

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

2015 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                    | 24 |
| 4. 先進医療データ管理室                 | 34 |
| 5. アルツハイマー病研究部                | 39 |
| 6. 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 | 52 |

## 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 木村 ゆみ

研究員 山田 貴史

外来研究員

高橋 竜一、古山 浩子

宮地 俊、井上 進

倉坪 和泉

客員研究員

外山 宏、河津 省司

前野 信久、田所 匡典

木村 裕一、篠野 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、松本 慶太

加藤 志保、齊藤 千晶

岩田 香織、太田 誠一郎

堀江 良照、近藤 五郎

島田 菜美、三宅 力

小野 洋祐、小縣 綾

平野 雅規

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 27 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、今年度はとくに変化がなかった。

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 を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断」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)の評価法の開発-MULNIAD project-」の 2 大プロジェクトを中心にそれ以外の臨床研究も含めて、病院の認知症関連診療科、治験・臨床研究推進センター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。研究用の薬剤としてあらたにタウイメージング用製剤(18)F-THK5351 の導入を行い、新年度から臨床応用の開始予定である。

分子画像開発室：加藤隆司、乾 好貴、藤原 謙、深谷直彦  
レビー小体型認知症における黒質線条体ドパミン前シナプス機能と症候との関係の検討. PiB PET アミロイド PET の変化で有意差を検出するのに必要な症例数のパワー解析

レビー小体型認知症に対する ドパミン トランスポーターイメージングによる評価

レビー小体型認知症(DLB)に対しドパミントランスポーター(DAT)イメージングを行い、その陽性率や臨床徴候との関連性等について検討した。臨床診断基準が probable DLB の 45 例( $78.3 \pm 1.12$ )を対象とし、非パーキンソン症候群の疾患コントロール群 24 例( $76.0 \pm 1.46$ )と比較した。DAT 集積を、正常パターン(N)と異常パターン(P1~P4)に視覚的に分類し、さらに半定量的評価として、Specific Binding Ratio (SBR) を算出した。Probable DLB に対する DAT の陽性率は 75.6%であり、陽性例の 54.5%は P4 パターン(びまん性集積低下)を呈した。DLB 群の SBR 値は  $2.66 \pm 1.36$  であり、疾患コントロール群( $4.73 \pm 1.08$ )と比較し有意に低値を示した( $P < 0.0001$ )。パーキンソニズムを有する群では、有さない群と比べ SBR 値が有意に低値を示したが( $P = 0.0013$ )、幻視・認知の動推性、レム睡眠関連行動異常症の有無で SBR 値に有意差は認められなかった。DLB に対する DAT の陽性率は比較的高く、先行報告と同等であった。認知機能低下の程度との相関性は認められなかったが、主要徴候のうち、パーキンソニズムの有無のみ SBR 値と関連することが示唆された。

PiB PET 皮質平均 SUVR 値の治療効果検出に必要な症例数の検討

PiB PET の皮質平均集積度(mcSUVR 値)の縦断的变化を修飾するとき、その変動を検出するのに必要な症例数を power analysis によって検討した。対象は、1 年間隔で PiB PET 検査を実施し、集積陽性判定だった認知機能正常者 11 例(CN)、軽度認知障害患者 11 例(MCI)、アルツハイマー病患者 5 例(AD)。PiB 投与後 50-70 分の PET 画像を、それぞれの MRI 3D-T1 画像と DARTEL を用いて解剖学的標準化を行った。AAL 脳アトラスの ROI を用いて、小脳参照領域値と各皮質領域値から mcSUVR を求めた。mcSUVR 値の変化率(1 年)に対して、20 および 100 ポイントの変動を検出するのに必要な症例数 (80% の power, 5% の危険率 (two-tailed)) を求めた。結果として、CN, MCI, AD の基準点における mcSUVR 値は各々  $1.42 \pm 0.15$ ,  $1.77 \pm 0.24$ ,  $1.95 \pm 0.23$ , 1 年間の平均変化率(%)は  $5.9 \pm 4.8$ ,  $4.7 \pm 6.5$ ,  $6.4 \pm 3.6$  だった。CN, MCI, AD の 20(100)ポイントの変動を検出する必要症例数は、216(11), 641(28), 103(7) だった。PiB PET の mcSUVR 値は、治療効果の評価に十分な検出力を期待できることが示された。

## 脳機能診断研究室： 中村昭範、岩田香織、倉坪和泉、木村ゆみ アルツハイマー病に伴う軽度認知障害における 顔認知機能の変化

Alzheimer病 (AD)では、進行に伴い親しい人の顔さえもわからなくなることがよく知られている。そこで、本研究はADに伴う軽度認知障害(MCI)における顔の認知機能の特徴を、MEGを用いて評価することを目的とした。顔の認知に関しては、紡錘状回顔領域(FFA)が重要な役割を果たしていることが知られている。顔の視覚刺激に対して誘発される潜時160～170msの脳波/脳磁場成分は、N160/N160mとも呼ばれ、FFA及びその近傍の活動を反映した反応と考えられているため、このN160m反応に注目して解析を行った。対象は、PiB-PETでアミロイド陽性と判定されたMCI患者16名、及び、アミロイド陰性と判定された認知機能が正常な健康高齢者(CN) 21名。課題は顔画像の性別判定をするOddball課題で、non-target/target刺激を8:2の割合でランダムに呈示し、target刺激に対してボタン押し反応を行わせた。課題実行中の誘発反応は、306ch脳磁計で記録し、non-target刺激に対する平均波形を解析に用いた。データ解析はMNE softwareを用い、脳表電流密度のactivation mapを作成し、FFA及びその近傍を発生源とするN160mに対応した成分のtime courseを抽出した。

結果、性別判定課題の正答率は、MCI 群、CN 群それぞれ  $0.95 \pm 0.05$  及び、 $0.94 \pm 0.05$  であり、行動学的には

差を認めなかった。MEG データ解析の結果、N160m は全例で誘発され、アミロイド陽性の MCI では、age-match した正常高齢者よりも顔認知に関連した誘発反応 N160m の頂点潜時が有意に延長していることが示された(表 1, 図 1)。次に、MCI 群における N160m の頂点潜時の延長と、脳の解剖学的構造の変化との関連を検討した結果、右紡錘状回前部の灰白質体積と、N160m 潜時に優位な負の相関が認められ(図 2)、この頂点潜時の延長は、右紡錘状回の萎縮と関連している可能性が示された。

表1：各群におけるN160mの頂点潜時

|            | 年齢             | 右                | 左                | 優位反応             |
|------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| MCI (n=16) | $75.4 \pm 5.5$ | $208.2 \pm 19.1$ | $205.5 \pm 17.4$ | $203.1 \pm 18.1$ |
| CN (n=21)  | $74.3 \pm 2.9$ | $195.2 \pm 17.5$ | $198.7 \pm 22.1$ | $190.1 \pm 20.0$ |

\*  $p < 0.05$  (t-test), 優位反応：左右反応のうち潜時の速い反応

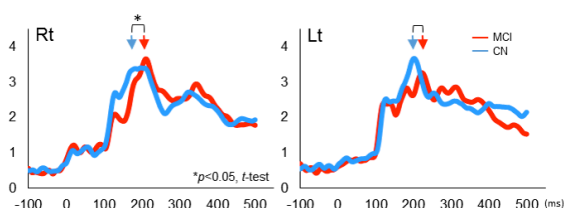


図1：各群におけるN160m成分のtime course

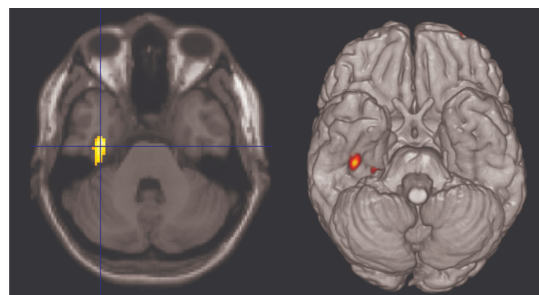


図2：N160m優位反応の頂点潜時とMCIの灰白質容積との回帰分析(負相関: cluster level FWE  $p < 0.05$ )

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手術効果を予測する  
サロゲートマーカーの解明、および、治療手法の開発

「正常圧水頭症診療ガイドライン」の診断基準により probable iNPH に該当する症例群に対して手術を行い、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。

① アミロイド蓄積

30 例の Probable iNPH 症例に対して  $^{11}\text{C}$ -Pittberg compound B PET を行い、脳内  $\beta$  アミロイド蓄積群と非蓄積群で、シャント前、シャント後 3～6 ヶ月、1～2 年における modified Rankin scale (mRS) を repeated measure ANOVA で比較検討した。シャント術後 3 ヶ月～半年後ではアミロイド蓄積群、非蓄積群ともにシャント前よりも mRS の改善が認められた ( $p < 0.05$ ) が、1～2 年後ではアミロイド非蓄積群では効果が維持されたのに対して、蓄積群では症状の再燃が認められた (アミロイド蓄積群と非蓄積群で有意差  $p < 0.05$ )。

② 黒質線条体ドパミン神経機能障害

27 症例の Probable iNPH 症例に対してドパミントランスポーター SPECT ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT) を実施し、シャント有効 19 例 (mRS で 1 点以上か JINPHGS で 2 点以上の改善) と無効 9 例の間で、Specific Binding Ratio (SBR) を比較した。シャント有効例の SBR は  $3.04 \pm 1.1$ 、シ

ヤント無効例では  $0.87 \pm 0.9$  であり、両群間において有意な差が認められた ( $p = 0.001$ )。そして、JINPHGS において、手術による改善度と SBR との間に、正の相関 ( $p < 0.05$ ) が認められた。

③ 廃用・虚弱症候群

Probable iNPH 患者 58 名に対して、二重エネルギーエックス線吸収測定法 (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) によって、iNPH 患者の四肢骨格筋量と、握力、下肢伸展筋力のシャント手術成績への影響を検討した。骨格筋指数 (Skeletal Muscle Index, SMI) は、男性は  $6.75 \pm 0.72 \text{ kg/m}^2$ 、女性は  $5.82 \pm 0.94 \text{ kg/m}^2$  であり、健常者のカットオフよりも、男性はサルコペニアのカットオフ値 ( $7.23 \sim 7.26$ ) を下回っていたが、女性はカットオフ値 ( $5.5 \sim 5.67$ ) 以上であった。modified Rankin Scale (mRS) の重度なものほど上下肢の骨格筋両および下肢伸展筋力の低下 ( $p < 0.01$ ) が認められた。シャント手術効果と SMI、四肢筋量、筋力との関連性は見出すことが出来なかった。

アミロイドの蓄積および黒質線条体ドパミン神経機能は特発性正常圧水頭症のシャント手術効果を予測するサロゲートマーカーとして有望と考えられた。

## 研究業績（脳機能画像診断開発部）

### I. 論文発表

#### 1. 原著

Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, 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**, 2015; 45(2): 543-52.

Hatano K, Sekimata K, Yamada T, Abe J, Ito K, 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 May; 29(4): 325-35.

Nakashima T, Sugiura S, Naganawa S, Yasue M, Inui Y, Sakurai T, Uchida Y, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Ito K, Toba K:

Cerumen impaction shown by brain magnetic resonance imaging in patients with cognitive impairment.

**Geriatr Gerontol Int**, 2016 Mar; 16(3): 392-5.

Doi H, Mawatari A, Kanazawa M, Nozaki S, Nomura Y, Kitayoshi T, Akimoto K, Suzuki M, Ninomiya S, Watanabe Y:

Synthesis of <sup>11</sup>C-Labeled Thiamine and Fursulthiamine for in Vivo Molecular Imaging of Vitamin B1 and Its Prodrug Using Positron Emission Tomography.

**J. Org. Chem**, 2015 Jun 19; 80(12): 6250-8.

Onishi H, Hatazawa J, Nakagawara J, Ito K, 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**, 2015 Jul;8(2): 224-31.

Maestu F, Peña JM, Garces P, Gonzalez S, Bajo R, Bagic A, Cuesta P, Funke M, Mäkelä J, Menasalvas E, Nakamura A, Parkkonen L, Lopez ME, del Pozo F, Sudre G, Zamrini E, Pekkonen E, Henson R, Becker J:

A multicenter study of the early detection of synaptic dysfunction in mild cognitive impairment using magnetoencephalography-derived functional connectivity.

**NeuroImage Clinical**, 2015 Aug 1; 9:103-9.

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  $\epsilon$ 4 allele and MCI diagnosis in the disruption of the MEG resting state functional connectivity at sources space.

**J Alzheimers Dis**. 2015; 44(2): 493-505.

Mishima A, Nihashi T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Terasawa T:

Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias: A Meta-Analysis.

**J Alzheimers Dis**, 2015 Nov 30;50(1):161-74.

Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, Kawaguchi K, Hiki Y, Nakai S, Suzuki N, Shimano Y, Ishida O, Kushimoto H, Kato M, Koide S, Kanayama K, Kato T, Ito K, Takahashi H, Mutoh T, Sugiyama S, Yuzawa Y:

A prospective study on blood A $\beta$  levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease.

**J Neural Transm**, 2015 Nov; 122(11): 1593-607.

Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; SEAD-J Study Group; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative:

Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease.

**Journal Neurosci Methods**, 2015 Dec 30; 256:168-83.

Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, Takashima A:



Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residue with 1, 2-dihydroxybenzene groups.

**Nature communications**, 2015 Dec 16; 6: 10216.

Tahara T, Zhang Z, Ohno M, Hirano Y, Hasaka N, Doi H, Suzuki M, Onoe H, EJNMMI Res:

A novel [11C]-labeled thymidine analog, [11C] AZT, for tumor imaging by positron emission tomography .

**EJNMMI Res** 2015, Dec; 5(1): 124.

Shukuri M, Mawatari A, Ohno M, Suzuki M, Doi H, Watanabe Y, Onoe H: Detection of cyclooxygenase-1 in activated microglia during amyloid plaque progression: PET studies in Alzheimer's disease model mice.

**Journal Nucler Med**, 2016 Feb; 57(2): 291-6.

Goto M, Mizuma H, Wada Y, Suzuki M, Watanabe Y, Onoe H, Doi H: Synthesis of 11C-Labeled Capsaicin and Its Application for In Vivo Molecular imaging in Rats by Positron Emission.

**Food Nutrit.Sci**, 2015(6), 216-220.

Hagiwara K, Ishii H, Murakami T, Takeshima SN, Chutiwitoonchai N, Kodama EN, Kawaji K, Kondoh Y, Honda K, Osada H, Tsunetsugu-Yokota Y, Suzuki M, Aida Y:

Synthesis of a Vpr-Binding Derivative for Use as a Novel HIV-1 Inhibitor.

**PLoS One**, 2015 Dec 23; 10(12) : e0145573.

Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K:

Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia

**Ageing Research Review**, 2016 Feb 11. pii: S1568-1637(16)30011-3.

中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group:

Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の亢進 : SEF 回復曲線と PET amyloid imaging 併用による検討.

**日本生体磁気学会誌**, 2015 vol28. (1) 158-159.

岩田香織、根本哲也、伊藤健吾、中村昭範：

舌の二点識別覚：脳磁図対応触覚刺激装置の開発とミスマッチ反応の測定。

日本生体磁気学会誌, 2015 vol28. (1) 128-129.

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, 14(2), 494-502.

## 2. 総説

伊藤健吾、福山秀直：

はじめに、特集<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECTによる神経変性疾患の診断。

臨床放射線, 60 : 859-860, 2015

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。

NEURO・IMAGING CONFERENCE 筑後・佐賀 症例集2014, 19 : 1-4, 2015

乾 好貴、加藤隆司、伊藤健吾：

Alzheimer病におけるFDG-PET。

最新医学 The Medical Frontline, 第71巻 3月増刊号（通巻第907号）最新医学社 p123-129.

新畑 豊、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾：

脳の可視化からみた認知症の発症前診断。

Bio Clinica ,31 (4) 2016, (359)43-47.

## 3. 著書, Chapters

乾 好貴、伊藤健吾、加藤隆司：

Ⅲ認知症の画像診断—将来展望—、認知症の新しい画像診断、糖代謝イメージング（FDG-PET）。

認知症の脳画像診断，メジカルビュー社, p144-153, 2015

## 4. その他

該当なし

## 5. 新聞・報道等

中村昭範:

東京新聞／中日新聞 「健康長寿に挑む 一岐路に経つ治療戦略― 認知症」

2016年3月10日

## 6. 特許申請、取得状況

脳内のアミロイドβ蓄積状態を評価するマルチプレックス  
バイオマーカー及びその分析方法

発明者：金子直樹、中村昭範

出願日：平成 27 年 9 月 16 日

出願番号：特願 2015－183372

## II. 学会・研究会等発表

### 1. シンポジウム、特別講演

Suzuki M

The Chemistry to Life science: Highly Potentiated C-C Couplings.

King's College London-Nagoya University Workshop in Cancer and  
Neuroscience , March 10, 2016, Nagoya,

Nakamura A

Assessment of pathophysiological changes in Alzheimer's using multimodal  
neuroimaging.

The 1<sup>st</sup> NCGG-ICAH Symposium 2015, Jun 2, Obu,

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 4 回「浜松脳と精神の勉強会, 4 月 22 日, 浜松,

中村昭範

シンポジウム 3 「脳画像と脳病理をつなぐ」：アルツハイマー病に伴う、シナ  
プス・ネットワーク機能の変化.

第30回日本老年精神医学会, 6月13日, 横浜,

加藤隆司

FDG-PET:認知症における応用.  
愛知 PET 臨床利用研究会, 8 月 8 日, 名古屋,

伊藤健吾

進化する認知症の核医学診断－現状と今後の展望－.  
第 25 回東北脳 SPECT 研究会, 9 月 4 日, 福島,

加藤隆司

認知症における PET イメージング.  
PET サマーセミナー2015 in 東京ベイ共催セミナー, 9 月 4 日, 舞浜

伊藤健吾

S2 治験や先進医療に参加するときの心得認知症を対象とした FDG-PET の先進  
医療と PET 治験の経験から.  
PET サマーセミナー2015 in 東京ベイ, 9 月 5 日, 千葉,

伊藤健吾

シンポジウム「脳タンパク質老化と認知症制御」 認知症の診断と創薬に関わ  
る PET－先進医療と PET 治験－.  
創薬薬理フォーラム 第 23 回シンポジウム, 9 月 16 日, 東京,

文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、伊藤健吾

特発性正常圧水頭症における黒質線条体ドーパミン神経機能.  
第 74 回日本脳神経外科学会学術総会シンポジウム, 10 月 16 日, 札幌,

加藤隆司

アミロイドPETデータの評価.  
第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,

伊藤健吾

進化する認知症の核医学診断－現状と今後の展望－.  
第 133 回日本医学放射線学会北日本地方会/第 78 回日本核医学会北日本地方会  
ランチョンセミナー, 10 月 23 日, 仙台,

伊藤健吾

多施設共同研究：PET.

AD 研究会画像診断サブコミッティ, 2 月 6 日, 東京,

文堂昌彦

画像診断の New Standard」第 17 回日本正常圧水頭症学会 プレミーティング  
セミナー教育講演

「iNPH 最前線 併存例の治療戦略と今後の課題」

第 17 回日本正常圧水頭症学会, 3 月 18 日, 山形,

## 2. 国際学会発表

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

One year changes in PiB SUVR values in Alzheimer's disease, amnesic  
cognitive impairment, and cognitively normal subjects.

SNMMI 2015, June 9, 2015, Baltimore, United States

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

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.

SNMMI 2015 June9, 2015, Baltimore, United States

Wang P, Knösche T, Nakamura A, Maess B

Short-term plasticity of laminar synaptic connections in Alzheimer's disease - An  
MEG study.

OHBM 2015 June 16, 2015 Honolulu, USA

Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Kato K, Bundo M, Arahata Y, Inui Y, Ito K,  
Nakamura A, MULNIAD,

Associations of the Locus Coeruleus, Education, and Digit Span Score: A  
Study of Magnetic Resonance Imaging, Alzheimer's Imaging Consortium.

Alzheimer's Association International Conference 2015 July 18, 2015,  
Washington D.C. United States.

Inui Y, Kato T, Fukaya N, Ito K

Assessment of Pre-Synaptic Dopaminergic Degeneration and Occipital  
Hypoperfusion in Patients with Probable Dementia with Lewy Bodies Using  
123I-FP-CIT and 123I-IMP SPECT.

Alzheimer's Association International Conference 2015 July 19, 2015  
Washington D.C. United States.

Bundo M, Nakamura A, Kato T, Niida S, Iwata K, Sawado C, Ito K  
Amyloid deposition and ApoE4 carriers in idiopathic normal pressure  
hydrocephalus.  
Hydrocephalus2015, Sep 19 2015, Banff, Canada.

Chunguang Han, Doi H, Kimura J, NakaoY, Suzuki M  
11C-labeling of the C(1)-C(10)dihydroxy acid moiety for the study on the  
synthesis of kulokekahlilide-2 PET tracer.  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 December  
15-20, 2015, Honolulu, USA.

Goto M, Kurai A, Yamamoto R, Kanamitsu T, Suzuki M, Watanabe Y, Doi H  
Rh(I)-mediated rapid [11C]carboxylation using [11C]CO<sub>2</sub> and organoborate at  
atmospheric pressure.  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 December  
15-20, 2015, Honolulu, USA

Koyama H, Doi H, Suzuki M  
Evaluation of TIOH Effects for Pd0-Mediated Cross-Coupling of Methyl Iodide  
and Excess Boronic Acid Esters toward 11C-Incorporated PET Tracer  
Synthesis.  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 December  
15-20, 2015, Honolulu, USA

Suzuki M  
The Chemistry to Life science Highly Potentiated C-C  
Couplings、King' s College London-Nagoya University Workshop in Cancer and  
Neuroscience ,March 10th, 2016 Nagoya

### 3. 国内学会発表

伊藤健吾

FDG によるアルツハイマー病の先進医療 (SDAF-PET) .  
日本脳神経核医学研究会, 脳PETワークショップ, 4月8日, 横浜,

中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、加藤公子、文堂昌彦、岩田香織、新畑 豊、堀部健太郎、伊藤健吾、MULNIAD study group  
高齢者の「運動視」認知能力：行動学的、及び MRI による形態学的検討。  
第 56 回日本神経学会学術大会, 5 月 20 日, 新潟,

中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、岩田香織、文堂昌彦、新畑 豊、伊藤健吾、MULNIAD study group  
Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の亢進：SEF 回復曲線と PET amyloid imaging 併用による検討。  
第 30 回日本生体磁気学会, 6 月 5 日, 旭川,

岩田香織、根本哲也、伊藤健吾、中村昭範  
舌の二点識別覚：脳磁図対応触覚刺激装置の開発とミスマッチ反応の測定。  
第 30 回日本生体磁気学会, 6 月 5 日, 旭川,

中村昭範  
認知症高齢者にはどんな話し方をしますか？ ～ 聴覚認知研究によって得られるヒント ～。  
大府センター認知症ケアセミナー, 7 月 1 日, 名古屋,

藤原謙、乾 好貴、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑 豊、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾、MULNIAD study group  
動態解析による PiB PET の評価。  
第 21 回東海脳神経核医学研究会, 8 月 29 日, 名古屋,

文堂昌彦  
iNPH、アルツハイマー病、健常高齢者のアミロイド沈着比較。  
京都髄液フォーラム 2015, 8 月 2 日, 京都,

倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、岩田香織、木村ゆみ、新畑 豊、伊藤健吾、中村昭範  
正常高齢者の認知機能の継時的変化：アミロイド PET 陽性群と陰性群の比較。  
第 39 回日本神経心理学会学術集会, 9 月 11 日, 札幌,

加藤隆司

認知症における PET イメージング.

PET サマーセミナー2015 in 東京ベイ共催セミナー, 9 月 4 日, 舞浜

岩田香織、乾 好貴、藤原 謙、辻本昌史、福田耕嗣、遠藤英俊、中村昭範、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD Study Group

PiB ダイナミック PET 早期画像により脳血流/糖代謝画像の代用は可能か？

第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,

藤原謙、加藤隆司、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑 豊、乾 好貴、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group

PiB 皮質集積数値指標の比較 : DVR(Logan, SRTM2)と SUVR.

第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,

倉坪和泉、加藤隆司、岩田香織、木村ゆみ、新畑 豊、伊藤健吾、中村昭範  
正常高齢者の認知機能の継時的変化 : アミロイド PET 陽性群と陰性群の違い.  
第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,

中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、文堂昌彦、新畑 豊、服部英幸、櫻井 孝、伊藤健吾、MULNIAD Study Group  
アミロイド陽性認知機能正常高齢者におけるネットワーク機能の変化 : 脳磁図による検討.

第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,

加藤隆司、岩田香織、加藤公子、野口貴弘、武田章敬、乾 好貴、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group  
青班核の MRI 信号と作業記憶、教育年数、年齢との関係 : 認知機能正常高齢者での検討.

第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,

文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、伊藤健吾  
特発性正常圧水頭症における黒質線条体ドーパミン神経機能

第 74 回日本脳神経外科学会学術総会シンポジウム、10 月 16 日, 札幌,

加藤隆司、岩田香織、藤原 謙、乾 好貴、深谷直彦、新畑 豊、中村昭範、伊藤健吾、MULNIAD Study Group

PiB PET 皮質平均 SUVR 値の治療効果検出に必要な症例数の検討.



第 55 回日本核医学会学術総会, 11 月 6 日, 東京,

藤原 謙, 加藤隆司, 木村裕一, 岩田香織, 深谷直彦, 新畑 豊, 乾 好貴, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group

PiB 皮質集積数値指標の比較 : DVR(Logan, SRTM2)と SUVR.

第 55 回日本核医学会学術総会, 11 月 6 日, 東京,

竹中章倫, 外山 宏, 木村裕一, 山田貴史, 伊藤健吾, 乾 好貴, 三宅 力  
自動採血装置を使用したマウスの CMRGlc 定量解析.

日本核医学会第 82 回中部地方会, 1 月 30 日, 名古屋,

小川和大, 田中 久, 小西淳一, 河津省司

左感音難聴・ふらつきをきたした左後下小脳動脈梗塞の 1 例

日本内科学会 第 228 回東海地方会, 2 月 21 日, 名古屋,

文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 岩田香織, 藤原 謙, 伊藤健吾

「特発性正常圧水頭症の海馬萎縮」

第 17 回日本正常圧水頭症学会 3 月 19 日, 山形,

#### 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 15 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー, 4 月 25 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 15 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー, 4 月 25 日, 東京,

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 24 回日本神経学会中国四国地区生涯教育講演会, 6 月 27 日, 高松,

加藤隆司

ミニレクチャー「アミロイド PET : 最近の状況」.

第 29 回名古屋 PET 症例検討会, 7 月 10 日, 名古屋,

加藤隆司

FDG-PET:認知症における応用.

愛知 PET 臨床利用研究会, 8 月 8 日, 名古屋,

文堂昌彦

特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の境界.

第 11 回認知症ファイアーカンファレンス, 8 月 8 日, 名古屋,

伊藤健吾

核医学領域の平成 28 年度診療報酬改定要望について.

日本放射性医薬品協会拡大健保委員会, 11 月 26 日, 東京,

### Ⅲ. 競争的資金獲得実績

#### 1. 日本医療研究開発機構

伊藤健吾, (分担) 195万円

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業

プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断・評価法の確立を目指す臨床研究.

伊藤健吾, (分担) 90万円

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業

組織特異的送達能を有するコンジュゲート siRNA の創成

鈴木正昭, (分担) 90万円

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業.

組織特異的送達能を有するコンジュゲート siRNA の創成

伊藤健吾, (分担) 代表一括計上

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業

時間軸を念頭に適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・連携システムに関する研究

#### 2. 厚生労働省

該当なし

#### 3. 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) 370万円 (総額1,521万円)

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) 66.3万円

科学研究費補助金. (基盤B)

血中A $\beta$ 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

#### 4. 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)

水俣病に関する総合的研究委託.

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 河合 昭好

室長

リード分子探索研究室

医薬化合物開発室

長寿医療研究開発費研究員

山崎 泰豊

研究技術員

高橋 康一

平本 武

川西 麻未

深山 勝義

津田 玲生

研究補助員

市原 沙織

西村 さやか

### (2) 平成 27 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。平成 27 年度の研究活動の概要は以下のとおりである。

治療薬探索研究部（部長 河合昭好）に於いては、平成 26 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β 蛋白 (Aβ) 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 Aβ 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、複数のリードシリーズを既に同定しておりその最適化を行った。活性増強に加え、溶解度、代謝安定性、脳移行性、安全性等の向上を目指し、新規化合物のデザイン・合成・評価を繰り返し行った。平成 27 年 9 月から（国）日本医療研究開発機構（AMED）が進める創薬ブースターの支援テーマに採択され、動物での薬効評価において支援を受けつつ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。平成 27 年度中に新たに物質特許 1 報と国際特許 1 報を出願した。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、構造の異なる複数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。

## 治療薬探索研究部：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A $\beta$ 、後者はタウ蛋白で構成される。治療薬探索研究部長の河合は平成 26 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、新たに物質特許 1 報と国際特許 1 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：

A $\beta$  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 GA $\beta$  (ganglioside-bound A $\beta$ ) が A $\beta$  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、GA $\beta$  を標的とする創薬研究を継続した。

平成 26 年度末までに基本骨格の異なる 3 つのリードシリーズ（A, B, C）を同定しており、それらの最適化に取り組んだ。活性増強に加え、溶解度、代謝安定性、脳移行性、安全性等の向上を目指し、新規化合物のデザイン・合成・評価を繰り返し行った。A シリーズにおいては、中央部にヒドロキシメチル基を導入した NCGG213603 が強い活性と共に優れた代謝安定性と脳移行性を有することがわかった。更に両端の芳香環を最適化した結果、プロファイルの改善さ

れた複数のアドバンストリード化合物が同定された。特にインドール核を有する NCGG213985 は活性、溶解度、代謝安定性が改善された化合物であり、その活性は抗 GA $\beta$  抗体（4396C）と同等以上であった。B、及び C シリーズにおいても同時に最適化を推し進め、新たに物質特許 1 報と国際特許 1 報を出願した。現在病態モデル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。

### 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ー）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継続した。

平成 26 年度に行ったインシリコスクリーニングにて絞り込んだ化合物をウェットスクリーニングにて評価す

ることを複数回繰り返した結果、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ヒット化合物がいくつか同定された。これらの化合物の中でタウのシステイン残基と共有結合を形成する可能性のある化合物に注目し、新たな化合物の選択及び調達を行った。試験管内での評価の結果、メチレンブルーより活性の優れたヒット化合物を同定した。今後はヒット化合物のプロファイリングを行い、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た。

## 研究業績（治療薬探索研究部）

### I. 論文発表

#### I. 原著

Seik Mohideen, S., Yamasaki, Y., Omata, Y., Tsuda, L., Yoshiike, Y.  
Nontoxic singlet oxygen generator as a therapeutic candidate for treating  
tauopathies. **Scientific Reports**, 5: 10821, 2015

Lim, YM., Yagi, Y., Tsuda, L.  
Cellular Defense and Sensory Cells Survival Require Distinct Functions of ebi  
in Drosophila. **PLoS ONE**, 10, e0141457, 2015

Lim, YM., Tsuda, L.  
Ebi, a Drosophila homologue of TBL1, regulates the balance between cellular  
defense responses and neuronal survival. **Am J Neurodegener Dis**, 5: 62-68,  
2016

Omata, Y., Tharasegaran, S., Lim, YM., Yamasaki, Y., Ishigaki, Y., Tatsuno, T.,  
Maruyama, M., and Tsuda, L.  
Expression of amyloid-b in mouse cochlearhair cells caused early-onset  
auditory defect against high frequency sound stimulation. **Aging**, 8: 427-440,  
2016

#### 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

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 28 年 3 月 25 日

出願番号：PCT/JP216/059576

出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：柳澤勝彦、河合昭好

発明の名称：新規インドール誘導体及びこれを有する医薬

出願日：平成 28 年 3 月 24 日

出願番号：特願 2016-060199

出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：津田玲生、林 永美

発明の名称：ベクターの開発

出願日：平成 28 年 (2016 年) 1 月 20 日

出願番号：特願 2016-009644

出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：津田玲生、林 永美

発明の名称：アルツハイマー病の治療薬のスクリーニング方法、及び、トランスジェニック非ヒト動物

出願日：平成 23 年 (2011 年) 4 月 7 日

登録日：平成 28 年 1 月 29 日

特許第 5876664 号

出願人：国立研究開発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

Tsuda Leo, Yamasaki Yasutoyo, Lim Young-Mi

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

第 58 回日本神経化学会大会、平成 27 年 9 月 11 日、大宮

### 2. 国際学会発表

Kawai A, Yanagisawa K, Takahashi K, Hiramoto T, Kawanishi M



Effort to develop a pre-emptive treatment of Alzheimer disease (AD) targeting GA $\beta$ . The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, December 15, 2015, Honolulu(USA).

3. 国内学会発表

津田玲生、小又尉広、山崎泰豊、市原沙織、林 永美

個体レベルのスクリーニングによるアルツハイマー病治療薬の開発

第 34 回日本認知症学会学術集会、平成 27 年 10 月 2 日、青森

4. その他、セミナー等

なし

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

河合昭好

創薬ブースター支援テーマ

抗 GA $\beta$  低分子薬の探索研究

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

河合昭好（分担）代表一括計上

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

津田玲生（代表）190 万円（総額 450 万円）

科学研究費補助金（基盤 C）

F-box/WD40 リピート蛋白質によるクロマチン制御機構.

4. 財団、その他

なし

## 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・研究員

鈴木 真美子

吉武 淳

添田 義行 (10/1～外来研究員)

吉川 弥里

研究補助員・事務補助員

佐治 多美子

今井 麻衣子

### (2) 平成 27 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、タウ凝集阻害剤の開発、新規標的開発を行った。この研究部のプロジェクトは本年 3 月末をもって終了とする。

高島らはスクリーニングしたタウ凝集阻害剤イソプロテレノールについて細胞実験、動物実験を行い、動物モデルにおいて、イソプロテレノール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。さらに安全化合物として光学異性体 DX1 を開発した。イソプロテレノール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イソプロテレノールと比べて優位性が僅かであることからイソプロテレノール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。サルへのプロタノール S 錠経口単回投与では臨床容量の 100 倍まで問題は生じず、血中濃度は投与後 3-5 時間でピークとなり、その後 8-10 時間で消失した。脳内へは血中から 20%が移行し臨床容量の投与で十分なタウ凝集阻害濃度に到達するこ

とが示された。

作用機序の検討ではイソプロテレノールのタウへの結合部位が Cys であり、共有結合をすることが質量分析装置、NMR を用いた検討で明らかとなった。イソプロテレノールは作用の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、 $A\beta$  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いた。この海馬過活動は MCI 患者でも観察されており、海馬過活動の詳細な解析が  $A\beta$  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。海馬過活動に関連してグルタミン酸刺激がタウの樹状突起、シナプスでの過剰発現を導き、神経変性におけるタウの somatodendrite 分布を引き起こすことを見出した。

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、タウ病理の形成に与える影響を調べている。これまでに LTD 誘導によって特に加齢個体では顕著なタウオリゴマーの形成が起こることを見出した。

さらに、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 形成における貢献度が加齢依存的に減衰し、非プロテオソーム経路の貢献度が増すことを見出し、さらに、LTD 依存性タウオリゴマーの形成には非プロテオソーム経路の活性化が必要であることを明らかにしてきた。本年度は、オリゴマー特異的タウ抗体（T22）を用いて回収されるタウオリゴマーの解析を行い、①T22 選択性タウオリゴマー形成も LTD によって増量すること、②LTD 後に回収された T22 選択性タウオリゴマーには AMPA 受容体が接続していること、などを見出した。すなわち、LTD 誘導性タウオリゴマー形成は AMPA 受容体代謝経路の活性化と高い相関があるイベントであることが明らかとなった。さらに薬理学的手法によって非プロテオソーム代謝経路の後段にあたるリソソームの活性化阻害を行い、非プロテオソーム経路におけるタンパ

ク質の集積課程が 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確認された。

さらに興味深いことに、LTD 操作で非プロテオソーム経路を活性化し、さらにリソソーム活性を障害した場合、形成されるタウオリゴマーは過剰にリン酸化され、これまでと異なる形状をなすことを見出した。このタウオリゴマーの特徴は病理的タウ凝集体の特徴を示し、LTD 経路が病理的タウ凝集体の供給源の 1 つとなりうることを示された。

【タウオパチー重篤化機序の解明】

細胞外へのタウ凝集体投与は強い神経毒性を示し、細胞内タウの凝集課程に多大は影響を与えることが最近明らかにされた。本研究では、細胞外タウ凝集体の病理的作用と見出した細胞内タウ凝集体形成メカニズムとの関係を明らかにする目的で、細胞外タウのシナプス毒性について解析を開始した。これまでのところ、①AD 由来のタウ凝集体は、シナプスにおける LTP（長期増強）を障害するとともに、②LTD 様のシナプスの減衰を直接誘導することが明らかになった。特に②は加齢に依存しておこるイベントであり、新たに明らかにされたシナプスの加齢依存的変化といえる。LTD 経路は病理的タウ凝集体形成経路の 1 つであることは上で示したが、リソソー

マルエンドサイトーシスを介して細胞外タウ凝集体の供給源にもなりうる。これらのことから、細胞内で形成された細胞外タウ凝集体が再び細胞内タウの凝集を促進するというこれまでにないタウオパチー重篤化のメカニズムが存在する可能性が示された。今後、この仮説を検証し、「タウオパチー重篤化」という新たな創薬ターゲットの実態を明らかにする予定である。

## 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ている。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、LX1 の欠乏が脳内タウの過剰リン酸化を誘導すること、培養細胞系で LX1 投与がタウの凝集を抑制することを見出している。興味深いことに、AD 患者脳における LX1 の低下が報告されている。そこで、タウの病変を防ぎ AD 増悪を治療する標的として、LX1 に注目し研究を行っている。

H27 年度は、以下の研究目標に取り組んだ。

1. 内在性 LX1 によるタウの病変制御
2. タウによる細胞毒性の評価系構築

研究目標 1 LX1 を標的とする妥当性を検証するため、内在性 LX1 によるタウ病変変化を観察したい。そこで、マウスと培養細胞で、内在性 LX1 の代謝調節を試みた。既に合成酵素の欠損マウスで、脳内タウの過剰リン酸化を確認している。そこで、タウ P301L-Tg マウスと合成酵素の欠損マウスと交配した。その結果、Tg マウスで、内在性タウのより顕著な過剰リン酸化が観察

された。さらに、LX1 の代謝酵素に注目し、放射線医学研究所との共同研究で、代謝酵素の欠損マウス作成を試み、ヘテロ個体を得た。また、培養細胞系において、LX1 の合成酵素、代謝酵素・補酵素を対象に ShRNAi による遺伝子安定抑制株の作成を試み、成功した。

研究目標 2 探索後、候補化合物群を評価・選別する必要がある。そこで、タウによる毒性を細胞で評価する実験系の構築を試みた。初めに Tet 誘導タウ発現システムを利用したが、一部のタウ変異体株が得られなかった。そこで次に Tau-IRES-Venus の一過的発現系を構築した。その結果、オリゴマー型のタウ変異体で、蛍光シグナルの顕著な低下が観察された。

H27 年度の研究から、マウスの内在性 LX1 の調節する方法を確立した。これらのマウスを用いて、内在性 LX1 によるタウ病変制御の有効性を検証したい。また、培養細胞系における遺伝子抑制系を用いて、内在性 LX1 調節に有効な標的酵素を定めたい。そして、これらの研究をもとに、LX1 を標的とする化合物を探索し、AD 治療薬の開発を進めていきたい。

## 研究業績（分子基盤研究部）

### I. 論文発表

#### 1. 原著

- 1) Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagamihara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathway.  
**Hum Mol Genet.** 2015 Sep 1;24(17):4879-900. doi: 10.1093/hmg/ddv212. Epub 2015 Jun 8.
- 2) Xie C, Soeda Y, Shinzaki Y, In Y, Tomoo K, Ihara Y, Miyasaka T. Identification of key amino acids responsible for the distinct aggregation properties of microtubule-associated protein 2 and tau.  
**J Neurochem.** 2015 Oct;135(1):19-26. doi: 10.1111/jnc.13228. Epub 2015 Aug 26
- 3) Yagishita S, Murayama M, Ebihara T, Maruyama K, Takashima A. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ -mediated Phosphorylation in the Most C-terminal Region of Protein Interacting with C Kinase 1 (PICK1) Regulates the Binding of PICK1 to Glutamate Receptor Subunit GluA2.  
**J Biol Chem.** 2015 Dec 4;290(49):29438-48. doi: 10.1074/jbc.M114.619668. Epub 2015 Oct 15.
- 4) Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, and Takashima A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups.  
**Nat Commun.** 2015 Dec 16;6:10216. doi: 10.1038/ncomms10216.
- 5) Moreira PS, Sotiropoulos I, Silva J, Takashima A, Sousa N, Leite-Almeida H, Costa PS. The Advantages of Structural Equation Modeling to Address the Complexity of Spatial Reference Learning.  
**Front Behav Neurosci.** 2016 Feb 26; 10:18. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00018.

## 2. 総説

### 1) 添田義行, 高島明彦

認知症根本治療に向けたタウ標的薬剤の開発

日本認知症学会誌 **DEMENTIA JAPAN** 29 (2) , 184-194. 2015

## 3. 著書、Chapters

なし

## 4. その他

なし

## 5. 新聞・報道等

### 1) 高島明彦

読売新聞, 2015 年 12 月 17 日朝刊, 「認知症抑える物質発見」

### 2) 高島明彦

中日新聞, 2015 年 12 月 17 日朝刊, 「不整脈薬、認知症に有効」

### 3) 高島明彦

朝日新聞, 2015 年 12 月 17 日朝刊, 「ぜんそく薬、アルツハイマー原因を制御」

### 4) 高島明彦

毎日新聞, 2015 年 12 月 17 日夕刊, 「不整脈薬 認知症に効果」

### 5) 高島明彦

Newton, 2016 年 3 月号, 「アルツハイマー病治療薬の実現へ大きな一歩」

### 6) 高島明彦

日経サイエンス, 2016 年 4 月号, Front Runner 挑む 「アルツハイマー病原因タンパク質を絞り治療薬開発に手がかり」

## 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) 高島明彦



Therapy against toxic tau aggregation in AD

第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 21 日, 新潟市,

2) 高島明彦

アルツハイマー病治療に向けて：タウ研究からのアプローチ

第 10 回青森神経科学談話会, 2015 年 6 月 27 日, 弘前市

3) 木村哲也

タウタンパクの生理機能と病理形成 (Contribution of Tau on Physiological Functions and Pathogenesis)

第 38 回日本神経科学大会 シンポジウム, 2015 年 7 月 28 日, 神戸市

4) 高島明彦

タウを標的とした認知症治療薬の開発

神経学セミナー, 2015 年 9 月 4 日, 東京都文京区

5) 高島明彦

タウ蛋白質を標的にしたアルツハイマー病治療薬開発

厚生労働省委託事業「ヒト幹細胞情報化推進事業」SKIP セミナー/慶應義塾

大学総合医科学研究センターセミナー, 2015 年 9 月 11 日, 東京都新宿区

6) 高島明彦

タウイメージングに期待されること

第 34 回日本認知症学会学術集会, 2015 年 10 月 2 日, 青森市

7) 高島明彦

Mechanism of neurodegeneration through tau and therapy for taupathy.

新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」第 1 回国際シンポジウム, 2015 年 10 月 9 日, 名古屋市

8) 高島明彦

Strategy of tau related therapy.

第 55 回日本核医学会学術総会, 2015 年 11 月 6 日, 東京都新宿区

9) Takashima A.

Mechanism of Neurodegeneration through Tau and Therapy for AD.

The 1st International Gachon Neuroscience Symposium, 24 Feb. 2016, Incheon, Korea.

2. 国際学会発表

- 1) Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H.  
I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagamihara family

exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathway.

International Anesthesia Research Society 2015 Annual Meeting and International Science Symposium, 2015 年 12 月 9 日, Honolulu, Hawaii.

### 3. 国内学会発表

#### 1) 住岡暁夫

脂質代謝異常によるタウ病変形成の制御

小野医学研究財団第 26 回研究成果報告会, 2015 年 6 月 6 日, 大阪府豊中市

#### 2) 住岡暁夫

膜脂質によるタウの病変制御

新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」第 2 回班員会議・リトリート, 2015 年 6 月 12 日, 熱海市

#### 3) 添田義行

タウ凝集阻害剤の探索

新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」第 2 回班員会議・リトリート, 熱海市, 2015 年 6 月 12 日

#### 4) Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Nagai M, Takahashi K, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H.

I2020T LRRK2 iPSC-derived neurons exhibit increased Tau phosphorylation.

第 38 回日本神経科学大会, 2015 年 7 月 28 日, 神戸市

#### 5) 住岡暁夫

脂質によるタウ病変制御

2015 タウ研究ミーティング, 2015 年 9 月 4 日, 京都市

#### 6) 添田義行

タウ凝集形成に関わるタウの配列の解析

2015 タウ研究ミーティング, 2015 年 9 月 4 日, 京都市

#### 7) Sato C, Hoshino M, Ikumi N, Oba K, Koike A, Kobayashi T, Machida T, Furudate H and Kimura T.

Contribution of Nucleus Accumbens Core (AcbC) to Behavior Control during a Learned Resting Period. 第 40 回日本比較内分泌学会大会・日本比較生理生化学会第 37 回大会 合同大会, 2015 年 12 月 11-13 日, 広島市

#### 8) 吉川弥里, 木村哲也, 高島明彦

in vivo マンガン増強 MRI 法を用いた hAPP Tg マウスにおけるタウタンパク質の役割. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 11 日, 横浜市.(一般口演)

- 9) 太田悦朗, 仁平友子, 内野彰子, 今泉陽一, 岡田洋平, 赤松和土, 高橋加代子, 永井真貴子, 大山学, 梁正淵, 荻野美恵子, 村山繁雄, 高島明彦, 西山和利, 水野美邦, 望月秀樹, 小幡文弥, 岡野栄之  
I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons exhibit increased Tau phosphorylation. 第 15 回日本再生医療学会総会, 2016 年 3 月 17 日, 大阪市.

4. その他、セミナー等  
なし

### Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
  - 1) 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. 厚生労働省  
なし
3. 文部科学省
  - 1) 高島明彦, (代表) 1,983 万円 (総額 4,485 万円)  
平成 27 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.
  - 2) 住岡暁夫, (代表) 104 万円 (総額 104 万円)  
平成 27 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) 木村哲也, (分担) 20 万円  
平成 27 年度 挑戦的萌芽研究.  
神経核の脱落がタウ病理形成に与える影響の解明.
4. 財団、その他  
なし

## 先進医療データ管理室

### (1) 構成員

室長 武田 章敬

(2) 平成 27 年度研究活動の概要  
認知症の医療介護連携、情報共有ツールの開発に関する調査研究(研究テーマ)

#### A. 研究目的

認知症の医療介護連携を推進するために効果的な情報共有のあり方とツールの作成・運用に関して、先進事例となる取組の実態を調査し、全国で活用できるような情報共有ツールにつき検討を行う。

#### B. 研究方法

認知症の当事者及び家族、有識者等から構成される研究会及び作業部会を組織・開催し、情報連携の先進地域の調査方法・内容・地域等を検討した後に、訪問調査をおこなった。調査結果をもとに情報共有ツール案を作成し、研究会・作業部会での検討を重ね、確定させた。

#### C. 研究結果

岐阜県、兵庫県、熊本県、新潟県、京都府、北海道、千葉県への訪問調査の結果、情報共有ツールの利点、課題、運用における注意点等が明らかになった。特に認知症の情報共有ツールに必要とされる情報として①情報共有することで本人にメリットが大きい情報、②特定の立場や職種によって得られる情報、③特定の時期にしか得ら

れない情報、④頻繁に更新される情報が挙げられた。これらの知見をもとに基本情報、本人の経歴・趣味等、支援に関わる者のリスト、病名と医療機関、処方内容と処方の目的、血圧・体重、認知機能、日常生活活動の状況、本人が気になっていることや困っていること、今後の医療・介護への希望、通信欄等を掲載した情報共有ツール案を作成し、研究会・作業部会での検討を経て確定させた。また、その過程において得られた知見をもとに情報共有ツール記載マニュアル案、情報共有ツール作成・運用マニュアルも作成し、研究会・作業部会での検討を行い確定させ、当センターHPに公開した。

#### D. 考察

訪問調査や検討の過程において、情報共有ツール作成・運用の方法に関して多くのことが明らかになった(情報共有ツールが地域で活用されるためには「いかに役立つ情報が掲載されているか」が重要であるが、「記載・入力・閲覧に手間がかからない」ことも重要であること等)。これらのポイントは情報共有ツール作成・運用マニュアルに記載したが、各地域において、実際にツールを使用する人が集まり、それぞれに対して検討を行っていくことで地域の実情に即したツールの作成と地域での普及につながるものと考えられる。また、それらの過程を経て地域における連携体制が構築されることが期待される。

## 研究業績（先進医療データ管理室）

### I. 論文発表等

#### 1. 原著

なし

#### 2. 総説

武田章敬:

褥瘡・皮膚障害の原因となりうる高齢者に多い神経疾患.

**WOC Nursing**, 3 巻 7 号: 20-27, 2015.

#### 3. 著書、Chapters

なし

#### 4. その他

なし

#### 5. 新聞・報道等

武田章敬:

産経新聞、平成 28 年 2 月 18 日朝刊、「平成 28 年度診療報酬改定 認知症の人の入院」

#### 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、鷺見幸彦：

認知症研修のこれから.

第 34 回日本認知症学会学術大会（認知症診療ホットトピック「認知症医療・介護の現在と未来」），10 月 4 日，青森.

武田章敬、高見国生、福家伸夫、栗田主一：

認知症の人に対して救急医療は適正に行われているか。

第 43 回日本救急医学会総会・学術集会（パネルディスカッション「高齢者救急医療は適正に行われているか」），10 月 23 日，東京。

## 2. 国際学会発表

なし

## 3. 国内学会発表

なし

## 4. その他、セミナー等

武田章敬：

臨床神経科学。

日本福祉大学健康科学部講義，4 月 21 日，半田。

武田章敬：

認知症の人と家族を支える地域連携。

第 7 回認知症学術講演会，5 月 8 日，岐阜。

武田章敬：

くらしを支える認知症の最新知見。

ハート・リングフォーラム，6 月 7 日，東京。

武田章敬：

新オレンジプラン（若年性認知症）。

2015 年度専門職研修会，6 月 18 日，名古屋。

武田章敬：

認知症の人と家族を支える診療と地域連携のポイント。

各務原市もの忘れよろず相談医研修会，6 月 25 日，各務原。

武田章敬：

認知症原因疾患の診断・治療・ケアについて。

かかりつけ医認知症対応力向上研修会，6 月 26 日，松戸。

武田章敬：

認知症の人と家族を支える診療と地域連携のポイント。  
静岡県認知症医療・地域連携研修，7月4日，沼津。

武田章敬：

認知症の人と家族を支える診療と地域連携のポイント。  
静岡県認知症医療・地域連携研修，7月5日，静岡。

武田章敬：

認知症の基礎知識と対応方法について。  
愛知県認知症キャラバン・メイト研修，7月28日，名古屋。

武田章敬：

認知症の人と家族の暮らしを支える診療と地域連携のポイント。  
第2回鈴鹿地区認知症連携の会，8月20日，鈴鹿。

武田章敬：

かかりつけ医の役割編、診断・治療編。  
第2回かかりつけ医認知症対応力向上研修，10月24日，名古屋。

武田章敬：

多職種連携で認知症を診る（認知症初期集中支援チームと認知症サポートチーム）。認知症講演会，11月19日，掛川。

武田章敬：

認知症の介護。  
名古屋大学医学部講義，2月1日，名古屋。

武田章敬：

認知症初期集中支援チームとチーム員の果たすべき役割について。  
平成27年度認知症サポート医フォローアップ研修会，2月20日，宇都宮。

武田章敬：

認知症の人と家族を支える診療と地域連携のポイント。  
第2回瀬戸旭在宅医療を考える会，3月26日，瀬戸。

### Ⅲ. 競争的資金獲得実績

#### 1. 日本医療研究開発機構

武田章敬, (分担) 287 万円

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業.

時間軸を念頭に適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・連携システムに関する研究.

#### 2. 厚生労働省

なし

#### 3. 文部科学省

なし

#### 4. 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 木村 展之  
発症機序解析研究室 飯島 浩一

流動研究員・研究員

上田 直也  
関谷 倫子  
榊原 泰史  
林 永美

研究補助員

鈴木 恵子  
小塩 結里恵  
藤崎 尚規  
(H27 年 10 月～研究生)  
佐藤 美紀子  
竹内 真吾  
東 貴美

### (2) 平成 27 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  $\beta$  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 27 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、家族性アルツハイマー病原因遺伝子であるプレセニリンを対象に研究を進め、プレセニリン蛋白の細胞内輸送及び代謝に関して新しい知見を得た。即ち、プレセニリン蛋白は様々な細胞内蛋白輸送を調節するレトロマーや Rab 蛋白により輸送ならびに分解が制御される可能性を明らかにした。またアルツハイマー病脳におけるアミロイド蓄積に深く関わると想定されているエンドサイトーシス障害の実態を明らかにするべく新規のエンドサイトーシス障害誘発モデルの作製に着手した。

発症機序解析研究室 (室長 飯島浩一) においては、アルツハイマー病発症の危険要因が関わる遺伝子ネットワークの同定を目指し研究を進め、脳内における神経細胞死に関わる複数の候補遺伝子を同定した。また老人斑の主要構成成分であるアミロイド  $\beta$  蛋白の産生のもととなるアミロイド前駆体蛋白代謝の基本的調節が細胞内蛋白輸送の起点となる小胞体で生じていることを見出した。

## 病因遺伝子研究室：木村展之、上田直也

### 家族性アルツハイマー病原因遺伝子 Presenilin-1 の細胞内動態メカニズム解明と、エンドサイトーシス障害誘発モデル動物作成の試み

1) Presenilin-1 の細胞内動態解明に向けた研究。

昨年度までの研究成果により、A $\beta$ 産生に不可欠な $\gamma$ セクレターゼの活性中心であり、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) は、その基質であるアミロイド前駆体蛋白質 (APP) や $\beta$ セクレターゼである BACE-1 と異なり、エンドサイトーシス障害を誘発してもエンドソーム内に蓄積しないことが明らかとなった。そこで、神経系セルラインである Neuro2a 細胞やラット大脳皮質初代培養神経細胞を用いて、PS1 の細胞内動態メカニズムを明らかにするための研究を行った。

通常、PS1 等の膜蛋白質はエンドサイトーシスを受けて初期エンドソームに移行したのち、主に3つの方向へと輸送される。即ち、①後期エンドソームを介してライソゾームへと輸送され、代謝を受ける経路、②リサイクリングエンドソームを介して再び細胞膜へと戻る経路、③後期エンドソームにおいてレトロマーと呼ばれる蛋白複合体と結合し、トランスゴルジネットワーク (TGN) へと回収される経路の3つである。エンドサイトーシス障害が生じている初期アルツハイマー病患者の神経細胞では、主に②の経

路が阻害されることで APP や BACE1 が初期エンドソームに著しく蓄積していると考えられている。一方、PS1 は②の経路を阻害してもエンドソーム内蓄積が見られなかったため、①または③の経路を利用してエンドソームから他の細胞内領域へと輸送されている可能性が考えられた。

そこで、①または③の輸送を司る Rab GTPase をあらかじめノックダウンした状態でエンドサイトーシス障害を誘発すると、③の経路を阻害した時にのみ、PS1 の蛋白レベル上昇とエンドソーム内蓄積が確認された。さらに、レトロマー複合体の主要構成因子である VPS35 をノックダウンしても同様の変化が確認されたことから、エンドサイトーシス障害が生じた場合、PS1 はレトロマーによってエンドソームから TGN へと輸送されることで、エンドソーム内蓄積を免れている可能性が示唆された。そこで、培養細胞およびマウス脳組織を用いて免疫沈降試験を行ったところ、PS1 は VPS35 と同じ膜画分に存在することが明らかとなった。

一方、エンドサイトーシス障害を誘発した細胞では、PS1 は小胞体 (ER) やゴルジ体を含む画分に緩やかに蓄積することが明らかとなった。そこで、

エンドサイトーシス障害時に PS1 は TGN を経由して ER に輸送され、プロテアソームによる代謝を受けているのではないかと仮説を立て、ゴルジ体から ER へと向かう輸送を司る Rab GTPase のノックダウン解析を行ったところ、PS1 は Rab2 依存性経路によって ER に輸送され、プロテアソームによる代謝を受けることが明らかとなった。興味深いことに、プロテアソームを単独で阻害しても PS1 の蛋白レベルに変化が見られなかったことから、このシステムはエンドサイトーシス障害時にのみ稼働する可能性が示唆された。以上の結果により、老化や他の様々な要因によってエンドサイトーシス障害が生じた場合、PS1 はレトロマー複合体と Rab2 依存性経路によって ER へ輸送され、プロテアソームによる分解を受けることでエンドソーム内蓄積を免れることが明らかとなった。

## 2) エンドサイトーシス障害誘発モデルマウス作成の試み。

これまでの研究成果により、老化に伴うエンドサイトーシス障害は APP の代謝を変化させることで、A $\beta$  の細胞内蓄積を誘発する要因となってい

る可能性が高い。そこで、人為的にエンドサイトーシス障害を誘発することができれば、老化に伴うアルツハイマー病態を再現できる新たなモデル動物の開発につながるのではないかと考え、医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究により、後期エンドソームの輸送を司る Rab7 を海馬神経細胞特異的かつテトラサイクリン応答性に過剰発現する遺伝子導入マウス (Rab7 マウス) を作成した。

Rab7 マウスにドキシサイクリン含有スクロース水を 3 週間投与し、安楽殺解剖して海馬組織を検索したところ、Rab7 の有意な発現上昇が確認された。老齡カニクイザルや初期アルツハイマー病患者など、エンドサイトーシス障害が生じている脳組織では Rab7 のみならず初期エンドソームの輸送を司る Rab5 の発現上昇が確認される。しかしながら、Rab7 マウスでは Rab5 の蛋白レベルに変化は見られず、APP 代謝にも大きな変化が確認されなかった。このことから、ある特定の Rab GTPase を単独に過剰発現するだけでは、老年性エンドサイトーシス障害を再現できない可能性が示唆された。

## 発症機序解析研究室：飯島浩一、関谷倫子、榊原泰史、藤崎尚規 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

老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病 (AD) 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ある。AD に対する有効な治療法は未だ確立されておらず、超高齢化社会到来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る。我々の研究室は、AD という病気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、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る。

加齢に伴って、健康な人の脳にも、 $\beta$  アミロイド ( $A\beta$ ) と呼ばれるタンパク質が少しずつ蓄積する。しかし、AD 患者の脳では、 $A\beta$  が凝集して大量に蓄積していることから、 $A\beta$  の蓄積が慢性的なストレス源となって神経細胞死が起こり、AD の発症に至ると考えられている。従って、脳の中で  $A\beta$  が産生される過程の詳細を明らかにすることは、アルツハイマー病の発症開始点の理解、さらには根本的な予防法の開発に繋がると考えられる。 $A\beta$  はアミロイド前駆体タンパク質 (APP) が神経細胞の中で  $\beta$  セクレターゼと呼ばれる酵素により切断され生成する。しかし、APP が  $\alpha$  セクレターゼ、 $\eta$  セクレターゼといった他の酵素で

切断されると  $A\beta$  は産生しない。APP はタンパク質分泌経路内で代謝されるが、APP がどの酵素で切断を受けるかの決定が、どこでどのようにしてなされているのかは明らかではない。本年度我々は、その運命の初期設定が、分泌経路の入り口である小胞体において決められている、という新たな可能性を見だし、初代培養神経細胞、さらに AD マウスモデルを用いた検証を進めた。

一方で、 $A\beta$  の蓄積を減らすだけでは、既に AD を発症した患者の症状は改善できないことも明らかとなりつつある。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る。本年度は、これまでに行ってきたタウタンパク質による神経変性メカニズムの研究に加えて(1)、新たな国際共同研究として、AD における神経細胞死の過程に関わる遺伝子ネットワークの網羅的探索を開始した。本年度は、AD 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、さらに動物モデルを用いた検証を行うことで、神経細胞死を増悪させる候補遺伝子を複数同定した。今後はこれら候補遺伝子について詳細な解析を進めていき、AD における神経細胞死メカニズムの理解、新たな AD 危険因子群

の同定、さらに神経細胞死を抑止するための創薬ターゲットの発見に繋げることを目指す。

#### 参考文献

1. Ando K. et al. **PLoS Genetics**, DOI: 10.1371/journal.pgen.1005917 (2016)

## 研究業績（アルツハイマー病研究部）

### I. 論文発表

#### 1. 原著

Ando K, Maruko-Otake A, Otake Y, Sekiya M, and Iijima KM.

Stabilization of microtubule-unbound tau via tau phosphorylation at Ser262/356 by Par-1/MARK contributes to augmentation of AD-related phosphorylation and A $\beta$ 42-induced tau toxicity.

**PLoS Genetics**, DOI:10.1371/journal.pgen.1005917 March 29, 2016

Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi N.

Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency: Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Is Required for Alteration in APP Metabolism. **Am J Pathol**, In Press

Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N.

Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance. **J Neurochem**, In Press

Ishiguro A, Kimura N, Watanabe Y, Watanabe S, Ishihama A.

TDP-43 recognizes RNA G-quadruplex structures, and controls neurite mRNA transport for local protein synthesis. **Genes Cells**, In Press

#### 2. 総説

Yanagisawa K.

GM1 ganglioside and Alzheimer's disease. **Glycoconj J**, 32:87–91, 2015

木村展之

エンドサイトーシス障害とアルツハイマー病態：Traffic Jam がもたらす脳神経系への影響. **Dementia Japan**, 29: 476-485, 2015.

木村展之

脳の老年性病態に基づくアルツハイマー病（AD）の発症メカニズム.

**日本臨牀**, 74(3): 378-381, 2016.

関谷倫子, 飯島浩一

システム生物学を用いてアルツハイマー病を遺伝子ネットワークから読み解く  
ファルマシア, 52 巻 2 号, 121-125, 2016.

### 3. 著書

なし

### 4. その他

柳澤勝彦

基礎からわかる軽度認知障害（MCI）－効果的な認知症予防を目指して－「MCI  
及びアルツハイマー病の分子機構」医学書院, 19-26, 2015

柳澤勝彦

公明, 平成 27 年 5 月号, 特集 認知症ケア — 急がれる体制整備 ～認知症は  
どこまで解明されたか～

柳澤勝彦

アミロイド  $\beta$  タンパクをめぐる最近の話題. 最新医学, 71(907): 40-45, 2016

### 5. 新聞・報道等

柳澤勝彦

週刊朝日ムック, 「すべてがわかる認知症」 2015 年 4 月 10 日発行, 治療編  
NEWS ～ここまで治る！未来の治療

北國新聞, 平成 27 年 4 月 10 日(金)朝刊, 一から分かる認知症～「夢の検査」  
実用化へ前進

NHK World「Medical Frontiers」第 2 回放送「認知症」2015 年 5 月 5 日（衛星  
放送）

テレビ朝日「林修の今でしょ！講座」～注目の新薬～2015 年 5 月 12 日

日経産業新聞, 2015 年 8 月 7 日, 早期診断とセットで活路 ～難航するアルツハ  
イマー治療薬

日本テレビ「所さんの目がテン！」～脳トレで認知症予防～2015 年 9 月 6 日

認知症特集 トップインタビュー「認知症の進行を止めるため、治療薬や早期診断技術の開発に挑む」ふれあいの輪, 29(4) : 3-7

「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の取り組み」公衆衛生情報, 45(8) : 16-17

日本経済新聞, 2016 年 1 月 13 日, 認知症前兆、血液検査法開発の取り組み

朝日新聞, 2016 年 1 月 16 日, がん検査法を認知症診断に ～血液での判定も研究

週刊日本医事新報, 2016 年 1 月 2 日号「アルツハイマー病の発症を阻む」～新春随筆 炉辺閑話 2016

## 6. 特許申請、取得状況

新規出願番号 : 特願 2016-060199

出願日 : 2016 年 3 月 24 日

名称 : 新規インドール誘導体及びこれを含有する医薬

発明者 : 柳澤勝彦、河合昭好

新規国際出願番号 : PCT/JP216/059576

出願日 : 2016 年 3 月 25 日

名称 : 新規オキサジアゾール誘導体及びこれを含有する医薬

発明者 : 柳澤勝彦、河合昭好

## II. 学会・研究会等発表

### 1. シンポジウム、特別講演

Kimura N.

Type II diabetes mellitus enhances  $GA\beta$  generation and accelerates  $A\beta$  pathology in nonhuman primate brain.

11th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2016 年 2 月 6 日, 愛知県大府市

柳澤勝彦

アルツハイマー病 : 予防・治療の近未来 ～10 年後、20 年後の日本の医療、健康を考える～



名古屋大学 予防早期医療創成センター 第5回ワークショップ, 2015年8月5日, 名古屋市

柳澤勝彦

糖鎖が関わる蛋白異常凝集の場

第13回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 2015年10月19日, 名古屋市

飯島浩一

次世代の認知症研究におけるショウジョウバエモデルの有用性

第34回日本認知症学会学術集会, 2015年10月, 青森市

木村展之

老化に伴う細胞内輸送機能の障害とアルツハイマー病態

第88回日本生化学会, 2015年12月1~4日, 兵庫県神戸市

## 2. 国際学会発表

Kawai A, Yanagisawa K, Takahashi K, Hiramoto T, Kawanishi M.

Effort to develop a pre-emptive treatment of Alzheimer disease targeting GA $\beta$ .

The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, December 15, 2015, Honolulu (USA).

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

Analysis for the mechanism of deposition and fibril formation of beta-amyloid on lipid membrane.

The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, December 17, 2015, Honolulu (USA).

(ポスター&ショートトーク)

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

The dysfunction of retrograde transport is sufficient to disrupt Abeta clearance in astrocytes via disturbed endosome trafficking.

40th Congress of the Federation of the European Biochemical Societies (FEBS), 2015年7月4~9日, ベルリン (ドイツ)

## 3. 国内学会発表

(口頭)

木村展之, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康宏, 柳澤勝彦

Ⅱ型糖尿病は老年性エンドサイトーシス障害の増悪を介して A $\beta$  病理を加速化する.

第 38 回日本基礎老化学会, 2015 年 6 月 12~14 日, 神奈川県横浜市

Kimura N, Okabayashi S, Ono F.

Endocytic pathology in astrocytes: dynein dysfunction disrupts Abeta clearance in astrocytes via disturbed endosome trafficking.

第 58 回日本神経化学会, 2015 年 9 月 11~13 日, 埼玉県大宮市

飯島浩一

アルツハイマー病型神経細胞死への脆弱性に関わる遺伝子ネットワークの同定

第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会大会 2015 年 12 月, 神戸市

(ポスター&ショートトーク)

Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N.

The perturbation of intracellular presenilin 1 transport aggravated  $\beta$ -amyloidogenesis in endosomes.

第 8 回 NAGOYA グローバルリトリート, 2016 年 2 月 12~13 日, 愛知県大府市

(ポスター)

Sakakibara Y, Sekiya M, Fujisaki N & Iijima, KM.

The mechanism underlying neurodegeneration in a *Drosophila* model of Wolfram syndrome.

第 38 回日本神経科学大会, 2015 年 7 月, 神戸市

Ando K, Hayashishita M, Oka M, Maruko-Otake A, Ohtake Y and Iijima KM.

Tau phosphorylation via microtubule-affinity-regulating-kinase (MARK)/PAR-1 as an initial step in the pathological cascade leading to neurodegeneration

第 38 回日本神経化学会大会, 2015 年 9 月, 大宮市

木村展之, 上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦

エンドサイトーシス障害と Presenilin-1 : retromer と ERAD による共役機構.

第 34 回日本認知症学会, 2015 年 10 月 2~4 日, 青森市

上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦, 木村展之.

プレセニリン 1 の細胞内局在におけるレトロマーの関与.  
第 88 回日本生化学会, 2015 年 12 月 1~4 日, 兵庫県神戸市

Sakakibara Y, Sekiya M, Fujisaki N, and Iijima, KM.  
The mechanism underlying neurodegeneration in a *Drosophila* model of  
Wolfram syndrome.  
第 8 回 Nagoya グローバルリトリート, 2016 年 2 月, 愛知県大府市

#### 4. その他、セミナー等

柳澤勝彦  
脳内アミロイド蓄積の検出に有用な血液バイオマーカー  
メディカルエデュケーション「バイオマーカーによる認知症診断への挑戦」,  
2015 年 4 月 24 日, 東京

柳澤勝彦  
アルツハイマー病～脳の中での出来事、予防の手だて～  
認知症地域フォーラム in 長岡, 2015 年 6 月 6 日, 長岡市

柳澤勝彦  
脳内アミロイド蓄積の検出に有用な血液バイオマーカー  
「バイオマーカーによる認知症診断への挑戦」from Nagoya, 2015 年 6 月 25  
日, 名古屋市

柳澤勝彦  
アミロイドの脳内蓄積を検出する血液バイオマーカー ～アルツハイマー病先  
制治療薬開発への期待～  
Alzheimer Experts Seminar 2015 in 東京 ～認知症医療の明日を考える～, 2015  
年 6 月 27 日・28 日, 東京

柳澤勝彦  
アルツハイマー病はどこまで分かったか？～発症予防に向けた研究の現状と展望～  
裾野市平成 27 年度認知症予防講演会, 2015 年 7 月 17 日, 裾野市

木村展之  
実験動物を用いた老化研究からアルツハイマー病に挑む.  
岐阜大学大学院連合獣医学研究科セミナー, 2015 年 7 月 24 日, 岐阜大学

柳澤勝彦

認知症の最前線（基礎医学）

第 9 回老年医学サマーセミナー，2015 年 7 月 30 日，軽井沢

柳澤勝彦

アミロイドの脳内蓄積を検出する血液バイオマーカー ～アルツハイマー病先  
制治療薬開発への期待～

Alzheimer Experts Seminar 2015 in 名古屋 ～認知症医療の明日を考える～，  
2015 年 8 月 2 日，名古屋市

柳澤勝彦

アルツハイマー病研究の現状と展望

かがわ認知症予防シンポジウム，2015 年 9 月 26 日，高松市

柳澤勝彦

アルツハイマー病：発症機構と予防・治療法開発

名古屋医師協同組合 秋の学術講演会，2015 年 10 月 17 日，名古屋市

柳澤勝彦

アルツハイマー病研究の現状と展望

二十日会講演会，2015 年 10 月 24 日，会津若松市

木村展之

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 11 回神経内科リサーチセミナー，2015 年 11 月 4 日，東北大学

柳澤勝彦

脳内アミロイド蓄積の検出に有用な血液バイオマーカー

認知症カンファレンス 2016，2016 年 1 月 14 日，東京

柳澤勝彦

アルツハイマー病研究の最前線：アミロイド  $\beta$  蛋白を中心に．

第 6 回長岡認知症フォーラム特別講演会，2016 年 3 月 25 日，長岡市

### Ⅲ. 競争的資金獲得実績

#### 1. 日本医療研究開発機構

なし

#### 2. 厚生労働省

なし

#### 3. 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) 143 万円 (総額 403 万円)

科研費 若手研究 (B), 課題番号 26870921

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

#### 4. 財団、その他

飯島浩一, (代表) 1,500 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) 80 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 27 年度研究活動の概要

アルツハイマー病を規定する病理像の一つ神経原線維変化の形成度合いは認知機能低下の程度とよく相関することが知られている。神経原線維変化の主成分タンパク質は凝集したタウであることが分っているものの、その何が記憶障害を引き起こすのかについてはまだ解っていない。アミロイド線維という特徴的な形態と学習記憶という脳の高次機能の間にあるプロセスを理解するためには精製したタウタンパク質だけでも、また脳の機能を調べるだけでも完全に解明することは出来ない。このプロセスを解明し、治療への糸口を見出すためにはタウの凝集・蓄積と機能異常に関係性のあるモデルが必要であると考えた。

これまで報告されているマウスモデルの中には神経原線維変化の形成に伴って認知機能障害を示すものも存在するが、そのようなマウスを所有していないこと、またマウスモデルを用いた研究にはまとまった時間と資

金を必要とすることからその使用は諦めた。

代わりにより短期間でかつ経済的に研究を行なうことができるモデルとしてヒトタウを発現させたショウジョウバエの利用を検討した。ショウジョウバエモデルは神経原線維変化にみられる線維状のタウ凝集体が電子顕微鏡下で検出されないといった理由から神経原線維変化を認めないモデルとして当初報告された。

神経原線維変化が無いにもかかわらず神経変性が起こることから、神経原線維変化自体には神経毒性は無いのではないかといった解釈も可能とした。しかし電子顕微鏡下において線維を見つけられないからといってタウタンパク質が凝集していないとは限らない。そこでまずヒト脳から神経原線維変化を多く含む画分を抽出する方法でハエモデルの頭部を分画した。

その結果、サルコシル不溶性画分にタウを検出した。このサルコシル不溶性タウの量はメチレンブルーを投与することで減少した。メチレンブルーはタウタンパク質の凝集を抑制することで見つかった初めての化合物であり(1)、そのアルツハイマー病治療薬としての開発は現在、第 III 相臨床試験の段階にある。

ヒトタウを神経だけに発現したハエはその負の重力走性に異常がみられる。この異常もメチレンブルーの投

与によって改善した。また負の重力走性異常が顕著にみられるハエからは異常の程度が軽いハエよりも多くのタウの蓄積が認められた。これらの結果はハエモデルにおいてタウの蓄積と機能障害に因果関係があることを示している。

もちろんヒトでみられるような認知機能障害と神経原線維変化とはあらゆる点で異なるものの、ハエモデルでみられた機能障害とタウ蓄積の間にあるプロセスを解析することで病態の解明に繋がりたいと考える。

一方、仮に病態モデルとして可能性がある場合、ハエモデルを治療薬の探索に利用できないかと考えた。メチレンブルーはタウ凝集阻害剤として同定されたが、その脳内における作用機序は完全には解明されていない。またメチレンブルー投与によりハエの生存率は低下することがわかった。そこでメチレンブルーと同様の性質を持ち、安全性の高いローズベンガルに着目して投与実験を行なった。

ローズベンガルの投与は毒性を伴うことなくタウの蓄積を抑制した。メチレンブルーとローズベンガルが共有する性質として一重項酸素を発生する性質がある。メチレンブルー投与は酸化ストレス応答やオートファジー関連タンパク質レベルを増加させたことから、非ラジカル性の一重項酸素が酸化ストレス応答を惹起しタウの代謝を亢進した結果、蓄積の抑制につながったのではないかと考えられる。これらの結果は学会発表や論文と

して報告した（2）。

ローズベンガルは食品添加物として厚生労働省から指定を受けていることから解るように安全性の面では優れているものの、タウの蓄積を抑制する効果の面においてはメチレンブルーよりも劣っていた。そこでメチレンブルーよりも効果的にタウの蓄積を抑制しかつ安全な化合物をショウジョウバエのシステムで探索した。その結果、幾つかの化合物で興味深い投与効果がみられた。

ヒトタウを発現したショウジョウバエからは上述したようなアルツハイマー病態を模倣するような性質がみられる。とりわけサルコシル不溶性画分中にみられるタウは神経原線維変化様のタウが凝集している可能性を示唆している。しかしそもそも神経原線維変化はあらゆる溶媒に対して不溶性を示し、可溶性画分中ではバンドではなくスメアとして検出されることが知られている（3）。条件検討の結果、ハエモデルからスメアを検出した。このスメアは老齢の方が若齢よりも濃く、加齢によるタウの蓄積から生じたものであると考えられる。

#### 参考文献

1. Wischik, C. M. et al. **Proc Natl Acad Sci USA**, 93: 11213-11218, 1996.
2. Sheik Mohideen, S. et al. **Sci Rep**, 5: 10821, 2015.
3. Ihara, Y. **J Alz Dis**, 9: 209-217, 2006.

## 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

Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida O, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, and Takashima A.

Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups.

**Nat Commun**, 6: 10216, 2015.

Sheik Mohideen S, Yamasaki Y, Omata Y, Tsuda L, Yoshiike Y.

Nontoxic singlet oxygen generator as a therapeutic candidate for treating tauopathies.

**Sci Rep**, 5: 10821, 2015.

#### 2. 特許申請、取得状況

発明者：吉池 裕二

発明の名称：THERAPEUTIC AGENT FOR TAUOPATHY AND METHOD FOR SCREENING THEREFOR

出願年月日：米国出願 平成 27 年 10 月 22 日

出願番号：米国出願 14/919241

出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

### II. 学会・研究会等発表

#### 1. 国内学会発表

吉池裕二、土屋由加子、Sheik Mohideen Sahabudeen

In vivo スクリーニングシステムを用いたタウ蓄積阻害剤の探索

第 34 回日本認知症学会学術集会，平成 27 年 10 月 2 日，青森

### III. 競争的資金獲得実績

#### 1. 文部科学省

吉池 裕二，（代表）300 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.