamura A, Nagaya M, Inoue T, Konagaya Y:

Nonverbal Communication Rehabilitation (NCR), a Clinical Trial for Elderly Patients with Dementia.

16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, June, 18-21, Yokohama

3. 国内学会発表

伊藤健吾

認知症 PET (FDG とアミロイド) に関わる臨床研究の進捗と合成装置の薬事承認.

保険適用に向けての戦略日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ,4月10日. 横浜.

玉置繁憲、小川邦、甲斐基一、加藤隆司、牛窪真理、大島久二、<u>田中郁子</u> 関節リウマチに対するイグラチモド投与 24 週での有用性の検討. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集, 4 月 24 日、東京.

田中郁子、小川邦和、甲斐基一、加藤隆司、牛窪真理、大島久二、玉置繁憲 痛風・高尿酸血症患者に対する尿酸下降剤 febuxostat の臨床的効果と腎機能へ の影響.

第58回日本リウマチ学会総会・学術集会,4月24日,東京,

文堂昌彦

側脳室と第3脳室間の髄液交換が盛んな iNPH 症例.

水頭症ラウンドテーブル in 名古屋,4月5日,名古屋,

<u>中村昭範、加藤隆司</u>、山岸未沙子、<u>岩田香織、文堂昌彦</u>、服部英幸、桜井孝、 新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group

局所 amyloid- β 蓄積と大脳皮質興奮性の変化: MEG と PiB-PET 併用による検討. 第 55 回日本神経学会学術大会,5 月 23 日,福岡,

新畑豊、鷲見幸彦、武田章敬、堀部賢太郎、山岡朗子、川合圭成、梅村想、<u>文</u> 堂昌彦、加藤隆司、 岩田香織、 伊藤健吾

Subcortical vascular dementiaにおけるアミロイド沈着とMRI病変、脳血流 Amyroid deposition, microbleeds, and CBF in subcortical vascular dementia. 第55回日本神経学会学術大会,5月23日,福岡,

山岸未沙子、<u>中村昭範、加藤隆司、加藤公子、倉坪和泉、岩田香織、伊藤健吾</u>、 MULNIAD study group

高齢運転者の歩行者行動予測におよぼす背景模様とその色の影響.

日本人間工学会, 第55回大会, 6月6日, 神戸,

文堂昌彦

Siemens Native を用いた髄液動態観察の経験.

京都髄液フォーラム 2014,8月3日,京都,

<u>倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子</u>、山岸未沙子、<u>岩田香織</u>、新畑豊、<u>伊藤健吾、</u> 中村昭範

高齢者の認知機能に影響すると予想される諸要因の検討.

第38回日本神経心理学会学術集会,9月26日,山形,

藤原謙、 加藤隆司、 乾好貴、 伊藤健吾

サポートベクターマシンを用いた FDG PET とアミロイドマーカによる MCI から AD への移行予測に関する検討.

第54回日本核医学会学術総会,1月6日-8日,大阪,

乾 好貴、伊藤健吾、藤原 謙、加藤隆司、Study Group SEAD-J FDG-PET および MRI による aMCI から AD への移行予測診断能の検討: SEAD-Japan 5 年間の追跡調査から.

第54回日本核医学会学術総会,11月7日,大阪,

藤原 謙、加藤隆司、 乾 好貴、 伊藤健吾

FDG-PET, MRI 画像および神経心理データを用いた MCI の進行予測に関する検討.

第33回日本認知症学会学術集会,12月1日,横浜,

<u>倉坪和泉、加藤隆司</u>、 <u>加藤公子</u>、 山岸未沙子、 <u>岩田香織</u>、堀部賢太郎、 新畑豊、<u>伊藤健吾、中村昭範</u>、 MULNIAD study group:

高齢者の認知機能に影響する要因の検討.

第33回日本認知症学会学術集会,11月30日,横浜,

乾 好貴、<u>伊藤健吾、藤原 謙</u>、<u>加藤隆司</u>、Study Group SEAD-J FDG-PET および MRI による amnestic MCI から AD への移行予測診断能の検 討:SEAD-Japan 5 年間の追跡調査.

第33回日本認知症学会学術集会,11月30日,横浜,

岩田香織、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、<u>倉坪和泉</u>、新畑豊、堀部賢太郎、 伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group

アルツハイマー病に伴う Default Mode Network 機能変化の評価法の検討. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 11 月 30 日, 横浜,

加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、福田耕嗣、武田章敬、鷲見幸彦、文堂昌彦、 伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group 青斑核の MRI イメージング:加齢性およびアミロイド関連性変化の検討. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 11 月 29 日、横浜.

中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、加藤公子、文堂昌彦、遠藤英俊、新畑豊、 堀部賢太郎、伊藤健吾、MULNIAD study group

「動き」の視覚認知の加齢変化:認知反応時間は運動視中枢の皮質ボリュームと相関する.

第33回日本認知症学会学術集会,12月1日,横浜,

山岸未沙子、<u>中村昭範、加藤隆司、加藤公子、倉坪和泉、岩田香織</u>、新畑豊、 伊藤健吾、MULNIAD study group

Biological Motion を用いた歩行者運動方向判断に及ぼす背景パターンとその色の影響 -アルツハイマー病患者、軽度認知障害、健康高齢者の比較. ジェロンテクノロジー研究フォーラム 2014,12月5日,仙台,

文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、伊藤健吾 iNPH 症例の脳内 β アミロイド蓄積とシャント効果について. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 12 月 1 日, 横浜,

加藤隆司、岩田香織、<u>藤原</u>謙、深谷直彦、乾 好貴、<u>伊藤健吾</u>、<u>中村昭範</u>、 MULNIAD study group

PiB PET 皮質平均 SUVR 値の縦断的変化検出に関する検討.

日本核医学会第80回中部地方会.1月31日.名古屋.

乾 好貴、<u>加藤隆司</u>、深谷直彦、櫻井 孝、鷲見幸彦、新畑 豊、武田章敬、 服部英幸、遠藤英俊、伊藤健吾

Probable DLB に対する DAT イメージングの初期的検討.

日本核医学会第80回中部地方会,1月31日,名古屋大学医学部鶴友会館,名古屋.

4. その他、セミナー等

加藤隆司

レビー小体型認知症の画像検査.

第73回日本医学放射線学会共催セミナー (ランチョン), 4月11日, 横浜,

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 14 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー, 4 月 26 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 14 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 27 日, 東京,

加藤隆司

座長. Read with Experts.

第 30 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 20 日, 神戸,

加藤隆司

ドパミントランスポータのイメージング(臨床的視点から).

第7回中部放射線医療技術学術大会,ランチョンセミナー,11月1日,名古屋,

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15日, 名古屋,

伊藤健吾

認知症と画像診断(2)―核医学診断の有用性について―

名古屋大学医学部保健学科講義, 12月22日, 名古屋,

中村昭範

市民公開講座「心を結ぶ笑顔:認知症の介護・リハビリにおけるその効能」 1月18日,名古屋,

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

伊藤健吾, (分担) 80万円

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.

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.

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関するレギュラトリーサイエンスの研究.

中村昭範, (分担) 100万円

老人保健健康增進等事業.

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) 130万円 (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ーの探索.

鈴木正昭, (代表) 410万円 (総額1,508万円) 科学研究費補助金. (基盤A) 神経保護活性漢方成分のPET分子プローブ化.

伊藤健吾, (分担) 52万円 科学研究費補助金. (基盤B) 血中Aβ除去によるアルツハイマー病治療システム腎不全患者における予備的 臨床研究.

3. 財団、その他

中村昭範, (代表) 317 万円 (総額 317 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委託. 業務高齢者の皮膚感覚機能の客観的評価法の開発.

治療薬探索研究部

(1) 構成員

部長 柳澤勝彦 (平成 26 年 12 月退任) 河合昭好 (平成 27 年 1 月着任) 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

及川尚人

研究技術員

高橋康一 平本武

研究補助者

山岸まゆみ 川西麻未

(2) 平成 26 年度研究活動の概要

本研究部は、アルツハイマー病の発症病態生理の理解の上に、その進行を阻止しうる治療薬(先制治療薬)の開発を目指している。また、アルツハイマー病の脳内変化を早期に、高精度で検出しうる診断法の開発をも目指している。平成26年度の研究活動の概要は以下のとおりである。

医薬化合物開発室(室長 河合昭好) に於いては、平成25年度に引き続き、

アルツハイマー病発症の物質的基盤 であるアミロイド ß 蛋白 (Ab) ならび にタウ蛋白を標的とする治療薬開発 に着手した。特に Abを標的とする薬剤 開発に関しては、国立長寿医療研究セ ンター独自のシーズを基に、リード化 合物の同定とその後の最適化を行っ た。現在は更なる活性増強とプロファ イルの改善を目指したリード化合物 の最適化を継続しており、早期の臨床 候補品の同定を目指す。またタウ蛋白 を標的とする治療薬開発に於いては、 インシリコスクリーニングで絞り込 まれた化合物の評価を実施し、いくつ かのヒット化合物を同定した。今後ヒ ット化合物のプロファイリングとリ ード化合物同定を目指した最適化を 行う予定である。

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 460 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 調査研究)。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 ${\it E}$ ロイド ${\it B}$ ペプチド(A ${\it B}$)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Αβ オリゴマー形成阴害剤の開発が進め 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。この ような状況下、神経細胞死に直結する とされるタウ凝集体を標的とする創 薬が開始されている。

タウ凝集体を標的する創薬にはタウ凝集体の蓄積量を評価するPETプローブが有用であり、当研究室は平成 23 年度からその開発を進めて来た(長寿医療研究開発費研究:課題番号

23-37)。前年度までにイメージング質 量分析装置を用いた独創的なスクリ ーニングシステムを作製した。 本シス テムはタウ凝集体が蓄積した凍結 AD 脳とその対照の凍結正常脳から小切 片(2 mm x 2 mm角)を大量に作製、その 各切片に構造多様性のある druggable 化合物を添加し、正常脳ではなくタウ 凝集体を蓄積した AD 脳に選択的に結 合する化合物をスクリーニングする 装置である。脳切片に結合した化合物 の検出にイメージング質量分析装置 を使用した点がユニークであり、特殊 な官能基を表面に固定化したナノ微 粒子をイオン化剤として使用するこ とにより構造多様性に富んだ druggable 化合物ライブラリーのイオ ン化に成功した(特願2014-212627)。

本年度は、上述したスクリーニングシステムを使用してdruggableな約1500化合物について検討し、タウ凝集体が蓄積した脳切片に高い親和性を示す5化合物を得た。これらの化合物は、これまでに報告されているタウ親和性化合物(PBB3等)とは異なる構造を有する化合物であった。今後は当該化合物について質量顕微鏡を使用してタウ凝集体への結合特異性を検証する予定である。

医薬化合物開発室:河合 昭好

アルツハイマー病の病理学特徴は老人斑と神経原線維変化であり、前者は Ab、後者はタウ蛋白で構成される。医薬化合物開発室長の河合は平成 25 年度に引き続きアミロイドの "種"を標的とするプロジェクトと、タウ凝集を標的とするプロジェクトに携わり、以下に示すようにプロジェクトを推し進め、物質特許 2報を出願した。

アミロイドの"種"を標的とする治療薬の開発:

Abあるいはアミロイドを標的とした AD の根本的な治療薬開発が精力的に進められているが、未だ臨床的有用性の認められた薬剤はない。特にここ数年、有望視されていた薬剤の臨床試験からの脱落が相次いでいる。

我々は GAb (ganglioside-bound Ab) が Abの異常重合の開始点(種)として働く病的産物であり、これを標的にする薬剤開発は効率性及び安全性において他のアプローチよりはるかに優れていると考え、GAbを標的とする創薬研究を継続した。

平成25年度末から26年度初期に薬物動態に優れたリード化合物 (NCGG213538)を同定し、リード化合物の最適化を精力的に行った。すび顕大化合物は代謝安定性が顕大化合物は代謝安定性が変にしたものの、活性、溶解度、不分であったものであるでは、インシリコの結合を実施した。またのでは、インシリコの結合を表適化を実施した。活合様のである水素結合形成能をするとの仮説を立て、化合物のデザイン及

び合成を実施した。その結果、想定通 り中央部にヒドロキシメチル基を導 入した NCGG213603 が強い活性を有す ることがわかった。更に両端の芳香環 上の置換基を最適化した結果、トリフ ルオロメチル基を導入した NCGG213779 及び NCGG213794 が脂溶性 においてバランスの取れたアドバン ストリード化合物として同定された。 これらの化合物は GAbの抗体 (4396C) とほぼ同等レベルの活性を有し、かつ マウスによる初期安全性試験(最大耐 用量試験) において高い安全性が確認 されたため、現在病態モデルマウス (KI マウス)にて脳内アミロイド蓄積 に対する抑制効果を評価中である。ま た、更なる溶解度の改善を含めた最適 化を継続し、早期の臨床候補品同定を 目指す。

尚、平成25年度中に本プロジェクトに関する物質特許2報を出願した。

タウ凝集を標的とする治療薬の開 発:

タウ凝集の亢進が認知機能障害を誘発する「鍵」となりえるゆえに、これを標的とする薬剤開発が進んでいる。中でもLMTX(活性本体はメチレンブル

一)はフェーズ3が進行中であるが、 有効性及び安全性の両面から抗 AD 薬 として承認されるか否かは微妙であ る。LMTX より安全性、有効性において 優れ、かつ分子レベルで LMT とは異な るメカニズムの薬剤開発を目指し研 究を開始した。

平成 25 年度に行った 1 回目のインシリコスクリーニングの結果を 2 回目のインシリコスクリーニングに反映し、新たな化合物の選択及び調達を行った。その結果、試験管内での評価においてメチレンブルーより活性の優れたとット化合物をいくつか同定した。今後はヒット化合物のプロファイと優先順位付を行い、リード化合物同定に向け最適化を行う予定である。

尚、本プロジェクトは国立長寿医療研究センターの高島部長、及び理化学研究所の本間光貴マネージャーとの協力により行われている。

研究業績(治療薬探索研究部)

I. 論文発表

I. 原著

Tanizaki Y, Kobayashi A, Toujima S, Shiro M, Mizoguchi M, Mabuchi Y, Yagi S, Minami S, Takikawa O, Ino K.

Indoleamine 2, 3-dioxygenase promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer via inducing immunosuppressive environment.

Cancer Sci. 105:966-973, 2014.

2. 総説

滝川修

トリプトファン代謝異常の病態生理学的意義:がんとアルツハイマー病を中心として.

アミノ酸研究, 8:25-34,2014.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

なし

5. 新聞•報道等

滝川修

日本経済新聞、平成 26 年 6 月 29 日 (日) 朝刊、「病気 半導体で早期発見 微量な原因物質検出可能に」

<u>柳澤 勝彦、河合 昭好</u> NHK 名古屋、8月1日「ナビゲーション」 NHK、8月12日「おはよう日本」

滝川修

TBS「駆け込みドクター!」、平成26年12月7日(日)、アルツハイマー病特集番組にて血液1滴高感度測定装置について取り上げられる。

滝川修

日本テレビ「世界一受けたい授業」、平成27年1月17日(土)、血液1滴高 感度測定装置について取り上げられる。

6. 特許申請、取得状況

発明者: 滝川修、奥野海良人、吉見立也、澤田和明、奥村弘一

発明の名称:化学・物理現象検出方法及びその装置

出願年月日:平成26年5月28日

出願番号: PCT/JP2014/064177

出願人:独立行政法人国立長寿医療研究センター・国立大学法人豊橋技術科

学大学

発明者: 柳澤 勝彦、河合 昭好、古谷 利夫、高山 喜好、清水 朋子

発明の名称:新規ベンズオキサジン誘導体及びこれを有する医薬

出願日:平成26年7月8日 出願番号:特願2014-140625

出願人: 独立行政法人国立長寿医療研究センター・株式会社ファルマデザイン、

株式会社エヌビィー健康研究所

発明者: 滝川修、吉見立也、田中耕一、川畑慎一郎

発明の名称:微小生体組織片の作製装置、作製方法、及び化合物のスクリー

ニング方法

出願年月日: 平成 26 年 10 月 17 日

出願番号: 特願 2014-212627

出願人:独立行政法人国立長寿医療研究センター、株式会社島津製作所

発明者: 柳澤 勝彦、河合 昭好

発明の名称:新規オキサジアゾール誘導体及びこれを有する医薬

出願日: 平成 27 年 3 月 25 日 出願番号: 特願 2015-062815

出願人:独立行政法人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

滝川修、吉見立也

イメージング質量分析の最前線: 創薬と生命科学への応用.

第87回生化学会大会フォーラム、2014年10月18日、京都.

河合昭好

アルツハイマー病先制治療薬の創出、「 $GA\beta$ を標的とする先制治療薬開発への取り組み」

2015年1月17日.名古屋

2. 国際学会発表

Kayano M, Hirayama A, Washimi Y, Bundo M, Sakurai T, Tokuda H, Soga T, Niida S, Takikawa O.

Blood biomarkers for Alzheimer's disease revealed by capillary electrophoresis/mass spectrometry (CE/MS)-based metabolomics.

Tenth Annual International Conference of the Metabolomics Society, June 25, 2014, Tsuruoka, Japan.

3. 国内学会発表

三河隆太、奥野海良人、高柳亜紀子、<u>吉見立也</u>、<u>滝川修</u> ヒト血清中のアミロイド β 分解活性の同定 第 87 回日本生化学会大会、平成 26 年 10 月 18 日、京都.

4. その他、セミナー等

滝川修

トリプトファン代謝異常とアルツハイマー病

日本アミノ酸学会主催第4回産官学連携シンポジウム、平成26年6月16日、 東京.

滝川修

アルツハイマー病 (AD)研究の最前線: Trp 代謝異常と早期診断マーカー 第36回トリプトファン研究会学術集会、平成26年10月17日、旭川.

滝川修

凍結組織切片のイメージング質量分析による病原蛋白 PET 診断薬開発システム

メディカルジャパン 2015 大阪、平成 27 年 2 月 5 日、大阪.

奥野海良人、<u>吉見立也</u>、奥村弘一、澤田和明、<u>滝川修</u> イオンイメージセンサを用いたアルツハイマー病原因物質の高速・高感度検

出装置の開発

第62回応用物理学会春季学術講演会、平成27年3月11日、神奈川.

III. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

滝川 修(分担) 430万円

独立行政法人 医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業. 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

柳澤 勝彦、河合 昭好 (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

滝川 修 (分担) 150万円

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) 169万円(総額533万円)

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 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.

<u>吉見 立也</u>(代表) 180万円(総額559万円) 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 基盤研究(C) ヒト脳を使用したタウ蛋白凝集体イメージングプローブの新規探索システムの開発.

3. 財団、その他

滝川 修(分担) 975万円

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.

分子基盤研究部

(1)構成員 部長 高島 明彦 室長

病態モデル動物解析室 木村 哲也 標的治療開発室 住岡 暁夫 流動研究員

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

山本 みどり

研究補助員 事務補助員

今井 麻衣子

(2)平成 26 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 デル動物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、薬剤の開発を行う ことをミッションとしている。平成 23 年 5 月1日に病態モデル動物解析研究室長 として理化学研究所から木村哲也が着 任した。標的治療開発研究室長住岡暁 夫は平成24年4月1日に米国イェール 大学から着任し、研究を開始した。本年 度の研究成果はそれぞれの報告に詳細

してある。分子基盤研究部部長高島は、 理研から平成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、行動異常を有意に抑制できることを 示した。この結果を基に、臨床試験の検 討を行ったが安全性に対する賛同が得 られなかったため、さらに毒性の少ない 化合物としてDX1を開発した。X1と同等 のタウ凝集抑制効果を示したが、新規 化合物であること及び X1 と比べて優位 性が僅かであることから X1 を基本として 安全性試験を行った。既報から臨床用 量で十分なタウ凝集抑制脳内濃度に達 することから、サルを用いた臨床用量 15mg 投与までの8週間安全性試験を行 い、心臓、他の臓器に問題がないことを 確認した。同時に作用機序を調べるた め X1 のタウへの結合部位を検討した。 その結果、Cys への結合が観察された。 質量分析装置、NMRを用いた検討でX1 は前駆体で酸化されることにより Cys の SH 基と共有結合し、タウのオリゴマー形 成を阻害することを明らかにした。これら のことから、タウ Cys 残基が治療薬の標 的になることを示した。

APP マウスの解析から老齢マウスと同 様の海馬過活動が観察され、Aβが老 化促進因子であることが示された。この 過活動はタウ発現に依存しており、この 現象の詳細な解析によって Αβ 蓄積か らタウ凝集へのメカニズムを明らかにす ることが可能であると推測している。

病態モデル動物解析室:室長 木村哲也、流動研究員 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

【タウオリゴマー形成機序の解明】

タウの生理的役割と病理形成機序を理解することを目的として、タウが必須であることを示したシナプスの長期抑圧(LTD)誘導過程が、タウスの病理の形成にどのような影響をしLTD 誘導の形成によって特に加齢個体では顕著なりオリゴマーの形成が起こる誘致ウオリゴマーの形成が起こる誘致を見出した。本年度は、この刺激誘ぶムを見出した。本年度は、この刺激誘ぶムとを見いる加齢効果の解析を主に行った。

まず、LTD機構そのものの加齢依存的変化を調べた。主に in-vivo 標本を用いて局所場電位計測法によりタウノックアウト効果の加齢依存性を調べ、タウ欠損による LTD の抑止効果そのものには影響しないことが明らかになった。

次に、LTD の形成に必要とされるタンパク質代謝経路の薬理的抑制効果を調べることで、プロテオソーム代謝経路の LTD 形成(これに必要な AMPA 受容体代謝)における貢献度が加らないに減衰することが明らかには異なるタンパク質代謝経路(これに必要なるタンパク質代謝経路(これに必要なるタンパク質代謝経路(これに対した脳における(NMDA 依存型)LTD 形成メカニズムは若齢時のものと異なることが明らかになった。

加齢脳で新たに見出したLTDにより活性化するタンパク質代謝経路とLTD 刺激誘導型タウオリゴマー形成現象 との関係を明らかにする目的で、薬理学的手法によって代謝経路阻害を行い、タウタウオリゴマー形成に与える影響を検討した。結果として、この非プロテオソーム経路の活性化そのものがLTD刺激誘導型タウオリゴマー形成に重要な役割をもつことが示された。

タウオリゴマー形成と非プロテオソーム経路との関係を検証する目で、正常に形成されたタウオリゴマー特異的タウ抗体ので、オリゴマー特異的タウ抗体の収されたタウ抗体の収されたタンパクを決したターゲットを誘導するとが明らかになり、確かにより、確かと刺激誘導型タウスとが明られた。

本年度の研究によって、1)シナプスの可塑性を支持するメカニズムが加齢依存的に変化すること、2)この変化に伴って脳神経系はタウオリゴマーを神経活動依存的に(LTDを誘導する活動パターンに依存して)形成するようになることが明らかになり、加齢に依存したタウの神経細胞内蓄積のメカニズムの一部が解明された。

標的治療開発室:室長 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) は本邦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。タウの病変は AD に見られる神経変性の原因の一つであると考えられている。

私はタウ凝集・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、これまで に、タウが特異的に結合する脂質成分 LX1 を同定している。

H26 年度は、以下の研究目標に取り 組んだ。

- 1. LX1 によるタウ凝集への作用
- 2. LX1 によるタウ病変伝播への作用
- 3. 生体内 LX1 のタウ病変への役割

研究目標 1 昨年度までに、タウが特異的に結合する膜脂質成分 LX1 が試験管内でのヘパリン誘導性のタウ凝集を抑えることを明らかにした。しかし、生体内で起こるタウの凝集の誘導剤は不明である。そこで、細胞系におけるタウ凝集への LX1 の作用を検証した。

P301L 変異型タウを発現させた培養細胞に LX1 を投与し、サルコシル不溶性画分を回収し、ウェスタンブロット法で定量した。その結果、LX1 投与によるタウ凝集の減少が観察された。

研究目標 2 タウの病変は、AD 進行に伴い拡大する。近年、この拡大が細胞外の経路を介し伝播する仮説が提

案されている。そこで LX1 によるタウ 病変伝播への作用を検討した。

培養細胞系でLX1の投与は、細胞外へ放出されるタウの量を減少させた。 蛍光ラベルしたタウを投与した場合、 LX1 はタウの細胞への取り込みを促進させた。しかし、これを Seed とするタウの凝集は観察されなかった。

研究目標 3 LX1 の合成酵素遺伝子を欠損させたマウスを用い、生体内 LX1 のタウ病変に対する役割を検証した。

合成酵素遺伝子KOマウスの海馬破砕物を SDS-PAGE、ウェスタンブロットにかけ、蛋白質の発現を観察した。その結果、抗リン酸化タウ抗体によるブロットで、LX1欠損マウスにおいてタウの過剰なリン酸化が観察された。

H26年度の研究から、タウが特異的に結合する脂質成分LX1は、タウの凝集や病変の伝播を抑える作用を有し、生体内におけるLX1の欠乏はタウの過剰リン酸化を起こすことを明らかにした。興味深いことに、複数の研究グループより、AD患者やADモデルで、脳内LX1量の減少がすりの病変を介してADを増悪させる新たなモデルが考えられる。今後、LX1を標的とするAD治療薬の開発を目指していきたい。

研究業績 (分子基盤研究部)

I. 論文発表

1. 原著

- Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Suhara T, <u>Takashima A</u>. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau. Front Neurol. 2014 Mar 11;5:26. doi: 10.3389/fneur.2014.00026. eCollection 2014. PMID: 24653715
- 2) Sato C, Hoshino M, Ikumi N, Oba K, Koike A, Shouno O, Sekiguchi T, Kobayashi T, Machida T, Matsumoto G, Furudate H, <u>Kimura T</u>. Contribution of Nucleus Accumbens Core (AcbC) to Behavior Control during a Learned Resting Period: Introduction of a Novel Task and Lesion Experiments.
 - **PLoS One**. 2014 Apr 28;9(4):e95941. doi: 10.1371/journal.pone.0095941. eCollection 2014.
- 3) Umeda T, Maekawa S, <u>Kimura T</u>, <u>Takashima A</u>, Tomiyama T, Mori H. Neurofibrillary tangle formation by introducing wild-type human tau into APP transgenic mice.
 - **Acta Neuropathol**. 2014 May; 127(5):685-98. doi:10.1007/s00401-014-1259-1. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24531886
- 4) Sotiropoulos I, Silva J, <u>Kimura T</u>, Rodrigues AJ, Costa P, Almeida OF, Sousa N, <u>Takashima A</u>.
 - Female Hippocampus Vulnerability to Environmental Stress as Precipitating Factor in Tau Aggregation Pathology.
 - J Alzheimers Dis. 2015 Jan 1;43(3):763-74. doi: 10.3233/JAD-140693.
- 5) Okuda M, Hijikuro I, Fujita Y, Wu X, Nakayama S, Sakata Y, Noguchi Y, Ogo M, Akasofu S, Ito Y, <u>Soeda Y</u>, Tsuchiya N, Tanaka N, Takahashi T, Suqimoto H.
 - PE859, a Novel Tau Aggregation Inhibitor, Reduces Aggregated Tau and Prevents Onset and Progression of Neural Dysfunction In Vivo.
 - PLoS One. 2015 Feb 6;10(2):e0117511. doi:
 - 10.1371/journal.pone.0117511. eCollection 2015. PMID: 25659102

2.総説

1) Takashima A.

Toxic Tau Aggregation in AD.

GeNeDis 2014 : Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 822, 2015, pp3-9, 30 Oct. 2014

2) 添田義行, 高島明彦,

認知症の疾患修飾薬の現状~抗タウオパチー薬を中心として~.

臨床神経学 54(12), 1178-80. doi: 10.5692/clinicalneurol.54.1178.

- 3. 著書、Chapters
- 1) <u>高島明彦</u>, タウ伝播と免疫療法, Psychiatry Today No. 35, p8-9, 2014 年 12 月

- 4. その他
- 1) 高島明彦,安心,2014年6月号, 若返る脳-15の革命的自力療法-
- 2) <u>高島明彦</u>, 淋しい人はボケる~認知症になる心理と習慣~, 幻冬舎新書 2014年7月30日
- 3) <u>高島明彦</u>, 産經新聞出版:終活読本ソナエ vol.6 2014 年秋号, 避けたい寝たきりその2 アルツハイマー
- 4) <u>高島明彦</u>, 大法輪 第82巻 平成27年2月号, 老年性うつにならないため の10ヶ条.
- 5. 新聞·報道等

なし

- 6. 特許申請、取得状況
- 1) 発明者: 宮坂知宏、杉本八郎、時實梨衣、新崎由紀、大江洋平、太田哲男、

高島明彦、添田義行、井原康夫 発明の名称: タウ凝集阻害剤 出願年月日: 2014 年 4 月 2 日 出願番号: PCT/JP2014/001919

出願人:学校法人同志社、独立行政法人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
- 1) Takashima A.

Tau as a key protein for converting brain aging to dementia.
University of Athens Medical School-Mini Symposium, Athens, Greece.
April 9, 2014.

2) Takashima A.

Toxic tau aggregation in AD.

1st World Congress on Geriatrics & Neurodegenerative Diseases Research, Corfu, Greece. April 11, 2014.

3) 添田義行,

公募シンポジウム 5 認知症の疾患修飾薬の現状~抗タウオパチー薬を中心として~.

第55回日本神経学会学術大会。2014年5月21日。福岡

4) 高島明彦

タウ分子からアプローチするアルツハイマー病.

公益財団法人新世代研究所 バイオ単分子研究会, 2014年7月26日, 静岡県伊東市.

5) Takashima A.

Tau /tau interaction through Cys residue form a toxic tau aggregate. 7th Asian Aging Core for Longevity (AACL) conference in Jeju, Jeju, Korea. September 22, 2014.

6) 高島明彦

タウの基礎研究から試みる認知症治療薬開発.

シンポジウム「アルツハイマー病先制治療薬の創出」, 名古屋市, 2015

年1月17日.

7) Takashima A.

Aging and Tau.

Asian Aging Core for Longevity (AACL) 10 years and Beyond Japan-Korea Joint Seminars, Osaka, Japan. March 12, 2015.

2. 国際学会発表

1) Takashima A.

Granular tau oligomer as toxic tau aggregation form in AD.

Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark. July 14, 2014.

2) Sumioka A, Goto A, Soeda Y, Takashima A.

Tau pathology regulated by membrane lipid.

The 44th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, November 19, 2014.

3) <u>Soeda Y</u>, Maeda S, Osada H, Miyasaka T, <u>Kimura T</u>, <u>Yoshikawa M</u>, Yoshiike Y, Sumioka A, Sugimoto H, Ihara Y, Takashima A.

Capping Cysteine Inhibits Tau Aggregation and Neuronal Loss.

The 12th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. Nice, France. March 20, 2015.

3. 国内学会発表

1) 鈴木真美子, 木村哲也

シナプス可塑性におけるタウの役割.

第37回日本神経科学大会. 横浜市. 2014年9月11日.

2) 吉川弥里, 高島明彦

短時間撮像エークエンスを用いた in vivo マンガン増強 MRI 法の方法確立. 第37回日本神経科学大会, 横浜市, 2014年9月12日.

- 4. その他、セミナー等
- 1) 高島明彦

アルツハイマー病治療の最前線~脳の老化とアルツハイマー病~. 桜ケ丘公民館市民講座桜ケ丘大学, 2014年6月10日, 岐阜県可児市.

2) 高島明彦

アルツハイマー病治療最前線~脳の老化とアルツハイマー病~. 第62回 群馬大学保健学公開セミナー, 前橋市, 2014年10月17日.

3) 高島明彦

アルツハイマー病:タウに根ざした新たな治療薬開発戦略.

Asian Aging Core for Longevity 市民公開講演会, 奈良市, 2015 年 3 月 11 日.

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).

2) 高島明彦, (代表) 1,885 万円(総額5,720 万円) 平成26 年度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)). タウのタンパク質老化と毒性機序.

3) 住岡暁夫, (代表) 104 万円 (総額 104 万円) 平成 26 年度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)). 脂質代謝異常によるアルツハイマー病発症機構.

3. 財団、その他

- 1) 住岡暁夫, (代表) 200 万円 (総額 200 万円) 小野医学研究財団第 26 回 (平成 25 年度) 研究助成. 脂質代謝異常によるタウ病変形成の制御.
- 2) 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平成 24 年度研究助成(次年度分). 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 26 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)

A. 研究目的

認知症の人が利用している介護保険サービス事業所と有料老人ホームを対象として、認知症に関する対応等の現状を調査し、地域における認知症支援体制の構築に役立てることを計画した。

B. 研究方法

知多北部地域の介護保険サービス 事業所及び有料老人ホーム(合計 254 ヶ所)を対象として、①認知症のある 利用者に関する情報の把握状況と医 療機関との情報交換の現状、②職員の 認知症に関する研修の受講状況や認 知症に関する資格の取得状況、③認知 症の身体合併症の救急医療について 調査を行った。

C. 研究結果

118 事業所から回答を得た(回答率46.5%)。

①認知症のある利用者に関する情報の把握状況と医療機関との情報交換の現状に関する調査では、介護保険サービス事業所や有料老人ホームでは認知症の診断名や病歴、認知機能に関してはあまり把握されておらず、外部

の医療機関からの情報はケアマネジャーを通して入手することが多いことが明らかになり、医療機関はケアマネジャーへの情報提供を重点的に行うことが有効と考えられた。

②認知症に関する研修の受講状況や認知症に関する資格の取得状況に関する調査では、認知症に関する研修を受けた職員は全体の1割程度と少なく、地域密着型サービスでは比較的多く、通所系サービス、訪問系サービス、有料老人ホームでは少なかった。受講しやすい研修、取得・維持しやすい資格が求められていることが明らかとなった。

③認知症の身体合併症の救急医療に 関する調査では、「貴事業所を利用中 の人が急な病気や怪我を来たし、外の 医療機関を受診する必要がある場合 に困ったことがありますか」の質問に 対して、「常にある」「しばしばある」 「時にある」のいずれかと回答した事 業所が35.6%あった。困ったことの具 体的内容に対する回答では、回答の多 い順に「診療に同行し、長時間待たさ れた(44 例)」「診療に同行し、医療機 関の職員(医師や看護師等)から理解 に苦しむ対応をされた(20例)」「認知 症を理由に医療機関から入院を断ら れた(10例)」であったが、「認知症を 理由に医療機関から診療を断られたし という回答も1例あった。

研究業績(先進医療データ管理室)

- I. 論文発表等
- 原著
- 2. 総説 なし
- 3. 著書、Chapters なし
- 4. その他 なし
- 5. 新聞·報道等

武田章敬

日本経済新聞、平成 26 年 11 月 28 日朝刊、「認知症の人 救急厳しく」 中日新聞、平成 26 年 11 月 28 日朝刊、「認知症の救急 対応困難 94%」 北國新聞、平成 26 年 11 月 28 日朝刊、「認知症搬送 悩む救急病院」 讀賣新聞、平成 26 年 11 月 29 日朝刊、「認知症の急患 対応困難 94%」 The Japan News、平成 26 年 12 月 6 日朝刊、「Over 90% of hospitals have difficulty treating dementia patients」

NHK、平成 26 年 12 月 7 日ニュース「救急病院約 90%認知症の患者 対応困難」

- 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. 国際学会発表なし

3. 国内学会発表

武田章敬、梅村 想、<u>辻本昌史、川合圭成、山岡朗子、堀部賢太郎、新畑 豊、</u> 鷲見幸彦、尾之内直美:

認知症の方の地域での生活のしやすさや便利さに関する実態調査(第2報). 第55回日本神経学会学術大会,5月24日,福岡,

武田章敬、堀部賢太郎、新畑 豊、鷲見幸彦、<u>鳥羽研二</u>、髙見国生、粟田主一、 福家伸夫:

家族会家族を対象とした認知症の人の身体疾患に対する医療に関する全国調査. 第33回日本認知症学会学術集会. 11月30日. 神奈川.

武田章敬、堀部賢太郎、新畑 豊、<u>鷲見幸彦</u>、<u>鳥羽研二</u>、粟田主一、福家伸夫: 全国の救急告示病院を対象とした認知症の人の身体疾患に対する医療に関する 全国調査.

第33回日本認知症学会学術集会。12月1日、神奈川、

4. その他、セミナー等

武田章敬:

認知症の人と家族の生活を地域で支える.

第30回地域連携ちたオープンセミナー,4月19日,愛知.

武田章敬:

臨床神経科学「神経変性疾患」.

日本福祉大学講義, 4月22日, 愛知.

武田章敬:

認知症の診断.

知多地域精神医療懇話会 認知症作業部会, 5月10日, 愛知.

武田章敬:

若年性認知症 診断~支援.

春日井市専門職研修会, 6月21日, 愛知.

武田章敬:

最新の認知症介護知識ー認知症医療の最新知識ー.

平成26年度第1回認知症介護指導者フォローアップ研修.8月25日.宮城.

武田章敬:

認知症の人と家族を支援する具体的方法.

第15回中区認知症研究会, 9月13日, 愛知.

武田章敬:

認知症の介護ーこれまでとこれからー.

認知症とともに一午後のひととき一、9月20日、愛知、

武田章敬:

ケアマネジメント・連携の知識.

平成26年度認知症サポート医養成研修会(第2回),10月4日,福岡.

武田章敬:

認知症の最新知見と地域包括ケア.

平成 26 年度愛知県保健師会研修会, 11 月 1 日, 愛知.

武田章敬:

明日から使える認知症の診断と治療.

第16回豊田加茂地区認知症研究会,11月8日,愛知.

武田章敬:

認知症の最新の知見一医療・介護・予防一

第12回中川区認知症セミナー,11月9日,愛知.

武田章敬:

認知症高齢者対応について.

平成 26 年度愛知県医療相談窓口担当者講習会. 11 月 10 日. 愛知.

武田章敬:

認知症の最新知識ー予防から診断、治療、そして介護までー.

常滑市平成 26 年度健康づくり講演会、11 月 16 日、愛知.

武田章敬:

最新の認知症介護知識ー認知症医療の最新知識ー.

平成26年度第2回認知症介護指導者フォローアップ研修,11月17日,宮城.

武田章敬:

多職種連携で診る認知症.

第29回愛知県開業医医療研究会,12月7日,愛知.

武田章敬:

認知症の介護.

名古屋大学医学部講義, 1月21日, 愛知.

武田章敬:

診断・治療の知識.

平成26年度認知症サポート医養成研修会(第5回),2月14日,東京.

武田章敬:

症例から学ぶ認知症治療とケア.

平成26年度第2回認知症サポート医フォローアップ研修,2月28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) 40 万円

認知症対策総合研究事業.

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 薬理学研究室 吉田 裕孝 流動研究員

吉武 淳

(2) 平成 26 年度研究活動の概要 NC 企業連携研究部 (エーザイ) はは平成 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。当研究部は薬理学研究室で構成され、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2 4年6月1日に薬理研究室長として 英国 Medical Research Council (MRC), Laboratory of Molecular Biology から吉田裕孝が着任した。本研究室で発生した。本研究室で発生した。本研究室の発生のおける認知症のを発生がある。 場合で、特養細胞系なりで、特別ではないのでは、 動物モデル系を用いる解析およでの放出機構の解析およびで、 関係ので、特別の研究を対している。 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 の大き進めている。

平成27年4月30日をもってエー ザイとの共同研究契約を終了する。 薬理学研究室 : 室長 吉田 裕孝、 流動研究員 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

タウの細胞外放出に関与するタウ分 子内領域の解析

タウ分子内には微小管結合領域を さいた特徴的な領域がある。 この領域のタウの細胞外放出領域の る影響を解析する目的でN、Cの 表別でを解析する領域欠損、のの はいでは養細胞に発現し、細胞中の では養細胞にが培養出たのでの をはまからのがは、ののでのの をはまからないでは、ののでのの をはまれるの子内領域の欠のの には、ののによるの子のでのの には、のののによるの子のの には、ののには、ののでのの でいてののにないでのでの にないでは、ののには、 でいてののには、 でいてののによるののには、 ののによった。 ののによった。 ののによった。 ののによった。 ののによった。 ののによった。 ののによった。 とを見いた。 とを見いた。 とを見いた。

タウ細胞外放出を調節する化合物の 検索

タウを発現する培養細胞(SHSY5Y 細胞)を用いてタウ細胞外放出を調節する化合物のスクリーニングを行った結果、イオンチャンネル作用物質、細胞内輸送作用物質などの化合物の中にタウの細胞外放出を亢進あるいだした。この結果はタウの細胞外放出が細胞活動の結果であることを示唆するものである。

<u>タウオパチー・モデルマウス脳における細胞外タウの解析:</u>3~6ヶ月齢のタウオパチー・モデルマウス (PS19)

脳における細胞外タウの解析をおこなった。対照として導入遺伝子をもたないことを確認した同腹マウスを用い、抗タウ抗体による ELISA 法をもちいて脳微量透析法による回収液中のタウ量を定量したが、タウオパチー・モデルマウスと対照マウスでは量的な有意差は見られなかった。

新規タウ翻訳後修飾の解析

細菌等の排除機構である選択的オ ートファジーの目印としてタンパク 質分子内にあるシステイン残基の-SH 基を特異的に修飾する S-グアニル化 が生体内で発見されている。S-グアニ ル化は感染症や炎症条件下で活性酸 素と共に生成される反応性の高い一 酸化窒素 (NO) が c-GMP と反応した 8-ニトロ cGMP がシステインの SH 基を二 トロ基が置換反応することによって 共有結合をしタンパク質のニトログ アニル化が起こる。タウは微小管結合 部位に Cys が存在し酸化ストレスによ りジスルフィド結合を介してタウ凝 集を開始する。そこでタウの S-グアニ ル化が起こるかどうかの検討を行っ

タウのアイソフォームである3リピート(2N3R) および 4 リピート(2N4R) タウ共に、ニトロ cGMP によってシステイン残基が翻訳後修飾される事を、

大腸菌で発現し精製した 2N3R および 2N4R、ならびにシステインをアラニン に変異させた変異型タウ精製標品を 用いて検討を行った。ニトロ cGMP と タウを中性条件下で反応後、抗 S-グア ニル化特異的抗体を用いたウエスタ ンブロッティング解析を行った結果、 野生型3リピート、4リピートタウと もに S-グアニル化される事を確認し た。対して、変異型タウでの S-グアニ ル化は確認できなかった。更に、タウ の S-グアニル化が細胞内でも起こり うる反応である事を確認するために、 ヒト胎児腎細胞由来 HEK-293T 細胞に タウ遺伝子を導入、一過性にタウを強 制発現させ、ニトロ cGMP 存在化もし くは非存在下で6時間培養した。RIPA で細胞を回収・溶解したものを、抗 S-グアニル化抗体による免疫沈降に供 した後、抗タウ抗体によるウエスタン

ブロッティングで解析した。結果、ニトロ cGMP 存在下での培養においてのみタウが検出された事から、タウの S-グアニル化は細胞内でも起こる反応である事が確認された。

研究業績 (NC·企業連携共同研究部)

I. 論文発表

1. 原著

 Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Suhara T, <u>Takashima A</u>. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau.

Front Neurol. 2014 Mar 11;5:26. doi: 10.3389/fneur.2014.00026. eCollection 2014. PMID: 24653715

 Khan S, Rahman HN, Okamoto T, Matsunaga T, Fujiwara Y, Sawa T, <u>Yoshitake J</u>, Ono K, Ahmed KA, Rahaman MM, Oyama K, Takeya M, Ida T, Kawamura Y, Fujii S, Akaike T.

Promotion of atherosclerosis by Helicobacter cinaedi infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses.

Sci Rep. 2014 Apr 15;4:4680. doi: 10.1038/srep04680. PMID: 24732347

Umeda T, Maekawa S, Kimura T, <u>Takashima A</u>, Tomiyama T, Mori H.
 Neurofibrillary tangle formation by introducing wild-type human tau into APP transgenic mice.

Acta Neuropathol. 2014 May; 127(5):685-98.

doi:10.1007/s00401-014-1259-1. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24531886

4) Sotiropoulos I, Silva J, Kimura T, Rodrigues AJ, Costa P, Almeida OF, Sousa N, Takashima A.

Female Hippocampus Vulnerability to Environmental Stress as Precipitating Factor in Tau Aggregation Pathology.

J Alzheimers Dis. 2015 Jan 1;43(3):763-74. doi: 10.3233/JAD-140693.

2.総説

Takashima A.

Toxic Tau Aggregation in AD.

GeNeDis 2014: Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 822, 2015, pp3-9, 30 Oct. 2014

- 2) 添田義行, <u>高島明彦</u> 認知症の疾患修飾薬の現状~抗タウオパチー薬を中心として~. **臨床神経学** 54(12), 1178-80. doi: 10.5692/clinicalneurol.54.1178.
- 3. 著書、Chapters
- 1) 高島明彦, タウ伝播と免疫療法, Psychiatry Today No.35, p8-9, 2014 年

12 月

4. その他

- 1) 高島明彦,安心,2014年6月号, 若返る脳-15の革命的自力療法-
- 2) <u>高島明彦</u>, 淋しい人はボケる~認知症になる心理と習慣~, 幻冬舎新書 2014年7月30日
- 3) <u>高島明彦</u>, 産經新聞出版:終活読本ソナエ vol.6 2014 年秋号, 避けたい寝たきりその2 アルツハイマー
- 4) <u>高島明彦</u>, 大法輪 第82巻 平成27年2月号, 老年性うつにならないため の10ヶ条.
- 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
- 1) Takashima A.

Tau as a key protein for converting brain aging to dementia. University of Athens Medical School-Mini Symposium, Athens, Greece. April 9, 2014.

2) Takashima A.

Toxic tau aggregation in AD.

1st World Congress on Geriatrics & Neurodegenerative Diseases Research, Corfu, Greece. April 11, 2014.

高島明彦

タウ分子からアプローチするアルツハイマー病.

公益財団法人新世代研究所 バイオ単分子研究会, 2014年7月26日, 静岡県伊東市.

4) Takashima A.

Tau /tau interaction through Cys residue form a toxic tau aggregate.
7th Asian Aging Core for Longevity (AACL) conference in Jeju, Jeju, Korea.
September 22, 2014.

5) 高島明彦

タウの基礎研究から試みる認知症治療薬開発. シンポジウム「アルツハイマー病先制治療薬の創出」, 名古屋市, 2015 年1月17日.

6) Takashima A.

Aging and Tau.

Asian Aging Core for Longevity (AACL) 10 years and Beyond Japan-Korea

Joint Seminars, Osaka, Japan. March 12, 2015.

2. 国際学会発表

1) Takashima A.

Granular tau oligomer as toxic tau aggregation form in AD. Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark. July 14, 2014.

2) Yoshida H.

Identification and characterization of extracellular tau.

The Society for Neuroscience Annual Meeting 2014, Washington, D.C., U.S.A.,

November 19, 2014

- 3. 国内学会発表
- 1) 吉田裕孝

細胞外タウの生化学的解析.

第33回日本認知症学会学術集会, 横浜市, 2014年11月30日.

- 4. その他、セミナー等
- 1) 高島明彦

アルツハイマー病治療の最前線~脳の老化とアルツハイマー病~. 桜ケ丘公民館市民講座桜ケ丘大学, 2014年6月10日, 岐阜県可児市.

2) 高島明彦

アルツハイマー病治療最前線~脳の老化とアルツハイマー病~. 第62回 群馬大学保健学公開セミナー, 前橋市, 2014年10月17日.

3) 高島明彦

アルツハイマー病: タウに根ざした新たな治療薬開発戦略. Asian Aging Core for Longevity 市民公開講演会, 奈良市, 2015年3月 11日.

- Ⅲ. 競争的資金獲得実績
- 1. 厚生労働省 なし
- 文部科学省
 なし
- 3. 財団、その他
- 1) 吉田裕孝, (代表) 200万円(総額200万円)

公益財団法人長寿科学振興財団 平成 26 年度長寿科学研究者支援事業. タウ病理伝播性細胞外タウの同定とタウを標的とした新規タウオパチー免疫学的治療法の開発

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 木村 展之 発症機序解析研究室 飯島 浩一

流動研究員

上田 直也

関谷 倫子

榊原 泰史

研究補助員

鈴木 恵子 近松 幸枝 小塩 結里恵

(2)平成 26 年度研究活動の概要

本研究部は、アルツハイマー病の成立過程、特にその中核的病理所見であるアミロイド ß 蛋白重合による老人斑ならびにタウ蛋白重合による神経原線維変化の形成機序、さらにアルツハイマー病発症基盤であるシナプス機能障害や神経細胞脱落の分子機構の解明を目指している。平成26年度の研究活動の概要は以下のとおりである。

病因遺伝子研究室(室長 木村展之)においては、アルツハイマー病の特異な神経細胞病理として注目を集めているエンドサイトーシス障害に焦点をあて、病態モデル系の開発を進めた。エンドサイトーシス障害のアルツハイマー病の原因遺伝子である前における病的意義については家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であるがかれてはった。さらに、同研究室では、霊長類を対象に糖尿病モデルの作製を進め、既に興味深い結果が観察され、論文発表を行った。

発症機序解析研究室(室長 飯島浩一) においては研究態勢が整い、平成 26 年 度から本格的な研究活動を開始した。 同研究室においては、アルツハイマー 病発症リスクに関わる遺伝子ネットワー クの同定を基盤に研究を推進する独創 的戦略をとっており、新規の治療薬開発 の標的の探索をも目指している。

病因遺伝子研究室:木村 展之、上田 直也

エンドサイトーシス障害に注目したアルツハイマー病の病態解明に 向けた検索と、需長類を用いた糖尿病モデル動物作製の試み

昨年度までの研究成果により、軸索 輸送モーター蛋白 dynein の機能低下は エンドサイトーシス後の輸送小胞である 初期エンドソームが①後期 エンドソー ムを経てライソゾームへと向かう輸送経 路、②トランスゴルジネットワークへと逆 行輸送される経路(=retromer 輸送)、 ③再び細胞膜へとリサイクルされる輸送 経路の全てを阻害することが明らかとな った。そこで、これらの輸送経路のうち、 どの経路の障害が最も強くアミロイド β (Aβ)の代謝系に影響を及ぼすのかを 明らかにするため、各輸送経路に関連 する Rab GTPase をそれぞれノックダウ ンした神経系培養細胞を用いて検索を 行ったところ、いずれの経路においても 単独の輸送障害では AB やその前駆体 である APP の細胞内蓄積は確認されな かった。このことから、APP や A β の脳 内蓄積が誘発されるにはエンドサイトー シス系全体の障害が必要条件である可 能性が高いと示唆された。

近年、エンドサイトーシス障害に注目したアルツハイマー病研究が世界的にも拡がりつつあり、Aβの前駆体であるAPP はもちろんのこと、βセクレターゼである BACE-1 もまたエンドサイトーシス障害によってエンドソームに蓄積することが明らかとなった。一方、γセクレターゼ酵素の活性中心であり家族性アルツハイマー病の主要原因遺伝子である

Presenilin-1(PS1)とエンドサイトーシス障害との関係については未だ不明な部分が多い。そこで、若齢から老齢までのカニクイザル脳組織やエンドサイトーシス障害の細胞モデルを用いて両者の関係について検索を行ったところ、エンドサイトーシス障害を誘発してもPS1はエンドソームにおける顕著な蓄積が見られず、APPやBACE-1とは異なる細胞内動態を有する可能性が示唆された。そこで、PS1の細胞内動態メカニズムを明らかにすべく、より詳細な検索を行う予定である。

2013 年度の研究成果により、II 型糖 尿病(以下、糖尿病)を発症したカニクイ ザルの脳内では健常個体に比べて老年 性エンドサイト―シス障害が増悪・進行 しており、それに伴って Aβの重合蓄積 が加速化していること

を我々は発見した。カニクイザルは老人 斑と神経原線維変化というアルツハイマー病の二大病変がともに老年性に再現 される動物種であるが、病変形成には 30 年近い時間が必要となるため、モデル動物としては問題がある。そこで、人 為的に糖尿病を誘発することができれ ばアルツハイマー病変の形成を加速化できるのではないかと仮説を立て、医薬 基盤研究所(現・医薬基盤・健康・栄養研究所)・霊長類医科学研究センターとの共同研究により、成熟齢カニクイザル に高炭水化物含有飼料を継続摂取させる実験を行った。約 1 年間の給餌実験により、高血糖や血中インスリン値の増加、および肥満傾向を呈するカニクイザルが確認されたが、残念ながら臨床学的に糖尿病を発症する個体は得られなかった。過去の病理学的検索では、高

脂血症等の脂質異常症を呈するカニク イザルの脳内でも多量の老人斑形成が 確認されていることから、糖尿病ではな く脂質異常症の人為的誘導モデル作出 に切り替えることも視野に入れ検討を続 けている。

発症機序解析研究室:飯島浩一、関谷倫子、榊原泰史 アルツハイマー病発症リスクに関わる 遺伝子ネットワークの同定と新規創薬標的分子の探索

老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病は、脳の広範な領域で神経細胞死が起こり、脳が萎縮していく進行性の神経変性疾患です。アルツハイマー病に対する有効な治療法は未だ確立されておらず、超高齢化社会到金による患者数の増加は、深刻な社会・経済問題を引き起こすと予想されます。私たちの研究室は、アルツハイマー病の全体像を分子レベルで明らかにし、その知見に基づいて、アルツハイマー病の発症・進行に関わる危険因子の発見、また効果的な予防・治療法を創出することを目指しています。

加齢に伴って、健康な人の脳にも、 β アミロイド(Aβ) と呼ばれるタンパク質 が少しずつ蓄積します。しかし、アルツ ハイマー病患者の脳では、Aβが凝集し て大量に蓄積し、これが慢性的なストレ ス源となって神経細胞死を引き起こすと 考えられています。従って、脳の中で A β が溜るのを防ぐことが、アルツハイマ 一病の根本的な予防法に繋がると考え られます。私たちはこれまでに、神経細 胞内で異常な構造を持つタンパク質を 検出し、修復・分解・除去する機能を持 つ新規タンパク質 X の働きを強めること で、ABの凝集を抑制できる可能性を 見いだしました。本年度はその詳細なメ カニズムの解析を行い、新規タンパク質 の働きを強めた神経細胞内では、 $A\beta$

の産生に関わる酵素の働きが変化している可能性を見いだしました。また、本年度は、アルツハイマー病マウスモデルを用いて、新規タンパク質が、脳内のA β の産生、蓄積に与える効果を検討するための実験の準備を整えました。

一方で、最近行われた治験の結果、 $A\beta$ の蓄積を減らすだけでは、既にアル ツハイマー病を発症した患者さんの症 状を改善できないことが明らかとなりま した。この事実は、症状の進行を止める には、進行中の神経細胞死を抑制する 必要があることを示しています。私たち は、国際、国内共同研究を通して、アル ツハイマー病における神経細胞死の過 程に関わる遺伝子をネットワークレベル で網羅的に同定し、アルツハイマー病 の危険因子、さらに神経細胞死を抑止 するための効果的な創薬ターゲットの同 定を試みています。本年度は、アルツハ イマー病患者脳より得た遺伝子情報を、 情報生物学を駆使して解析し、候補遺 伝子ネットワークを複数同定しました。さ らに、アルツハイマー病動物モデルを用 い、神経細胞死を増悪させる遺伝子を 複数同定しました。今後は、人における 遺伝子多型解析、また候補遺伝子に作 用する薬を探索することで、アルツハイ マー病の発症機序の理解に基づいた新 規治療薬の開発に繋げていきます。

研究業績(アルツハイマー病研究部)

I. 論文発表

1. 原著

Gandy S., Knight E., Williams H., Steven A., Kim S., Kottwitz J., Morant A., Steele J., Klein W., <u>Yanagisawa K.</u>, Boyd R., Lockhart D., Sjoberg E., Ehrlich M. and Wustman B.

Evidence that small molecule enhancement of ß-hexosaminidase activity corrects the behavioral phenotye in Dutch APP-E693Q mice through reduction of ganglioside-bound Aß.

Molecular Psychiatry 1-9, 2014

Kaneko N., Nakamura A., Washimi Y., Kato T., Sakurai T., Arahata Y., Bundo M., Takeda A., Niida S., Ito K., Toba K., Tanaka K. and <u>Yanagisawa K.</u>

Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition.

Proceedings of the Japan Academy, Series B 90: 353-364, 2014

Okabayashi S., Shimozawa N., Yasutomi Y., <u>Yanagisawa K.</u> and <u>Kimura N</u>. Diabetes mellitus accelerates Aß pathology in brain accompanied by enhanced GAß generation in non-human primates.

PlosONE 2015 Feb 12; 10(2): e0117362.

Oikawa N, Matsubara T, Fukuda R, Yasumori H, Hatsuta H, Murayama S, Sato T, Suzuki A, Yanagisawa K.

Imbalance in Fatty-Acid-Chain Length of Gangliosides Triggers Alzheimer Amyloid Deposition in the Precuneus.

PLoS One. 2015 Mar 23;10(3):e0121356.

Yuyama K, Sun H, Usuki S, Sakai S, Hanamatsu H, Mioka T, <u>Kimura N</u>, Okada M, Tahara H, Furukawa J, Fujitani N, Shinohara Y, Igarashi Y.

A potential function for neuronal exosomes: sequestering intracerebral amyloid- β peptide.

FEBS Lett, 589(1): 84-88, 2015.

Sakakibara Y, Kasahara Y, Hall SF, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Sora I

Developmental alterations in anxiety and cognitive behavior in serotonin transporter mutant mice.

Psychopharmacology (Berl) 231(21), pp.4119-4133, 2014

Kimura S†, <u>Sakakibara Y</u>†, Sato K, Ote M, Ito H, Koganezawa M, Yamamoto D The Drosophila Lingerer protein cooperates with Orb2 in long-term memory formation.

Journal of Neurogenetics 29(1), pp.8-17, 2014 (†: equal contribution)

Moriya Y, Kasahara Y, Scott Hall F, <u>Sakakibara Y</u>, Uhl GR, Tomita H, Sora I. Sex differences in the effects of adolescent social deprivation on alcohol consumption in μ-opioid receptor knockout mice Psychopharmacology (Berl) 232(8), pp.1471-1482, 2015

2. 総説

Yanagisawa K.

GM1 ganglioside and Alzheimer's disease.

Glycoconjugate Journal, 2015 (in press)

Ando K, Suzuki E, Hearn A, <u>Sekiya M</u>, Maruko-Otake M & <u>lijima KM</u>
Electron microscopy of the brains of Drosophila models of Alzheimer's disease.
Neuromethods, Using Transmission Electron Microscopy (EM) to Advance
Neuroscience Research, Springer, Humana Press, 2015 (in press)

3. 著書

松原悦朗、柳澤勝彦

『図説 分子病態学』-Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology- 改訂 5版, Ⅲ. 疾患の分子病態学, H. 脳神経疾患, 1. Alzheimer 病 一瀬白帝・鈴木宏治編著, 中外医学社, p272-276, 2014

4. その他 なし

5. 新聞・報道等

柳澤勝彦、河合昭好

NHK 総合テレビ「ナビゲーション」, 2014 年 8 月 1 日

「"先制治療で防げ!"アルツハイマー病に挑む」

柳澤勝彦、河合昭好

NHK 総合テレビ「おはよう日本」, 2014 年 8 月 12 日 「アルツハイマー病 新薬開発の最前線」~認知症の治療に新たな可能性を開く、最 新の研究

柳澤勝彦

認知症研究最前線 'たんぱく質のゴミを排除せよ'~早期診断、早期治療へ 週刊 AERA, 2014/10/20, Vol.27 No.45

柳澤勝彦

読売新聞, 2014 年 11 月 11 日朝刊, アルツハイマー 血液で判別 兆候示す「目印」発見.

朝日新聞, 2014 年 11 月 11 日夕刊, アルツハイマー病 発症前に血液判定 数滴分で 9 割以上の精度.

日本経済新聞, 2014 年 11 月 11 日朝刊, アルツハイマー病 前兆、血液で把握.

中日新聞, 2014年11月11日朝刊, アルツハイマー病の「前兆」捉える検査法を開発.

産経新聞, 2014年11月11日朝刊, 認知症の前兆 血液検査で,

東京新聞, 2014 年 11 月 11 日朝刊, アルツハイマー血液で前兆判定.

NHK 総合テレビ「NEWS WEB」, 2014 年 11 月 11 日, どう進行する? アルツハイマ 一病 早期診断で治療の可能性は?

NHK 総合テレビ「おはよう日本」, 2014年11月11日,アルツハイマー病判定に新技術.

テレビ朝日「報道ステーション」, 2014 年 11 月 11 日, アルツハイマー病で世界初・血液検査で早期発見も.

日本テレビ「ZIP!」, 2014年11月12日, 世界初の発見 アルツハイマー判定法.

TBS テレビ「ひるおび!」, 2014 年 11 月 12 日, アルツハイマー病発症の兆候 血液

検査だけで分かる?

柳澤勝彦

週刊朝日, 2015/1・2-9 新春合併号 続・すべてがわかるシリーズ ~認知症治療 未来への希望

柳澤勝彦

日経産業新聞, 2015 年 2 月 17 日, 病に挑む ~「見える化」で早期治療, 薬開発に 生かす

柳澤勝彦

週刊ダイアモンド, 2015年2月21日号, 特集-認知症社会 ~診断と治療の最前線

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

柳澤勝彦

アルツハイマー病の開始点を糖質化学で解明する. 日本生化学会中部支部会 シンポジウム「挑戦と情熱が切り開く生化学の魅力」. 2014年5月24日、名古屋

柳澤勝彦

認知症、アルツハイマー病先制治療薬開発の展望. ASIAN AGING SUMMIT 2014, 11月12日. 東京

柳澤勝彦

アルツハイマー病先制治療薬開発の背景.

認知症予防シンポジウム「アルツハイマー病先制治療薬の創出」, 2015年1月17日, 名古屋

柳澤勝彦

アミロイド蓄積を検出する血液バイオマーカー.

北陸認知症プロフェッショナル医養成プランキックオフシンポジウム, 2015年3月22日, 金沢市

木村展之.

Traffic Jam仮説: 老年性エンドサイト―シス障害とアルツハイマー病態との関係. 第33回日本認知症学会学術集会 シンポジウム, 2014年11月29日-12月1日, 横浜

飯島 浩一

統合生物学的手法によるアルツハイマー病型神経細胞死の機序解明とその抑止法の開発

第33回日本認知症学会学術集会 シンポジウム, 2014年11月29日-12月1日, 横浜

木村展之

アルツハイマー病におけるエンドサイト―シス障害:病態解明と創薬標的としての可能性.

認知症予防シンポジウム「アルツハイマー病先制治療薬の創出」, 2015年1月17日, 名古屋

飯島浩一

統合生物学的アプローチによるアルツハイマー病神経細胞死抑制の創薬標的の探索. 認知症予防シンポジウム「アルツハイマー病先制治療薬の創出」 2015 年1月17日, 名古屋

2. 国際学会発表

Oikawa N., Hatsuta H., Murayama S., Suzuki A., <u>Yanagisawa K</u>. Effect of APOE genotype and Alzheimer pathology formation on synaptic membrane lipids of human brains. Experimental Biology April 26-30, 2014, San Diego

Wustman B.A., Knight E.M., Williams H.N., Stevens A.C., Kim S.H., Kottwitz J.C., Morant A.D., Steele J.W., Klein W.L., <u>Yanagisawa K.</u>, Boyd R.E., Lockhart D.J., Sjoberg E.R., Ehrlich M.E., Gandy S.

Increasing gangliosidase activity corrects the behavioral phenotype in Dutch APPE693Q mice through reduction of ganglioside-bound Aβ.

The 7th conference Clinical Trials in Alzheimer's Disease (CTAD) Nov 22, 2014, Philadelphia, USA.

Suzuki A., Fujiwake H., Uemura Y., Oikawa N., <u>Yanagisawa K.</u>, Go S., Inokuchi J Targeted LC-MS analysis of glycopshingolipids. 6th ACGG 2014 Conference, Dec 9-12, 2014, Hyderabad, India

Ueda N, Yanagisawa K, Kimura N.

The relationship between age-dependent endocytic disturbance and presenilin-1.

ADPD2015 Mar.18-22, Nice (France)

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Dynein Dysfunction Perturbs Intracellular Vesicle Trafficking and Synaptic Vesicle Docking via Endocytic Disturbances: A Potential Mechanism Underlying Age-Dependent Cognitive Dysfunction.

9th Forum of the Federation of European Neuroscience Societies (FENS 2014), July 5-9, 2014, Milan, Italy.

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Endocytic Disturbance disrupts β-amyloid clearance in astrocytes without affecting β-amyloid uptake. ADPD2015 Mar.18-22, Nice (France)

Ando K, Ohtake Y, Maruko-Otake A, Sekiya M & lijima KM

A mechanism by which β -amyloid peptides and MERK/PAR-1 trigger abnormal metabolism and toxicity of microtubule-associated protein tau in a Drosophila model of Alzheimer's disease.

Neuroscience 2014 Nov.15-19, Washington DC, USA

Sekiya M, Maruko-Otake A, Suzuki E, Ando K & lijima KM

Altered protesostasis environment causes mismetabolism of mitochondrial proteins in a Drosophila Model of Alzheimer's diseas.

AD/PD 2015, Nice, France, March 18-22, 2015

3. 国内学会発表

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Dynein dysfunction disrupts synaptic vesicle transport and docking via endocytic disturbance.

第37回日本基礎老化学会,2014年6月26~27日,愛知県大府市

上田直也、木村展之、柳澤勝彦

エンドサイトーシス障害がプレセニリン 1 の局在および機能に及ぼす影響 第 37 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 11-13 日、横浜

木村展之, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康宏, 柳澤勝彦.

糖尿病は GM1 ガングリオシド結合型 A β の産生増加を介してA β 病理を加速する. 第 57 回日本神経化学会大会、2014 年 9 月 29 日~10 月 1 日、奈良市

Ueda N, Yanagisawa K, Kimura N.

Effects of endocytic disturbance in PS1 localization and γ -secretase com-plex formation.

第7回 NAGOYA グローバルリトリート、2015年2月13~14、愛知県大府市

4. その他、セミナー等

飯島 浩一

Integrated Systems Approach によるアルツハイマー病発症メカニズムの解明と新規創薬ターゲットの探索.

名古屋市立大学薬学部大学院講義 創薬生命科学特別講義II、平成26年4月9日、 名古屋

柳澤勝彦

糖鎖から探るアルツハイマー病の成立ちと治療薬開発.

神奈川科学技術アカデミー(KAST)教育研修講座, 2015年1月23日、川崎市

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

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

木村 展之, (分担)120万円

基盤研究(B)

加齢性病態を再現する孤発性アルツハイマー病モデルマウスの開発と解析

関谷倫子, (代表) 260 万円(総額 403 万円)

科研費 若手研究(B)

神経変性疾患におけるシナプスのミトコンドリアタンパク質低下の新規メカニズムの 解明

3. 財団、その他

飯島 浩一 (代表) 380 万円 (直接経費総額 6,425 万円)

米国 National Institute of Health, NIH/NIA U01AG046170

Integrative Biology Approach to Complexity of Alzheimer's Disease

飯島 浩一 (代表) 200 万円

武田科学振興財団 · 医学系研究奨励

統合生物学的アプローチによるアルツハイマー病新規治療薬ターゲットの同定

関谷倫子(代表)、飯島浩一(分担) 150万(総額 230万)

富山大学和漢医薬学総合研究所

共同利用·共同研究拠点共同研究 特定研究 S-2

和漢薬の標的分子の網羅的解析および包括的作用メカニズムの解明

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

研究補助員 土屋 由加子

(2) 平成26年度研究活動の概要

アルツハイマー病は老人斑と神経原線維変化の二つの病理像によっに 特徴づけられる。とりわけ神経原線を化の形成頻度は認知機能低下の経度は認知機能低下神経ではいとよく相関することから、神経の形成には神経活動を連続をではなりないパク質があると考えられる。神経があると考えられる。神経があると考えられる。神経ではなりないのでは、神経がある。私たちはこの凝集したタウの蓄積をアルツハイマー病治療薬開発の標的として研究を行っている。

 して共通の化学的性質を有する物質 について探索することにした。

タウタンパク質の凝集阻害剤の探索は他にも行われているが、in vivo においてタウの蓄積を阻害するにない。マウスの投与のないない。マウスのようのかけれていない。マックとならのはいでである。またコストの面などいり短側である。またコストの面などいり短側である。そこでより短いできる in vivo のませいシステムの使用を検討したととた。

ヒトタウを発現させたショウジョ ウバエには神経原線維変化のような 病理像は見つけられない。しかし生化 学的に解析してみるとその頭部から 界面活性剤に不溶性の画分にタウを 検出できることがわかった。このハエ にメチレンブルーを投与すると不溶 性タウの量が減少することがわかっ た。またこの不溶性タウの現象にとも ない、ハエモデルの行動異常が改善す ることもわかった。しかしメチレンブ ルーはハエの寿命を著しく低下する などの毒性も見られた。これらの結果 にもとづきメチレンブルーを陽性対 照としてメチレンブルーにつづくよ うな化合物の探索を行うことにした。

探索においてメチレンブルーの酸 化活性に着目した理由は以前マウス

モデルで検証した化合物も酸化活性 を有しており、またその機序としてタ ウの代謝を促進することでその蓄積 を抑制すると考えられたためである (参考文献2)。しかし酸化活性を有 する化合物は毒性が高く薬に向かな いと言われる。メチレンブルーもその 化学構造や性質から考えれば薬とし ては不向きと思われるが、古くから使 用されてきた実績がその利用を可能 としている。そこでメチレンブルーと 同様の機構で酸化活性を示す化合物 の中から安全性の良く知られたもの を検討した。その結果メチレンブルー ほど効果的にタウの蓄積を抑制した り行動異常を改善はしなかったもの の一定の効果がみられ、またハエの寿 命を低下させるなどの毒性が無い化 合物を見つけることができた。

私たちが解析したハエモデルの行 動異常は運動機能なのか認知機能な のか厳密には分離できない。そこでつ ぎに薬剤投与がハエの認知機能に影 響を及ぼしたかどうか解析した。 記憶 学習機能を司ると言われる部位にヒ トタウを発現させたハエではその匂 い分別記憶に異常が生じることを確 認した。このハエに我々が同定した化 合物を投与したところこの異常が一 部改善していることがわかった。さら に作用機序として酸化ストレス応答 機構に関与する分子やオートファジ 一関連因子に変化を認めた。これらの 結果は論文としてまとめた。また並行 してメチレンブルーよりも有効性が 高くまた毒性が低い化合物の探索も

続けている。

ハエモデルを用いて見つけ出した 化合物を治療薬として開発する別とよりといて 説得力のある実験証拠を得われる。 を通しな変である。といるで現在最もよるの理由を ある。そこで現在最もよるの理由を が遺伝子改変である。 であるのとおりのとおがいるので の使用を断念ととした。 を用いることとした。 を用いるは神経原線維変化が ることがれている。 そこでがれている。 そこがれている。 を用いるは神されている。 をおいているに をがいているに をがいてした。 をがいているに をがいているに をがいたとした。 をがいている。 をの投り実験を開始した。

参考文献

- Wischik, C. M. et al. Proc Natl Acad Sci USA, 93:11213-11218, 1996.
- Yoshiike, Y. et al. Aging Cell. 11:51-62, 2012.

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. 総説

吉池裕二

酸化ストレスと抗タウ治療薬.

Geriatric Medicine (老年医学), 52:977-997, 2014.

2. 新聞・報道等

吉池 裕二

週刊朝日、平成 26 年 10 月 17 日号, 「認知症がわかるシリーズ」第 2 弾-①

3. 特許申請、取得状況

発明者 : 吉池 裕二

発明の名称:タウオパチー治療薬およびそのスクリーニング方法

出願年月日: 国内出願 平成 26 年 10 月 22 日

出願番号: 特願 2014-215409 (国内)

出願人:独立行政法人国立長寿医療研究センター

II. 学会・研究会等発表

1. 国際学会発表

<u>Sahabudeen Sheik Mohideen</u>, Yasutoyo Yamasaki, Leo Tsuda, <u>Yuji Yoshiike</u> Effects of methylene blue and another oxidant on human tau transgenic fly models.

12th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, March 20, 2015, Nice, France

<u>Sahabudeen Sheik Mohideen,</u> Yasutoyo Yamasaki, Yasuhiro Omata, Leo Tsuda, Yuji Yoshiike

Effects of methylene blue and another oxidant on human tau transgenic fly models.

Society for Neuroscience 2014, November 19, 2014, Washington DC, USA

Sahabudeen Sheik Mohideen, Yuji Yoshiike

Identification of a seed for targeting tau accumulation in drosophila model. Cell Symposium, November 13, 2014, Arlington VA, USA

2. 国内学会発表

Sheik Mohideen Sahabudeen、山崎泰豊、小又尉広、津田玲生、<u>吉池裕二</u> Effects of methylene blue and another oxidant on human tau transgenic fly models.

第33回日本認知症学会学術集会, 平成26年11月30日, 横浜

3. その他、セミナー等

Sheik Mohideen Sahabudeen、山崎泰豊、小又尉広、津田玲生、<u>吉池裕二</u> Effects of methylene blue on human tau overexpressing drosophila 第7回 NAGOYA グローバルリトリート、平成27年2月13日、大府

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 文部科学省

吉池 裕二, (代表) 1,000 万円 (総額 1,300 万円) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム. タウ代謝促進によるアルツハイマー病治療薬開発.

2. 財団、その他

吉池 裕二,(代表)200万円 (総額600万円) 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

スガーニャ タラセガラン 開発研究員

林 永美

研究補助員・事務補助員

東 貴美

木村 広美

市原 沙織

(2) 平成26年度研究活動の概要

当研究室ではアルツハイマー病 (AD) に対する治療戦略の創出を目指して、ショウジョウバエを用いて解析を行っている。平成 26 年度はショウバエを用いてアミロイドベータ ($A\beta$) 蛋白質による神経機能低下における分子メカニズムを解析した。さらに、個体レベルの薬剤スクリーニング系を構築し、 $A\beta$ による神経機能低下を抑制する活性を有する化合物5種類の同定に成功した。

① A β による神経機能低下と加齢との関係に関する研究

AD の発症における最大のリスクファクターは加齢だと云われているが、分子レベルでの両者のつながりは、あまり分っていない。そこで、本年度はショウジョウバエ AD モデルを使って加齢依存的に発現減少する遺伝子を探索した結果、オートファジー関連遺伝子(atg)の発現が生後すぐに(2週

間)で減少することを突き止めた。詳しい解析から、atg 遺伝子の発現を抑制することにより $A\beta$ による神経機能低下の著しい増強が観察された (0mata et al., 2014)。

② <u>個体レベルのスクリーニングによ</u> る AD 治療薬の開発

昨年度までの研究で、ショウジョウ バエの神経細胞に変異型 A ß 42 を同調 的に過剰発現させることにより、行動 異常(負の重力走性異常)が約 10 日 で観察できる系の確立に成功した。こ の系を使って植物性食品由来の化合 物(ファイトケミカル)を 100 種類検 討した結果、Aβによる神経機能低下 の表現型を抑制する活性を有する化 合物5種類を同定した。これら化合物 について、投与後の AB 蛋白質の状態 を生化学的に検討した結果、5 種類の 中の一つを投与することにより可溶 性 Αβ の量が著しく低下していること が観察された。可溶性 Αβには神経毒 性効果が高いオリゴマーAβを含んで いることから、この化合物の作用点と してオリゴマーの安定性に関わって いる可能性が予想されている(投稿準 備中)。

参考文献:

Omata Y., Lim YM., Akao Y., <u>Tsuda L</u>. Age-induced reduction of autophagy-related gene expression is associated with onset of Alzheimer's disease. *Am J Neurodegenr Dis* 3,134-142,2014.

研究業績(創薬モデル動物開発研究 PT)

I. 論文発表等

1.原著

1) Omata, Y., Lim, YM., Akao, Y., and Tsuda, L.

Age-induced reduction of autophagy-related gene expression is associated with onset of Alzheimer's disease.

Am J Neurodegenr Dis 3, 134-142 (2014).

2) Amcheslavsky A, Nie Y, Li Q, <u>Tsuda L</u>, Markstein M, and Tony IP, Y. Gene expression profiling identifies the zinc-finger protein Charlatan as a regulator of intestinal stem cells in Drosophila.

Development 141, 2621-2632 (2014)

3) Tsuda L and Lim Y

The regulatory system for the G1-arrest during neuronal development in *Drosophila*.

Dev Growth Diff, 56, 358-367 (2014).

2. 総説

なし

3. 著書、Chapters

なし

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. 国内学会発表
- 1) <u>津田玲生</u>、小又尉広、山崎泰豊、<u>林 永美</u>
 The effect of aging in Alzheimer disease formation.
 日本基礎老化学会第37回大会、愛知県、6月4日、平成26年
- 2) <u>津田玲生</u>、小又尉広、山崎泰豊、<u>林 永美</u> 聴覚細胞を用いた新規アルツハイマー病解析モデルマウスの作製 日本神経化学会第57回大会、奈良県、9月30日、平成26年
- 3) 山崎泰豊、小又尉広、鈴木枝里子、<u>林 永美</u>、柳澤勝彦、<u>津田玲生</u> アルツハイマー病モデルショウジョウバエにおける Aβペプチドの経時的挙動:治療薬開発のための基礎解析 第37回日本分子生物学会年会、横浜、11月26日、平成26年
- 4) <u>津田玲生</u>、小又尉広、山崎泰豊、<u>林 永美</u> 創薬開発に資する新規アルツハイマー解析モデルマウスの作製 第33回日本認知症学会学術集会、横浜、11月30日、平成26年
- 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