

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

2016 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	22
3. 分子基盤研究部	27
4. アルツハイマー病研究部	33
5. 創薬モデル動物開発室	46
6. 先進医療データ管理室	50

脳機能画像診断開発部

(1) 構成員

部長 伊藤 健吾
室長

分子探索子開発室 木村 泰之
分子画像開発室 加藤 隆司
病態画像研究室 文堂 昌彦
脳機能診断研究室 中村 昭範
流動研究員 藤原 謙
特任研究員 鈴木 正昭、菅原 通代
研究技術員 池沼 宏
開発研究員 乾 好貴、木村 ゆみ
山脇 望美
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
客員研究員
外山 宏、河津 省司
前野 信久、木村 裕一
加知 輝彦、籾野 健太郎
山口 博司、石井 英樹
夏目 敦至
研究生
田島 稔久、志田原 美保
田中 郁子、植木 美乃
加藤 志保、松本 慶太
岩田 香織、齊藤 千晶
堀江 良照、島田 菜美
平野 雅規、小縣 綾
石川 晶子、小野 洋祐
大平 祐希、塚本 圭
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、来村 千春
篠田 恭子

(2) 平成 28 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の導出を目標としている。

人事面では、10月3日付で分子探索子開発室長として放射線医学総合研究所から木村泰之博士が着任した。今後、前臨床から早期臨床段階の PET 研究の新たな展開が期待され、基礎から臨床までの一貫通貫の体制となった。

研究活動としては、継続中の 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」(先進医療 B)、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-」に加えて、3) 「タウ PET, アミロイド PET によるアルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の鑑別診断および病態解析と加齢性変化の研究」で本格的にタウイメージングが実施されている。また、ホットラボでは治験薬 GMP の水準で PET 薬剤の製造が実施され PET 治験を受託するとともに研究用の新規薬剤の開発とその前臨床評価が進行中である。

分子探索子開発室：池沼宏, 古山浩子, 山田貴史, 鈴木正昭, 木村泰之 認知症治療薬としてのイソプロテレノールの¹¹C 標識合成

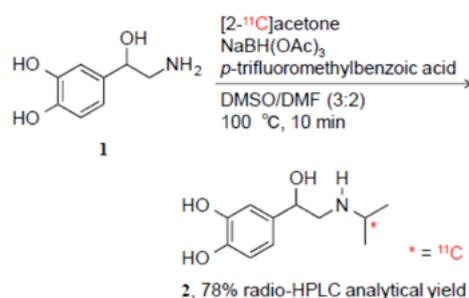
分子探索子開発室では、認知症のイメージングに役立つ可能性のある候補分子を PET リガンド化し、小動物 PET および臨床 PET による評価を行い、診療や治験、臨床研究に役立つ PET バイオマーカーを開発すること、新規薬剤を PET リガンド化し、人における PET マイクロドーズ試験による薬物動態評価を行い、創薬に役立てることを目標にしている。

平成 28 年度は、アドレナリンβ 受容体刺激薬であるイソプロテレノールの¹¹C 標識合成法の確立を中心に研究を行った。イソプロテレノールは、タウ蛋白凝集抑制作用により、アルツハイマー病の進行を抑制する新規治療薬として有望であることが、本研究所における *in vitro* 及びモデルマウスの実験によって明らかになった薬剤である (Soeda et al., Nat commun, **6**, 10216, 2015)。しかし、イソプロテレノールがタウ凝集抑制効果をきたすための脳内有効濃度を、人において副作用なく達成できるかどうかは明らかではない。そこで、人において非侵襲的に血漿中濃度-脳内濃度関係を明らかにすることが可能な PET マイクロドーズ試験を行うために、¹¹C 標識したイソプロテレノールの合成法の確立を試みた。

方法：ノルエピネフリン(図の化合物 1)と[2-¹¹C]アセトンの還元的アルキル化反応を介して[¹¹C]イソプロテ

レノール(図の化合物 2)の合成を行った。[2-¹¹C]アセトンを第一反応器で合成し、あらかじめノルエピネフリンを含む必要な試薬の混合溶液を封入した第二反応器に[2-¹¹C]アセトンを移送させて還元的アルキル化反応を行う、連続的な two-pot 反応を検討した。さらに、高収率で高純度な標識薬剤を得る事を目標に、[2-¹¹C]アセトン合成法の改良、還元的アルキル化反応及び HPLC 分取条件の検討、HPLC による単離後の[¹¹C]イソプロテレノールの安定化方法の検討を行った。

結果・考察：[¹¹C]イソプロテレノールの合成に成功し、ラジオ HPLC 収率 78%、HPLC 単離収量 0.57GBq、崩壊補正放射化学収率 6%、合成時間 56 分であった。基礎となる合成法を確立することができたが、臨床使用のためには収量の向上が必要と考えられ、今後さらなる最適化を行い、動物 PET を用いた検証、人における PET マイクロドーズ試験へと研究を進めていく予定である。この結果については、分子イメージング国際会議で発表し、国内特許出願を行なった。



分子画像開発室：加藤隆司、木澤 剛、深谷直彦
THK-5351 PET の臨床検査の開始とその結果の初期的検討

【目的】これまで、アミロイドPETを用いた臨床研究を進めてきたが、タウPETを新たに臨床検査に加えた臨床研究を開始することにした。

タウPET用の薬剤として、[F-18]THK-5351（以下、THK-5351）を選択した。そのPET検査への臨床利用を目指して準備を進め、臨床検査を開始し、初期的な結果を得た。

【方法】前年度までに、THK-5351の合成体制の確立するための準備を完了した（担当：池沼 宏，川角保広，阿部潤一郎）。今年度に入って、倫理利益相反委員会への倫理申請の承認を得て、6月からTHK-5351の臨床検査を開始した。平成28年12月までに、認知機能正常者20例、MCIおよびAD患者23例、非AD型認知症患者4例のTHK-5351, PiB, FDG PET検査を実施した。

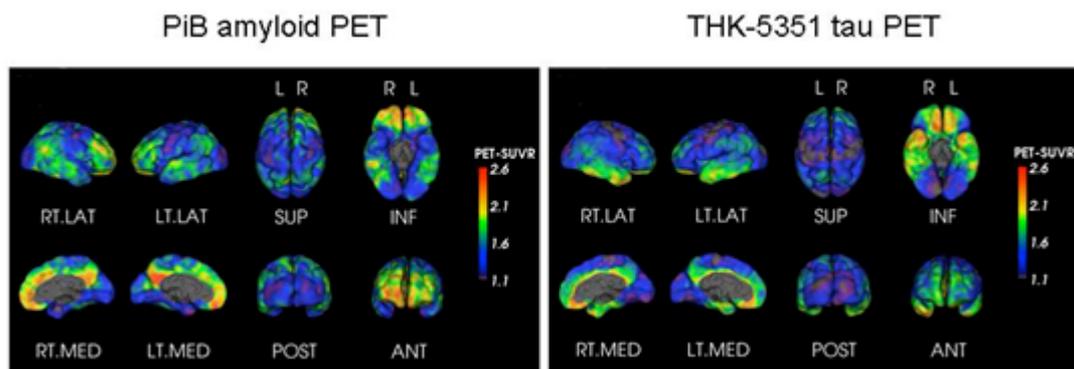
【結果及び考察】図1は、アルツハイマー型認知症患者(AD)のPiBアミロイドPET(図左)とTHK-5351タウPET(図右)である。前部帯状回、後部帯状回・

楔前部ついで、頭頂側頭連合野、前頭葉連合野に、PiBの強い集積が認められるが、内側側頭葉には強い集積が認められない。これに対して、THK-5351は、内側側頭葉や中下部側頭葉、内側前頭葉下部で特に強い集積が認められ、PiBとTHK-5351とで分布が異なっている。PiBとTHK-5351は、それぞれ、Braakが示すAmyloid plaquesおよびTanglesの分布によく一致しており、それぞれの病理を反映したものと考えられた。

また、FTLD(疑)の患者では、神経変性が生じていると考えられる部位に、THK-5351の強い集積が観察された。

平成29年1月に入り、THK-5351は、MAO-B (Monoamine oxidase B)に結合するoff-target bindingがあることがあいついで報告された。とは言え、従来の検査では得られない神経変性と関連する変化を検出出来ることは確かであると考えられ、今後、THK-5351をどのように利用していくかが、課題となった。

図1. アルツハイマー型認知症患者のアミロイドPETとタウPET



脳機能診断研究室：中村昭範、岩田香織、木村ゆみ、山脇望美 MCI 及び無症候期におけるアミロイド病変及び病態進行を 反映する脳磁図マーカーの検討

【目的】Alzheimer病(AD)のバイオマーカーには、アミロイド病変を反映するマーカーと、病態進行を反映するダウンストリームマーカーがあるが、本研究は、これらに対応した電気生理学的マーカーを探索することを目的とした。

【方法】対象は軽度認知障害 (MCI)と認知機能正常高齢者(CN)で、PiB-PETの陽性(p)陰性(n)判定で、MCIp 17名、MCI n 11名、CNp 13名、CN n 25名の4群に分類した。各群は、年齢、性別、教育歴に有意差はなかった。対象者全例に閉眼状態で5分間の安静時脳磁図を測定した。データ解析は、標準脳上で電源推定した自発脳磁場活動のpower spectrum解析を行い、Automated Anatomical Labeling (AAL) Atlasを参照して作成した10個のROI内の平均power spectrumを用いて、2-way ANOVAでアミロイド効果(p/n)、臨床型効果(MCI/CN)を検討した。

【結果及び考察】アミロイドの主効果は内側前頭前野で認められ、 α 波帯域の活動がアミロイド陽性群で有意に($p < 0.005$)増大していた。一方、臨床型効果は脳のほぼ全域で認められ、MCI群では θ 波帯域の活動が有意に増大していた($p < 0.001$)。尚、有意な交絡は認められなかった。

PiB-PET、FDG-PET、及びMRIを用いて脳の病理学的変化との関連を検討した

ところ、前頭部における α 波帯域の活動は局所のアミロイド蓄積と有意な正の相関を認め、特にCN群においてPiB-PET画像との相関が明らかであった(FDR corrected $p < 0.05$)。一方、脳全般における θ 波帯域の活動は、内側側頭葉の萎縮度を表すVSRADのscoreと有意な正の相関を認め($p < 0.01$)、Voxel based morphometry (VBM)解析でも、海馬領域の灰白質ボリュームと有意な負の相関を認めた($p < 0.001$)。重要なことに、脳の全般領域的な θ 波powerの増大は、アミロイド蓄積の有無に関係なく観察された。

更にアミロイド陽性群だけに限定して解析を行うと、内側前頭領域の δ 波powerの増大は、AD continuum内の病態進行に関連しており、嗅内皮質の灰白質ボリュームや、FDG-PETにおけるAD-patternの局所ブドウ糖代謝低下と有意な相関を認めた。

【まとめ】MCI 及び認知機能正常高齢者の安静時脳電気活動には、アミロイド病変や病態進行と関連した複数の重要な情報が混在しており、これらは、脳磁図を用いて power spectrum のパターンを詳細に解析することにより、分離して評価することが可能であった。以上より、脳磁図は AD 早期の病態を把握するマーカーとして利用できる可能性が示された。

病態画像研究室：文堂昌彦、澤戸稚保美 特発性正常圧水頭症とサルコペニア

サルコペニアは加齢、廃用、代謝障害、栄養障害、神経疾患などを原因として筋量、筋力、および身体機能の低下を招く病態であり、高齢者の身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを招くものとして注目されている。一方、特発性正常圧水頭症（iNPH）は、歩行障害、認知障害、排尿障害をきたす、高齢者に特有の疾患である。年余にわたりADLの低下を招く場合がしばしばあり、サルコペニアが進行しやすい病態である。そこで、本研究では、iNPHにおけるサルコペニア合併の実態とその影響について検討する。

iNPH 診療ガイドラインによる Probable iNPH123 症例に対して、①DXA（Dual Energy X-ray Absorptiometry）：BMC（Bone mineral content）、脂肪量、非脂肪量、SMI（Skeletal Muscular Index）、②身体機能：握力、下肢伸展力、TUG（Timed Up and Go test）、20m 平地歩行、③重症度など：mRS（modified Rankin scale）、iNPH grading scale、MMSE、④日常生活機能：Barthel index、Instrumental ADL、Vitality index、簡易栄養状態評価表（Mini Nutritional Assessment、MNA）、⑤血液マーカー：Hb、Prot、Alb、CK、Ca、IP、HbA1c、Fe など、⑥シャント手術効果（手術前後の mRS 変化）、を測定した。サルコペニアの診断は、Asian

Working Group for Sarcopenia（Chen LK, et.al.

2014）の基準を用いて行った。さらに、SMI あるいは iNPH 重症度と、各パラメータとの関連性を、年齢、性差を考慮にいたした重回帰分析を用いて検討した。

iNPH において、サルコペニアの診断基準に合致する症例の割合は、女性 45.7%、男性 54.2%であり一般高齢者（Yoshida D, et al. 2014）の約 3 倍、アルツハイマー病患者（Sugimoto T, et al. 2016）の約 2 倍であった。mRS は四肢筋力・筋量と相関が認められた。SMI は、80 歳未満では貧血、ADL や意欲の低下、栄養の問題と有意な関連が認められ、80 歳以上では SMI と関連していた。また、SMI の低い症例ではシャント効果が有意に少なかった。

今回の結果により、iNPH では、年齢層で違いがあるものの、貧血、認知機能や ADL の低下、重症化によってサルコペニアが進行し、シャント効果へも影響を及ぼす可能性が示唆された。iNPH では術前有症期間が長いほど治療効果が少ないという報告がある（Andrén K, et al. 2014, Vakili S, et al. 2016）。これらは、できるだけ軽症期、病早期、若年期のシャント手術を推奨する根拠になると考えられた。また、筋力低下も考慮した適切なリハビリテーションの必要性を示唆する結果であった。

研究業績（脳機能画像診断開発部）

I. 論文発表

1. 原著

Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, SEAD-J Study Group:

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Prediction of Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment

Subtypes: Stratification Based on Imaging Biomarkers.

J Alzheimers Dis, 2016 Apr 12; 52(4): 1385-4012

Kato K, Nakamura A, Kato T, Kuratsubo I, Yamagishi M, Iwata K, Ito K:

Age-related changes in attentional control using an n-back working memory paradigm.

Experimental Aging Research, 2016, 42 (4), 390-402.

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

Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia.

Ageing Res Rev, 2016; Sep; 30: 73-84

Matsumoto K, Sugiyama T, Saito C, Kato S, Kuriyama K, Kanemoto K, Nakamura A:

Nakamura A:

Behavioral study on emotional voice perception in children with autism spectrum disorder.

Journal of Pediatric Neuropsychology, 2016, 2(3), 108-118.

Kimura Y, Maeda J, Yamada M, Takahata K, Yokokawa K, Ikoma Y, Seki C, Ito

H, Higuchi M, Suhara T:

Measurement of psychological state changes at low dopamine transporter occupancy following a clinical dose of mazindol.

Psychopharmacology, 2017 Feb; 234(3): 323-328.

Doi H, Sato K, Koyama H, Hosoya T, Watanabe Y, Shimizu T, Tsukada H,

Nakanishi K, Suzuki M:

Blood-Brain-Barrir Permeability of Ginkgolide: Comparison of the Behavior of PET Probes, 7 α -[¹⁸F]Fluoro- and 10-O-p-[¹¹C]Methylbenzyl Ginkgolide B in Monkey and Rat Brains,

Bioorg. Med, 2016, Nov 1; 24(21): 5148-5157

Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M:
Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras.

EJNMMI Phys, 2016 Dec; 3(1): 23.

Moriguchi S, Kimura Y, Ichise M, ArakawaR, Takano T, Seki C, Ikoma Y, Takahata K, Nagashima T, Yamada M, Mimura M, Suhara T:
PET.quantification of the norepinephrine transporter in human brain with (S,S)-¹⁸F-FMeNER-D₂.

J Nucl Med 2016 Dec 15. [Epub ahead of print]

Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M, J-ADNI Study Group:

Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of ¹¹C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study.

Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017 May; 44(5):850-857.

Koyama H, Ikenuma H, Toda H, Kondo G, Hirano M, Kato M, Abe J, Yamada T, Wakabayashi T, Ito K, Natsume A, Suzuki M:

Synthesis of PET probe O⁶-[(3-[¹¹C]methyl)benzyl]guanine by Pd0-mediated rapid C-[¹¹C]methylation toward imaging DNA repair protein O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in glioblastoma,

Bioorg. Med. Chem. Lett., 27, 2017, 1892-1896

鷲見幸彦、伊藤健吾、東海林幹夫、羽生春夫、尾内康臣、片山禎夫、渡辺千種、鈴木啓介:

Zonisamide による Lewy 小体型認知症の行動・心理症状への効果の検証 —有効性探索試験—

神経治療学. 2017; 33(4): 566-571.

中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑 豊
伊藤健吾、MULNIAD study group:

アルツハイマー病の前臨床期におけるネットワーク変化： MEG と fMRI による検討

日本生体磁気学会誌, 2016 vol29. (1) 124-125

岩田香織、加藤隆司、Burkhard Maess、文堂昌彦、新畑 豊、櫻井 孝、木村 ゆみ、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group:

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

日本生体磁気学会誌, 2016 vol29. (1) 126-127

2. 総説

伊藤健吾、乾 好貴、新畑 豊、加藤隆司：

SPECT/PET とアミロイドイメージング

Clinical Neuroscience, vol34. (9)1011-1013, 2016, 9 月

加藤隆司、中村昭範、伊藤健吾：

アルツハイマー病におけるアミロイド PET データの評価

Dementia Japan 2016; 31(1): 86-93

伊藤健吾：

健康長寿社会をめざして-核医学の挑戦-

健康文化振興財団紀要, 第51号:114-115, 2016

佐治直樹、島田裕之、櫻井 孝、武田章敬、柳澤勝彦、鈴木啓介、伊藤健吾、鳥羽研二：

特集 老化研究：最近の進歩と展望 日本における認知症克服の取り組み

Medical Science Digest vol42 (14), 607-673, 2016

木村泰之、加藤隆司、木澤 剛、伊藤健吾：

タウイメージングと診断・治療応用の現状.

Bio Industry, 34(2): 10-18, 2017

3. 著書, Chapters

伊藤健吾：

健康長寿社会をめざして ー核医学の挑戦ー.

伊藤健吾 :

健康長寿を目指して—核医学の挑戦.

日本医事新報 No.4837, 58-59, 2017

伊藤健吾 :

特集 3バイオマーカー (体液・アミロイド画像~研究の進歩 — バイオマーカー、アミロイド画像研究の進歩.

Dementia Japan 31: 56, 2017

4. その他

日本脳神経核医学研究会奨励賞 JCNN優秀ポスター賞2016 (JCNN Best Poster Presentation Award 2016) ,

加藤隆司、乾 好貴、深谷直彦、岩田香織、倉坪和泉、新畑 豊、文堂昌彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group.

認知機能正常者におけるアミロイド集積と記憶機能の関係.

第56回日本核医学会学術総会, 11月4日, 名古屋,

日本認知症学会奨励賞 (臨床研究部門)

中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑豊、服部英幸、櫻井 孝、伊藤健吾、MULNIAD study group.

MCI 及び無症候期におけるアミロイド病変及び病態進行を反映する脳磁図マーカーの検討.

第 35 回日本認知症学会学術集会、12月2日、東京、

5. 新聞・報道等

中村昭範

「特集：リラックス効果から冷え性・むくみ軽減、変形性股関節賞の予防・改善まで、足を小刻みに動かす“貧乏ゆすり”の意外な効能あれこれ」

雑誌 **健康365** : 2016年11月号 (2016年9月16日発行) 発行：H&I株式会社

6. 特許申請、取得状況

発明者：鈴木正昭、伊藤健吾、加藤隆司、池沼宏、古山浩子

発明の名称：¹¹C 標識カテコール誘導体、それを用いたリン酸化タウ凝集阻害剤の PET プローブ、及びそれらの製造方法

出願年月日：国内出願 平成 28 年 7 月 6 日
国際出願 平成 29 年 7 月 6 日(予定)

出願番号：特願 2016-134184

出願人：国立開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：伊藤健吾、加藤隆司、池沼宏、古山浩子

発明の名称：リン酸化タウ凝集阻害剤の PET トレーサーの製造法

出願年月日：国内出願 平成 28 年 7 月 6 日

国際出願 平成 29 年 1 月 19 日

出願番号：特願 2016-134184

出願人：国立開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：鈴木正昭、伊藤健吾、池沼宏、夏目敦至、古山浩子

発明の名称： ^{11}C 標識 O^6 -ベンジルグアニン、O6-Methyl Guanine

Methyl-Transferase 活性を可視化可能な PET プローブ、及びそれらの製造方法、

出願年月日：国内出願 平成 28 年 7 月 6 日

国際出願 平成 29 年 7 月 6 日(予定)

出願番号：特願 2016-134187 (国内)

出願人：国立開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：伊藤健吾、池沼 宏、夏目敦至、古山浩子

発明の名称： ^{11}C 標識化合物及びその製造方法、並びに ^{11}C 標識化合物を含有する PET プローブ及びこれを用いた MGMT のイメージング方法

出願年月日：国内出願 平成 28 年 7 月 6 日

国際出願 平成 29 年 1 月 19 日

出願番号：特願 2016-134187 (国内)

出願人：国立開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：高橋佳代、渡邊恭良、尾上浩隆、鈴木正昭、土居久志、細谷孝充

発明の名称：PET 用標識化合物

出願年月日：国内出願 平成 28 年 8 月 17 日

国際出願 平成 29 年 7 月 6 日 (予定)

出願番号：特願 2450354 (国内)

出願人：国立研究開発法人理化学研究所

発明者：渡邊恭良、鈴木正昭、土居久志、野崎聡、金沢将勝、馬渡彩
発明の名称：11C-標識チアミン及びその誘導体、11C-標識フルスルチアミン、
チアミン前駆体、並びに PET 用プローブ及びそれらを用いたイメ
ージング法
出願年月日：国内出願 平成 28 年 11 月 11 日
出願番号：特願 JP2013-041752 (国内)
出願人：国立開発法人理化学研究所

発明者：金子直樹、中村昭範
発明の名称：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
出願年月日：国内出願 平成 27 年 9 月 16 日
国際出願 平成 28 年 9 月 9 日
出願番号：特願 2015-183372 (国内)
PCT/JP2016/076706 (国際)
出願人：国立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

伊藤健吾

SDAF の進捗および J-ADNI1 と J-ADNI2 の報告
脳神経核医学研究会脳 PET ワークショップ、4 月 17 日、横浜、

加藤隆司

アミロイド PET
認知症 Core 研究第一回シンポジウム、4 月 2 日、大阪狭山、

Nakamura A

The cutting edge of dementia research using amyloid and tau PET,
Electrophysiological biomarkers for Alzheimer's Disease.
第 56 回日本核医学会学術総会、11 月 5 日、名古屋、

鈴木啓介、伊藤健吾、鷺見幸彦

認知症治療における unmet medical needs の克服を目指した創薬の課題と展望
—BPSD とレジストリを中心に—

第 37 回日本臨床薬理学会学術総会、12 月 3 日、米子、

Nakamura A

Multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease: Exploring biomarkers for AD.
II Symposium on Magnetoencephalography: From Research to Clinical applications.

2017, January 27, Madrid, Spain,

Kato T, Nishita Y, Nakamura A, Iwata K, Otsuka R, Tange C, Ito K, Ando F,
Shimokata H, Arai H

Age-related change of hippocampal volume of elderly people in a
community-based cohort, NILS-LSA,

12th International Symposium of Geriatrics and Gerontology: Frailty and
dementia -From its pathogenesis to prevention and treatment, March 4, Obu,

鈴木正昭

「認知症：ならないための心得と改善方法・根本治療への夢」
認知症講演会、7月3日、中津川、

文堂昌彦

特発性正常圧水頭症 最近の話題。
知多半島脳血管障害懇話会、4 月 1 日、愛知、

加藤隆司

認知症における核医学検査。
第 24 回徳島核医学研究会・第 38 回徳島核医学技術勉強会特別講演、6 月 4 日、
徳島、

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 1 回日本イメージングバイオマーカー懇談会開催準備会、6 月 23 日、東京、

加藤隆司

認知症における DaTSCAN, アミロイド PET の有用性。
第 73 回高知核医学症例検討会特別講演、8 月 5 日、高知、

加藤隆司

「早期認知症診断のむずかしさ!? ～画像診断の立場から～」講演と討論.
第 32 回 Brain Function Imaging Conference, 9 月 24 日、京都,

中村昭範

「認知症のすべて 予防から治療まで」：発症前の脳を探る
第 56 回日本核医学会学術総会、市民公開講座、11 月 5 日、名古屋,

2. 国際学会発表

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

Which parametric image of PiB-PET shows superior performance? : a
comparative study among SUVR and DVR images.

Annual meeting 2016 of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,
June 13, San Diego, USA,

Natsume T, Ichihara T, Uno M, Ishiguro M, Miyazaki T, Ito K, Kato K, Sakuma H,
Okazawa H, Toyama H:

Creation of the Common Normal Database for Brain Perfusion SPECT: A
Multicenter Phantom Study.

Annual meeting 2016 of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,
June 13, San Diego, USA,

Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Ito K, Toba K,
Sakurai T, MULNIAD study group:

Altered regional cerebral glucose metabolism in patients with prodromal and
early Alzheimer's disease associated with nutritional status.

Alzheimer's Association International Conference 2016, July 25, Toronto,
Canada,

Ikenuma H, Koyama H, Kawasumi Y, Abe J, Kato T, Takashima A, Ito K, Suzuki
M:

Synthesis of (R,S)-[11C]Isoproterenol via Reductive Amination of
[2-11C]Acetone with (R,S)-Norepinephrine .

2016 World Molecular Imaging Congress, Sep 7, New York, USA ,

Koyama H, Ikenuma K, Natsume A, Toda H, Kato M, Abe J, Wakabayashi T, Ito K, Suzuki M:

Efficient Synthesis of a PET probe, 06-(3-[¹¹C]methylbenzyl)guanine by Pd0-mediated rapid C-[¹¹C] methylation toward imaging the DNA repair protein 06-methylguanine-DNA methyltransferase in glioblastomas.

2016 World Molecular Imaging Congress, Sep 7, New York, USA,

Doi H, Sato K, Shindou H, Sumi K, Koyama H, Hosoya T, Watanabe Y, Shimizu T, Tsukada H, Suzuki M:

Investigation of blood-brain barrier permeability of 7a-[¹⁸F]-and O-p-[¹¹C] methylbenzyl ginkgolide B In monkey and rat brains.

2016 World Molecular Imaging Congress, Sep 7, New York, USA,

Shimada H, Kitamura S, Kimura Y, Ichise M, Ono M, Shinotoh H, Kubota M, Takahata K, Moriguchi S, Ishii T, Seki C, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M: Current efforts to overcome drawbacks of [¹¹C]PBB3 by developing new PBB3 derivatives: first-in-human PET study with [¹⁸F]AM-PBB3.

Human Amyloid Imaging 2017, Jan 11-13, Florida,

Nakamura A:

Multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease diagnosis (MULNIAD project). IVth Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease (MAGIC-AD) meeting. January 26, Madrid, Spain,

Nakamura A:

Multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease: Exploring biomarkers for AD. II Symposium on Magnetoencephalography: From Research to Clinical applications. January 27, Madrid, Spain,

Kato T, Nishita Y, Nakamura A, Iwata K, Otsuka R, Tange C, Ito K, Ando F, Shimokata H, Arai H:

Age-related change of hippocampal volume of elderly people in a community-based cohort, NILS-LSA, 12th International Symposium of Geriatrics and Gerontology.

Frailty and dementia -From its pathogenesis to prevention and treatment-, March 4, Obu, Japan,

3. 国内学会発表

田中 久、小川和大、河津省司

「Creutzfeldt-Jakob 病発症初期の臨床像と脳波所見の推移」

東海神経生理懇話会 第 72 回名古屋臨床脳波検討会、4 月 23 日、名古屋、

Nakamura A, Pablo Cuesta, Kato T, Arahata Y, Bundo M, Iwata K, Kuratsubo I, Ito K, Mulniad study group

Early functional network alternations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease.

第 57 回日本神経学会学術大会、5 月 20 日、神戸、

鈴木啓介、伊藤健吾、新畑 豊、千田一嘉、佐藤弥生、伊藤文隆、飯島祥彦、勝野雅央、渡辺宏久、祖父江 元

認知症・軽度認知障害を対象とした治験におけるインフォームドコンセントの現状と課題。

第 57 回日本神経学会学術大会、5 月 19 日、神戸、

鈴木啓介、伊藤健吾、千田一嘉、佐藤弥生、山田和正、伊藤文隆、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、鈴木寿恵、井上麻希、佐藤倫子

倫理委員会審査からみた臨床研究における 統合指針の遵守状況－研究計画書および説明文書を中心に－

第 1 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、5 月 28 日、浜松、

伊藤文隆、村井千晴、新畑 豊、鈴木啓介、伊藤健吾、高橋 朗

治験審査委員会資料の電子化に向けた取り組み－iPAD を用いた IRB 審査を実施して－

第 1 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、5 月 28 日、浜松、

千田一嘉、新畑 豊、鈴木啓介、伊藤健吾

医学系研究倫理統合指針に応じた老年医学研究倫理教育・研修体制の整備事業。

第 58 回日本老年医学会総会、6 月 8 日、金沢、

中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑 豊、伊藤健吾、MULNIAD study group

アルツハイマー病の前臨床期におけるネットワーク変化： MEG と fMRI による検討.

第 31 回日本生体磁気学会、6 月 9 日、金沢、

岩田香織、加藤隆司、Burkhard Maess, 文堂昌彦、新畑 豊、櫻井 孝、木村ゆみ、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group

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.

第 31 回日本生体磁気学会、6 月 9 日、金沢、

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

第 12 回小動物インビボイメージング研究会、7 月 30 日、福島、

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、MULNIAD study group

認知機能正常高齢者における近時記憶スコアの長期学習効果に影響する因子.

第 40 回日本神経心理学会学術集会、9 月 16 日、熊本、

本田 愛、中村昭範、加藤隆司、新畑 豊、岩田香織、倉坪和泉、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group

臨床研究におけるアミロイド PET 検査のインフォームド Consent と結果開示の留意点に関する検討.

第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 IN 大宮、9 月 18 日、大宮、

鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、伊藤文隆、片山朱美、本田愛、伊藤有香、井上麻希、佐藤倫子、鈴木寿恵

「認知機能が低下した被験者を対象とする治験におけるインフォームド・ Consent 取得の現状」.

第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 IN 大宮、9 月 18 日、大宮、

山田和正、室谷健太、杉本典夫、千田一嘉、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾

「統計解析プログラムにおける最適な解析手法の選択を阻む要因について」

第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 IN 大宮、9 月 18 日、大宮、

永田理紗子、倉坪和泉、片山朱美、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾

「臨床心理士による知識の共有を目的とした講義の取り組み」

第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016 IN 大宮, 9 月 18 日, 大宮,

本田 愛、中村昭範、加藤隆司、新畑 豊、岩田香織、倉坪和泉、佐藤弥生、
鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD Study Group

臨床研究で実施するアミロイド PET の結果開示に関する被検者意識の検討. In
核医学看護フォーラム.

第 56 回日本核医学会学術総会、11 月 3 日、名古屋,

岩田香織、加藤隆司、中村昭範、乾 好貴、深谷直彦、文堂昌彦、伊藤健吾、
MULNIAD Study Group

AD 診断における PiB PET 早期画像による脳血流/糖代謝画像代用の可能性.

第 56 回日本核医学会学術総会、11 月 4 日、名古屋,

深谷直彦、加藤隆司、伊藤健吾

[I-123]FP-CIT シンチグラフィにおける脳脊髄液マスクが Cutoff 値に及ぼす影響.

第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会、11 月 4 日、名古屋,

田島稔久、林 絵美、日比野新、飯田昭彦、伊藤由磨、布谷隆史、後藤啓介、
加藤隆司、伊藤健吾

MIMneuro を用いた PiB アミロイド PET VOI 自動解析.

第 56 回日本核医学会学術総会、11 月 4 日、名古屋,

加藤隆司、乾 好貴、深谷直彦、岩田香織、倉坪和泉、新畑 豊、文堂昌彦、
伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group

認知機能正常者におけるアミロイド集積と記憶機能の関係.

第 56 回日本核医学会学術総会、11 月 4 日、名古屋,

木村泰之、遠藤浩信、市瀬正則、島田斉、関千江、生駒洋子、篠遠仁、山田
真希子、樋口真人、張明栄、須原哲也

灰白質ボクセルより参照領域を抽出する ^{11}C -PBB3 PET 定量法.

第 56 回日本核医学会学術総会、11 月 4 日、名古屋,

鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、伊藤文隆、片山朱美、本田愛、伊藤有香、井
上麻希、佐藤倫子、鈴木寿恵

認知症・軽度認知障害を対象とした治験における服薬アドヒアランスの実態について.

第 37 回日本臨床薬理学会学術総会、12 月 3 日、米子、

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、MULNIAD study group.

認知機能正常高齢者の近時記憶にアミロイド集積が及ぼす影響.

第 35 回日本認知症学会学術集会、12 月 2 日、東京、

岩田香織、加藤隆司、Burkhard Maess、文堂昌彦、新畑 豊、櫻井 孝、服部英幸、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group.

Prodromal AD における顔認知機能の変化:MEG により検討.

第 35 回日本認知症学会学術集会、12 月 2 日、東京、

中村昭範、Cuesta Pablo, MULNIAD study group、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑豊、服部英幸、櫻井孝、伊藤健吾、

MCI 及び無症候期におけるアミロイド病変及び病態進行を反映する脳磁図マーカーの検討.

第 35 回日本認知症学会学術集会、12 月 2 日、東京、

山田和正、室谷健太、杉本典夫、千田一嘉、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾 最適な統計解析手法の選択を支援するツール開発の試み.

日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会、1 月 27 日、大阪、

川影美千代、鈴木啓介、佐藤弥生、山田和正、伊藤健吾

臨床研究の研究計画書・説明文書の作成においてチェックリストは有用なツールになり得るか.

日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会、1 月 27 日、大阪、

乾 好貴、太田誠一郎、外山 宏、市原 隆、宇野正樹、豊田昭博、石黒雅伸、西堀弘記、木澤 剛、加藤隆司、伊藤健吾、岡沢秀彦、山崎孝浩、佐久間肇、大橋一郎

¹²³I-IMP 標準プロトコールに基づいて作成した統計解析用共通正常データベースの臨床的評価.

日本核医学会第 84 回中部地方会、2 月 25 日、津、

文堂昌彦、谷本正智、田中明奈、大脇駿平、澤戸稚保美
特発性正常圧水頭症とサルコペニア。

第 18 回日本正常水頭症学会、2 月 4 日、北九州

大脇駿平、谷本正智、田口明奈、相本啓太、伊藤直樹、近藤和泉、文堂昌彦
特発性正常圧水頭症患者のシャント術後における歩行障害に対するリハビリテ
ーションの効果 —足部軌跡の 1 峰性から 2 峰性への変化に着目して—。

第 18 回日本正常水頭症学会、2 月 5 日、北九州、

西田裕紀子、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、大塚 礼、丹下智香子、富田真紀
子、安藤富士子、下方浩史

地域一般高齢者の海馬の加齢変化及びその影響因子—大規模縦断疫学研究より
—。

第 35 回日本認知症学会学術集会、12 月 2 日、東京、

永田達也、本谷秀堅、横田達也、木村裕一、伊藤康一、加藤隆司、岩田香織、
中村昭範

アミロイド β 経時変化モデル構築のための Sparse NMF を用いた PET 画像解析。
医用画像研究会(MI)、1 月 18 日、那覇、

齊藤 千晶、中村 昭範、中村 篤

感情韻律が認知症高齢者の音声認知に与える影響 —健全な若年者と高齢者を
対象とした予備的調査結果—。

日本音響学会 2017 年春季研究発表会、3 月 15 日、東京、

4. その他、セミナー等

加藤隆司

認知症の核医学（血流/代謝），教育講演 32 核医学 3：脳。

日本医学放射線学会総会、4 月 17 日、横浜、

伊藤健吾

PET 検査の臨床使用ガイドライン（適正投与量を含む）。

日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー、4 月 23 日、大阪、

伊藤健吾

PET 検査の臨床使用ガイドライン（適正投与量を含む）。

日本核医学会春季大会核医学指導者コース、4月23日、大阪、

加藤隆司

FDG PETによる認知症診断 In 認知症丸わかりセミナー2. 画像診断の基礎から実践.

第56回日本核医学会学術総会、11月3日、名古屋、

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

中村昭範, (代表) 900万円 (総額1,200万円)

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業.

脳内アミロイドβ蓄積を反映する血液バイオマーカーの臨床応用に向けた多施設共同研究.

伊藤健吾, (分担) 代表一括

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業.

脳内アミロイドβ蓄積を反映する血液バイオマーカーの臨床応用に向けた多施設共同研究.

伊藤健吾, (分担) 60万円

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) 130万円

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業.

適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究.

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.

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

伊藤健吾, (分担) 65万円

科学研究費補助金 (基盤B) .

血中A β 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.

木村泰之, (代表) 111万円 (総額111万円)

学術研究助成基金助成金 (基盤C) .

AMPA型グルタミン酸受容体のヒトにおけるPET定量イメージングの確立.

4. 財団、その他

なし

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

研究技術員

高橋 康一

川西 麻未

深山 勝義

津田 玲生

山崎 泰豊

研究補助者

小山 裕

西村さやか

山岸まゆみ

市原 沙織

(2) 平成 28 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 28 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 27 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継続して行った。GAB (ganglioside-bound Aβ) に基づく Aβ の異常重合を阻害する効果の増強に加え、溶解度、代謝安定性、脳移行性、タンパク結合率、安全性等の向上を目指し、新規化合物のデザイン・合成・評価を繰り返し行い、現在はマウスでの薬効評価を進めている。本テーマは平成 27 年 9 月から（国）日本医療研究開発機構（AMED）が進める創薬総合支援事業（創薬ブースター）の支援テーマに採択され、また平成 28 年 6 月からは同支援事業の一環として構造展開拠点の支援テーマにも採択された。平成 28 年度中に新たに物質特許 1 報を出願し、早期の臨床候補品の同定を目指している。

またタウ蛋白を標的とする治療薬開発に於いては、タウの重合を阻害する複数のヒット化合物を既に同定済みであったが、類似のメカニズムを有する LMTX（TauRx 社）が P3 で主要項目を達成できずドロップしたため重合阻害剤のアプローチは一旦中断することとした。一方、アルツハイマー病研究部病態モデル動物解析室の木村らは、タウオリゴマーによって誘導されるシナプス毒性が抗体 X により軽減及び消去されるという興味深い知見を発見したため、本抗体と同様の活性を有する低分子化合物の同定に向け、スクリーニング法の開発に着手した。

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 β 、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28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、タウ凝集体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 β 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 β (ganglioside-bound A β) がA β 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 β を標的とする創薬研究を継続した。

既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、薬として要求されるプロファイル(溶解度、代謝安定性、脳移行性、タンパク結合率、安全性等)をバランスよく兼ね備えた低分子薬の同定を目指し、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最適化がほぼ完了し、現在Aシリーズを代表する3化合物を選択し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。Bシリーズは概して強い活性を有するものの、溶解度と代謝安定性が悪く一定の改善は見られたものの満足のいくレベルに到達しなかったためそれ以上の最適化を断念した。一方、バランスのとれたプロファイルを有するCシリーズにおいては、良好なプロファイルを保持しつつ活性を増強するための最適化を推し進め、新たに物質特許1報を出願した。Cシリーズを代表する化合物は長寿研創薬モデル動物開発室の津田らが開発したABRマウスモデルにおいて有効性が確認されており、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。

薬効評価試験において期待する効果が確認され次第、製薬企業等へのライセンスアウトを検討する予定である。

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、当研究部においてもこのタウの重合阻

害を標的とする薬剤開発を進めていた。しかし類似のメカニズムを有する先行品 LMTX (TauRx 社：活性本体はメチレンブルー) が P3 において主要項目を達成できずドロップしたため、同様の重合阻害を狙うアプローチは一旦中断することにした。

一方、アルツハイマー研究部病態モデル動物解析室の木村らはタウオリゴマーによって誘導されるシナプス毒性が抗体 X により軽減及び消去されるという興味深い知見を得たため、抗体 X と同等以上の活性を有し脳移行性に優れた低分子化合物の同定に向け、スクリーニング法の開発に着手した。

研究業績（治療薬探索研究部）

I. 論文発表

1. 原著
なし

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：新規キノリンカルボン酸誘導体及びこれを有する医薬

出願日：平成 29 年 3 月 29 日

出願番号：特願 2017-065219

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
なし

2. 国際学会発表
なし

3. 国内学会発表

Leo Tsuda, Yasutoyo Yamasaki, Young-Mi Lim

Establishment of new model system for Alzheimer's disease using Drosophila.

第 12 回日本ショウジョウバエ研究会、2016 年 9 月 11 日、東京

Leo Tsuda

Chemical genetic approaches for Alzheimer's disease using Drosophila and mouse model.

第 68 回日本細胞生物学会, 大会シンポジウム (Co-organizer), 2016 年 6 月 16 日、京都

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

創薬総合支援事業（創薬ブースター）支援テーマ、及び構造展開拠点支援テーマ

抗 GAB β 低分子薬の探索研究

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

なし

4. 財団、その他

なし

分子基盤研究部

(1) 構成員

部長

里 直行

室長

標的治療薬開発室 篠原 充

研究補助員

篠原 基子 (研究補助員)

(2) 平成 28 年度研究活動の概要

平成 28 年 9 月 1 日より里 直行が分子基盤研究部の部長として着任した。その後、平成 29 年 2 月 1 日より、標的治療薬探索室長として、米国メイヨークリニックより篠原充博士が着任した。

研究および教育の充実の為、大阪大学大学院—国立長寿医療研究センター 連携大学院 加齢医学分野の設置申請を行い、平成 29 年 4 月 1 日に開設され、里 直行が大阪大学招へい教授に、篠原充が招へい准教授にそれぞれ着任した。

高齢化社会において認知症は根本的治療薬がないことから解決が迫られている重要な課題である。その中でも、アルツハイマー病 (AD) は認知症のおおよそ半分以上を占めることから、特に重要である。AD に対する根本的治療薬は、老人斑の主要構成成分である、 $A\beta$ を標的とした治療薬の開発が進んでおり、またもう一つの主要病理で、神経原線維変化の本態である、タウに対する治療法の開発もその

途上にある。当研究部では $A\beta$ やタウを踏まえながら、先天的および後天的危険因子が AD の発症を促進する分子機序を明らかにすることにより、次世代認知症薬の標的分子を同定し、「認知症の創薬」を目指す。以下の 3 つの戦略で標的候補分子の同定を進めている。

① 糖尿病合併 AD モデルのトランスクリプトーム解析により、発現変化のある分子を複数見出している。その遺伝子を用いて *in vitro* 実験系で機能スクリーニングを行っている。さらに機能的に興味深い候補に関しては、遺伝子欠損マウスを作成している。さらに APP マウスと交配して糖尿病負荷による認知機能の変化を検討することで生体での機能解析をおこなう。

② 老人斑と神経原線維変化(NFT)を繋ぐ因子の解明するため、糖尿病合併 AD マウスとヒト化タウ・マウスとの掛け合わせを行い、NFT ができるかを評価する。この為に必要な各種マウスの導入を行った。またヒト剖検脳を網羅的に解析し、老人斑と NFT を繋ぐ因子を検索する為、必要な倫理申請を行っている。

③ 独自に開発した時間・空間的 $A\beta$ 発現マウスを用いて「 $A\beta$ に対する生体防御反応」への加齢による影響を *in vivo* で解析し、次世代 AD 治療薬の候補分子を探索するため、独自のマウスの導入を行った。

標的治療薬開発室：室長 篠原 充 治療薬開発を目指したアルツハイマー病発症機序の解明

平成 29 年 2 月 1 日より、分子基盤研究部の標的治療薬室の室長として、米国フロリダ州のメイヨークリニックより帰国、着任した。着任後、まだ 2 か月しか経っていないため、今後の研究における予定、抱負などを、これまでの研究を交えて記載したい。

私はメイヨークリニック神経科学部門の Guojun Bu 教授の研究室にてポスドク研究員として、ヒト剖検脳やマウスモデルを用いてアルツハイマー病 (AD) の発症機序の分子的解明や、AD の先天的危険因子である APOE の作用機序の解明に取り組んできた。特に、ヒト剖検脳を用いた研究では、世界的に著名な神経病理医である Dennis Dickson 教授の協力のもとに、A β を中心とした AD 病理の領域特異性に着目して、その領域特異性が生じる分子機序を、健常者、孤発性 AD 患者、家族性 AD 患者の脳検体を生化学的に解析することで論じてきた (参考文献 1-3)。また APOE については、メイヨークリニック同研究部の兼清貴久准教授と共同し、血管に沈着する A β との関係性を、やはり剖検脳を用いて検討するとともに (参考文献 4)、A β を介さない作用にも着目して、加齢に伴う認知機能変化への影響を動物モデルおよび臨床データをもとに報告してきた (参考文献 5)。

今後の当研究室の方向性としては、これら独自の解析手法や研究成果を生かし、さらに発展させるとともに、里直行部長と綿密なディスカッションを重ね、分子基盤研究部が目指す研究と有機的に連携し、危険因子にも着目しながら、(1) AD 発症機序の解明、(2) 治療標的分子の探索、(3) それらに基づく治療薬の開発を行っていきたい。またそのために、長寿医療研究センターがこれまでに運用してきたバイオリソースや臨床データ、基礎研究や創薬開発のノウハウを、センター内の研究者と共同研究という形で活用する、公的、民間の競争的資金を獲得するなど、研究実施に向けての準備を着実に進めていきたい。

参考文献

1. Shinohara M et al. **Acta Neuropathologica**, 125(4): 535-547, 2013
2. Shinohara M et al. **Neurodegenerative disease management**, 3(3): 187-189, 2013
3. Shinohara M et al. **Brain**, 137(5): 1533-1549, 2014
4. Shinohara M et al. **Acta Neuropathologica**, 132(2): 225-234, 2016
5. Shinohara M et al. **Annals of Neurology**, 79:758-774, 2016

研究業績（分子基盤研究部）

1. 論文発表

1. 原著

なし

2. 総説

なし

3. 著書、Chapters

里 直行

糖尿病による認知症促進機構とその予防—糖・脂質代謝の観点から.

実験医学増刊「糖尿病研究の“いま”と治療の“これから”」編集＝綿田裕孝

2017, Vol. 35 No. 2, 226-231

4. その他

里 直行

理想の老い方・最期の迎え方をする方法—クリエイティブ・エイジングのすすめ.

大法輪 3月号 68-72

5. 新聞・報道等

里 直行、綿田 裕孝

朝日新聞デジタル、平成 29 年 3 月 30 日 「糖尿病予防は認知症予防」

認知症の患者さんとそのまわりの方々に「くすり」と「やすらぎ」を（最終回）

里 直行、綿田 裕孝

朝日新聞デジタル、平成 29 年 2 月 9 日 「糖尿病予防は認知症予防」

忘れることへの恐れやストレスを和らげる方法—見て思い出せばいい

里 直行、綿田 裕孝

朝日新聞デジタル、平成 28 年 12 月 8 日 「糖尿病予防は認知症予防」

脳の萎縮予防へ「マイ・エブリサイズ」の提案

里 直行、綿田 裕孝

朝日新聞デジタル、平成 28 年 11 月 17 日 「糖尿病予防は認知症予防」

高齢者の糖尿病治療で重要な「予防の綱引き」

里 直行

薬事日報、平成 28 年 9 月 23 日 「認知症治療に期待される新薬開発」

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

Naoyuki Sato

Bidirectional Interactions between Diabetes and Alzheimer's disease.

The 7th BRI International Symposium 2017, Alzheimer's disease: Narrowing the gap between basic science and clinical application, March 11th, 2017, Niigata

Naoyuki Sato

Bidirectional Interactions between Diabetes and Alzheimer's disease: Exploring Therapeutic Options.

2nd Geriatric Innovation Forum, January 21th, 2017, Nagoya

里 直行

認知症の予防の最前線ー糖尿病が認知症を促進する分子メカニズムの解明.

脳心血管抗加齢研究会 2016 シンポジウム 6 「認知症における Topics (周辺情報・在宅を含めて)」 2016 年 12 月 18 日、東京

里 直行

糖尿病と認知症.

第 56 回 近畿理学療法学会大会 シンポジウム 3 「認知機能改善のアプローチー運動処方の可能性を探るー」 2016 年 11 月 27 日、和歌山

里 直行

糖尿病と認知症.

第 38 回日本臨床栄養学会総会・第 37 回日本臨床栄養協会総会 第 14 回大連合大会 ワークショップ 5 「高齢者糖尿病患者の栄養管理」 2016 年 10 月 7 日、大阪

里 直行

糖尿病と認知症－原因と結果の双方向の関係.

第 40 回日本神経心理学会学術集会 公募シンポジウム II 「認知症の食行動異常」

2016 年 9 月 16 日、熊本

2. 国際学会発表

Shinohara M, Dickson DW, Bu G.

Distinct spatiotemporal accumulation of N-truncated and full-length A β 42 in Alzheimer's disease.

The 7th BRI International Symposium, March 11th, 2017, Niigata

3. 国内学会発表

なし

4. その他、セミナー等

里 直行

脳・全身臓器連関－健康と病気 特に認知症について.

大阪大学医学部 神経解剖学講義 平成 28 年 10 月 5 日

里 直行

健康科学の基礎 「老いの科学」 細胞老化（基礎老化）

大阪大学教養学部 講義 平成 28 年 11 月 9 日

里 直行

健康科学の基礎 「老いの科学」 認知症

大阪大学教養学部 講義 平成 28 年 11 月 16 日

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

里 直行, (代表) 324 万円 (総額 364 万円)
文部科学省 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
アルツハイマー病に対する生体恒常性維持機構の解明と糖尿病によるその破綻

里 直行, (代表) 60 万円 (総額 130 万円)
日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究
糖尿病による認知症促進の鍵分子を探索する

里 直行, (分担) 5 万円
文部科学省 科学研究費 基盤研究 (C)
脳血管障害を伴うアルツイマー型認知症の臨床経過と動物モデルの構築

4. 財団、その他

里 直行, (代表) 100 万円
代謝異常治療研究基金
糖尿病による認知症促進機構の解明

里 直行, (代表) 15 万円
新潟大学脳研究所共同利用・共同研究 (プロジェクト型)
糖脂質代謝異常から紐解くアルツハイマー病の病態解析

里 直行, (代表) 15 万円
北海道大学遺伝子病制御研究所共同利用・共同研究拠点 一般共同研究
糖尿病による認知症促進機構の解明

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

病態モデル動物解析室 木村 哲也

研究員

関谷 倫子

流動研究員

竹内 真吾

榊原 泰史

呼和 哈斯

林 永美

外来研究員

上田 直也

研究生

藤崎 尚規

研究補助員

土屋 由加子

小塩 結里恵

高柳 亜希子

東 貴美

(2) 平成 28 年度研究活動の概要

本研究部は、アルツハイマー病 (AD) の中核病変であるアミロイド β 蛋白重合による老人斑とタウ蛋白重合による神経原線維変化の形成機序、さら

に、それらに基づく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 28 年度の研究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、老化に伴う細胞内輸送障害の増悪メカニズムの解明に向けた研究を進め、老化や AD の危険因子である II 型糖尿病におけるエンドサイトーシス障害の分子機構の解明を進めた。またアミロイド病理からタウ病理への進展の神経細胞生物学的基盤についても解明を加えた。

発症機序解析研究室 (室長 飯島浩一) においては、AD 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た従来の研究をさらに進めた。また老化等に関連して細胞がうける様々なストレスによる小胞体内異常蛋白の除去機構の解明を進め、それに関連してアミロイド前駆体蛋白代謝についての新知見を見出した。

病態モデル動物解析室 (室長 木村哲也) は、分子基盤究部からアルツハイマー病研究部に移動し、同研究部の他の 2 室と共同し、AD 病変の成立過程のうち、特にタウ病変に焦点を絞った研究を推進した。平成 28 年度においては、これまで進めてきたタウ蛋白生理機能の解明とタウ凝集体形成の生理的背景の研究をさらに発展させ、新たな認知症治療戦略を策定し、これに基づく創薬の可能性を検討した。

病因遺伝子研究室：木村 展之，竹内 真吾，土屋 由加子
老化に伴う細胞内輸送障害の増悪化、およびアルツハイマー病態の
進行メカニズム解明に向けた研究

1) 老化に伴う細胞内輸送障害の増悪化メカニズム解明に向けた研究

昨年度までの研究成果により、エンドサイトーシスと呼ばれる細胞内輸送系の障害は A β 病理の形成と非常に密接な関係があり、II 型糖尿病というアルツハイマー病発症の環境性リスク因子が老化に伴うエンドサイトーシス障害を増悪化することが明らかとなった。このことから、II 型糖尿病によるエンドサイトーシス障害の増悪化メカニズムを解明することができれば、老化に伴う A β 病理の進行を食い止める新しい治療法の開発につながる可能性が期待できる。

そこで、II 型糖尿病を自然発症したカニクイザル (DM サル) の脳組織を用いて生化学検索を行ったところ、DM サルの脳内ではオートファゴソームマーカーである p62 や LC3II の著しい蓄積に代表されるライソゾームの代謝機能低下を示唆する変化とともに、Akt や GSK3 β 、mTOR といったインスリンシグナルに関与する因子のリン酸化が顕著に亢進していることが明らかとなった。インスリン刺激によって活性化する PI3K はエンドソームの成熟に影響を及ぼし、オートファジーやライソゾームの代謝機能にも影響を及ぼすことが知られている。そこで、インスリンシグナル系の過剰

な亢進がエンドサイトーシス障害増悪化の原因ではないかと仮説を立て、神経系セルラインやラット初代培養神経細胞に慢性的にインスリン刺激を与えたところ、残念ながら変化は確認されなかった。

一方、10%スクロース水の 7 か月間自然給水により、軽度な肥満を誘導した老齢 (1 歳 6 か月) マウスの脳組織を検索したところ、Akt や GSK3 β のリン酸化に変化は見られないにもかかわらず、p62 や LCII3 の明らかな蓄積が確認された。そこで、あらかじめエンドサイトーシス障害の誘発処理をした神経系培養細胞にインスリン刺激を加えたところ、Akt や GSK3 β のリン酸化が対照群に比べて長期間持続することが明らかとなった。また、若齢から老齢まで様々な年齢のカニクイザル脳組織を用いて検索を行ったところ、Akt や GSK3 β は老化に伴いリン酸化が亢進しており、エンドサイトーシス障害とよく相関することが明らかとなった。

これらの結果から、II 型糖尿病によるエンドサイトーシス障害の増悪化にはライソゾームの代謝機能低下が原因である可能性が示唆され、老化に伴う脳内インスリンシグナルの亢進もまたエンドサイトーシス障害によって引き起こされる病態である可能

性が示唆された。

2) アルツハイマー病態の進行メカニズム解明に向けた研究

アルツハイマー病患者の脳内では A β 病理について Tau 病理が出現するが、両者の関係性については諸説あり、いまだに正確な病態進行（移行）メカニズムは明らかになっていない。

我々はこれまでの研究成果により、老化に伴い Gallyas 染色陽性 Tau 病変が確認されるカニクイザルの脳組織では、病変形成に先立って Tau の蛋白量上昇が確認されることを明らかにしている。そこで、性成熟を経た若齢から老齢までのカニクイザルの脳組織を用いて Tau の遺伝子発現量を検索したところ、Tau の遺伝子発現は年齢に寄らずほぼ一定であることが明らかとなった。このことから、老齢カニクイザルの脳組織における Tau の蛋白量上昇は、代謝機能の低下に起因する蓄積であることが示唆された。

過剰発現系を用いた研究報告では、ライソゾームの代謝機能低下（あるいはオートファジーの低下）が Tau 蓄積の原因であるとされている。そこで、

レチノイン酸処理によって神経分化誘導を行った SH-SY5Y 細胞やラット初代培養神経細胞を用いて、プロテアソームやライソゾームの代謝機能阻害剤をそれぞれ処理したところ、短期間（24 時間以内）の高濃度処理では全く変化が見られず、低濃度の阻害剤を長期間（72 時間）処理しても微弱な変化にとどまることが明らかとなった。これらの結果から、老化に伴う内因性 Tau の蓄積は、単純な蛋白代謝機能の低下に起因するものではなく、何らかのプラスアルファ（例：リン酸化などの修飾）を伴って初めて生じる可能性が高いことが明らかとなった。

一方、DM サルや高スクロース水投与マウスの脳内では Tau のリン酸化が著しく亢進していることが明らかとなった。A β 病理と異なり、DM サルの脳組織では明らかな Tau 病理の形成促進を示唆する病理組織学変化は確認されなかった。このことから、Tau のリン酸化は老化に伴う脳神経系の代償性変化（あるいは、老化への適応的変化）である可能性も考えられ、今後さらに詳しい検討を行う予定である。

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機序を遺伝子ネットワークから読み解く

老年性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病 (AD) に対する有効な治療法は確立されておらず、患者数の増加は深刻な社会・経済問題を引き起こす。当研究室では、AD の発症機序を解明し、新たな AD 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研究を進めている。

加齢に伴い健康な人の脳にも、 β 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 患者脳では、大量に蓄積した $A\beta$ が慢性的なストレス源となり、神経細胞死を惹起することで AD 発症に至ると考えられている。従って、 $A\beta$ が産生される過程を明らかにすることは、AD 発症の開始点の理解、さらには根本的な予防法開発に繋がる可能性がある。 $A\beta$ はアミロイド前駆体タンパク質 (APP) が神経細胞の中で β 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 α セクレターゼ、 η 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切断されるが、APP がどの酵素で切断を受けるかの決定がどのようになされるかは不明である。当研究室では、分泌経路の入り口である小胞体で、効率的に異常タンパク質を分解除去する方法を探索してきたが (1)、その研究を通し APP 切断の運命決定が、小胞体で既になされている可能性を見いだした (論文投稿準備中)。

一方で、AD 症状の進行を止めるには、現在進行中の神経細胞死を抑制する必要がある。本年度も、タウタンパク質蓄積の分子メカニズムに関する共同研究を進め (2)、さらに化合物スクリーンに向けた準備を進めた。

また国際共同研究として、AD 型神経細胞死への感受性に関わる遺伝子ネットワークの探索を行った。具体的には、AD 患者脳より構築した遺伝子共発現ネットワークに、ショウジョウバエ、マウス $A\beta$ モデルを用いた遺伝子発現データを重ね、候補遺伝子ネットワークを絞り込んだ。さらにショウジョウバエによる実験的検証を進め、AD 型神経変性への感受性に関わる候補遺伝子ネットワークを同定した (論文投稿中)。今後はさらにマウスモデルによる解析を進め、AD 型神経細胞死への感受性の分子基盤を明らかにし、新たな AD 危険遺伝子群の同定と症状の進行に介入する創薬標的の同定に繋げたい。

参考文献

1. Sekiya M. et al. *Developmental Cell*, (in press)
2. Ando K. et al. *BBRC*, 478(2): 929-34, 2016

病態モデル解析研究室：木村 哲也、呼和 哈斯(フホ ハス)
孤発性タウオリゴマー形成の機序解明とモデル動物の開発に関する研究

本研究室は2016年4月よりアルツハイマー病研究部に移動した。この配置転換を機会に、本研究では、これまでに行ってきた「タウの生理的役割の解明研究」、「タウ凝集体形成の生理的背景の研究」の成果に基づいた新たな認知症治療戦略を策定し、これに基づいた創薬の可能性を検討することを目的とした。

1. 主な研究成果

Nelson et al.(2009)が示したAD患者も含む人高齢者におけるアミロイド病理とタウ病理の相関マップは、両者の間には非線形な相関があり、両者の関係は病理の進行とともに変化することを示している。このような関係を説明するモデルとしては線形なアミロイド仮説では不十分であり、これを補う非線形モデルを考案した。

モデルは、ベータアミロイドの作用の結果起こるシナプス抑圧とタウオリゴマー産生を仮定し、形成されたタウオリゴマーがさらにシナプス抑制を起こすものと仮定することで、アミロイドによりトリガーされるシナプス病理がタウによって重篤化することを予想できる。

これまでのベータアミロイドの研究はベータアミロイドは何らかの方法で NMDA 誘導型シナプス抑圧 (NMDA-LTD) を誘導すること、また

先に行った「タウの生理的役割の解明研究」によって NMDA-LTD の誘導は細胞内タウが必須の役割を果たしていること (Kimura et al 2015, Suzuki et al 印刷中)、さらに、「タウ凝集体形成の生理的背景の研究」では高齢脳における NMDA-LTD の誘導はタウオリゴマー形成を誘導すること (Kimura et al. 投稿中) などが示されている。これらに加え、形成されたタウオリゴマーが何らかの方法で NMDA-LTD 経路を刺激することを示すことで、モデルの妥当性が検証される。

ここで想定されるタウオリゴマー蓄積部位(作用部位)は、細胞質内、autophagy-lysosome 経路、細胞外液の3つある。今回は細胞外液中にタウオリゴマーが蓄積し、作用した場合を想定し、この可能性を検証した。結果的には、リコンビナントタウより作成したリン酸化タウオリゴマーは加齢脳で NMDA-LTD 経路を介在したグルタミン酸受容体取り込みを誘導している可能性が示唆された。さらに、それを可能とする機能タンパク質 X とタウオリゴマーとの相互作用を免疫沈降法により確認した。これらにより細胞外タウオリゴマーはタンパク質 X を介して NMDA-LTD 経路を刺激することで、シナプスの抑圧を誘導し、さらなるオリゴマー形成を細胞

内に誘導しうることが示唆された。

本研究結果は上述した非線形モデルの妥当性を指示しており、認知障害と関連したシナプス障害重篤化メカニズムの一旦を明らかにしつつある。さらには、このメカニズムの鍵となるタンパク質 X を同定したことで、「タンパク質 X とタウオリゴマーの相互作用を抑制することによるシナプス障害治療」という新しい創薬の可能性を示すことに成功した。

2. その他

➤ 帝人ファーマ（株）・大阪市立大学との共同研究を行い、AD 患者由来のタウオリゴマーが、リコンビナントタウオリゴマーと同様なシナプス障害を誘導することを明らかにした。さらに、上述したメカニズムに基づいたスクリーニングシステムを開発し、シナプス障害を抑制するタウ抗体のスクリーニングを行い、有効なタウ抗体を同定することに成功した。

➤ 大阪市立大学との共同研究として、osaka mutation APP ノックインマウスの解析を行い、そのシナプス生理学的特徴を明らかにした（Umeda et al 投稿中）。

➤ 理化学研究所脳科学研究センター吉川チームと共同で行ってきた統合失調マウスモデルの解析結果をまとめ、論文化した（Maekawa et al 投稿中）。

研究業績（アルツハイマー病研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Uchihara T, Endo K, Kondo H, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Adachi E, Kimura N.

Tau pathology in aged cynomolgus monkeys is progressive supranuclear palsy/corticobasal degeneration-but not Alzheimer disease-like-Ultrastructural mapping of tau by EDX.

Acta Neuropathol Commun, 4(1): 118, 2016

Ando, K., Oka, M., Ohtake, M., Hayashishita, M., Shimizu, S., Hisanaga, S. & Iijima, KM.

Tau phosphorylation at Alzheimer's disease-related Ser356 contributes to tau stabilization when PAR-1/MARK activity is elevated.

BBRC, 478(2): 929-34, 2016

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

Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance.

J Neurochem, 137(4): 647-658, 2016

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

TDP-43 binds and transports G-quadruplex-containing mRNAs into neurites for local translation.

Genes Cells, 21 (5): 466–481, 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 β -Amyloid Precursor Protein Metabolism.

Am J Pathol, 186(7): 1952-1966, 2016

2. 総説

Kimura N.

Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological

evidence in animal models.

Int J Mol Sci, 17(4): 503, 2016

関谷倫子, 飯島浩一

統合生物学的手法を用いて遺伝子ネットワークの変化からアルツハイマー病発症機序に迫る.

Dementia Japan, 30(2): 246-256, 2016

柳澤勝彦

検査：血液～アルツハイマー病と新オレンジプラン

Clinical Neuroscience, 34(9): 1017-1019, 2016

佐治直樹、島田裕之、櫻井孝、武田章敬、柳澤勝彦、鈴木啓介、伊藤健吾、鳥羽研二

特集 老化研究：最近の進歩と展望 日本における認知症克服の取り組み

Medical Science Digest, 42 (14): 607-673, 2016

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

柳澤勝彦

週刊日本医事新報, 2017年1月7日号「アルツハイマー病の始まりはいつか？」
～新春随筆 炉辺閑話 2017

5. 新聞・報道等

柳澤勝彦

NHK ラジオ第2放送 文化講演会, 2016年8月21日, 「認知症最新研究～治療法と予防戦略」

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：新規キノリンカルボン酸誘導体及びこれを有する医薬

出願日：平成29年3月29日

出願番号：特願 2017-065219

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

柳澤勝彦

アミロイド β 蛋白重合開始の分子機構～神経糖鎖の病的意義

第 57 回日本生化学会 中国・四国支部例会 シンポジウム, 2016 年 5 月 27 日, 南国市

柳澤勝彦

アルツハイマー病先制治療標的としてのアミロイド

第 58 回日本老年医学会学術集会, Aging Science Forum, 2016 年 6 月 8 日, 金沢市

2. 国際学会発表

(ポスター)

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

Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency:

Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Alters APP Metabolism.

AD/PD2017, April 1, Vienna

Sekiya, M. & Iijima, K.M.

ENHANCED ER PROTEIN QUALITY CONTROL SELECTIVELY TARGETS APP SUBJECTED TO ETA-SITE PROCESSING PATHWAYS AND REDUCES AMYLOID-ETA AND AMYLOID-BETA.

AD/PD2017, March 31, Vienna

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

Retromer and Rab2-dependent trafficking are involved in PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance.

Neuroscience 2016, 14 November, San Diego, USA

(一般口演)

Ando, K., Maruko-Otake, A., Hayashishita, M., Oka, M., Ohtake, Y., Sekiya, M., Saito, T., Hisanaga, S.I. & Iijima, K.M.

Sustained activation of CaMKII caused by depletion of mitochondria from the

axons enhances tau toxicity.

Neuroscience 2016, 13 November, San Diego, USA

Oka, M., Suzuki, E., Hisanaga, S.I., Iijima, K.M. & Ando, K.

Reduction in ATP levels in the axon during aging and the role of mitochondrial distribution.

Neuroscience 2016, 13 November, San Diego, USA

3. 国内学会発表

(口頭)

木村展之, 上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦.

Presenilin-1 の細胞内局在調節 : Retromer と ERAD による共役機構.

第 59 回日本神経化学会, 2016 年 9 月 10 日, 福岡市

林下幹輝, 斎藤太郎, 久永眞市, 飯島浩一, 安藤香奈絵

Ribosomal protein S6 kinase はアルツハイマー病関連 Ser262 サイトのリン酸化を介してタウタンパク質を安定化し毒性を悪化させる.

第 59 回日本神経化学会, 2016 年 9 月 8 日, 福岡市

岡未来子, 鈴木えみ子, 久永眞市, 飯島浩一, 安藤香奈絵

軸索での加齢依存的な ATP 量減少とミトコンドリア分布の関係.

第 59 回日本神経化学会, 2016 年 9 月 10 日, 福岡市

木村展之, 岡林佐知, 小野文子.

アストログリア細胞における老年性エンドサイトーシス障害と A β 病理.

第 39 回日本基礎老化学会, 2016 年 5 月 28 日, 伊勢原市

Leo Tsuda, Yasutoyo Yamasaki, Young-Mi Lim

Establishment of new model system for Alzheimer's disease using Drosophila.

第 12 回日本ショウジョウバエ研究会、2016 年 9 月 11 日、東京

(ポスター&ショートトーク)

Takeuchi S, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Kimura N.

Type II diabetes mellitus accelerates age-dependent Abeta pathology in cynomolgus monkey brains.

第 9 回 NAGOYA グローバルリトリート, 2017 年 2 月 10 日, 知多郡東浦町

(ポスター)

木村展之, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康弘.

II型糖尿病発症カニクイザル脳組織を用いた生化学的検索.

第35回日本認知症学会学術集会, 2016年12月2日, 東京

石黒亮, 野間崇志, 木村展之, 昆隆英, 石浜明.

mRNA グアニン四重鎖の酸化は TDP-43 による特異的結合を低下させる.

第39回日本分子生物学会, 2016年12月1日, 横浜市

野間崇志, 山本遼介, 下理恵子, 木村展之, 石黒亮, 昆隆英.

mRNA グアニン四重鎖との分子間相互作用に影響する TDP-43 ALS 変異の同定.

第39回日本分子生物学会, 2016年12月1日, 横浜市

藤崎尚規, 榊原泰史, 関谷倫子, 飯島浩一

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

第39回日本分子生物学会, 2016年11月30日, 横浜市

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

Dynein dysfunction causes endosomal accumulation of APP via alteration in retromer trafficking.

第89回日本生化学会, 2016年9月25日, 仙台市

榊原泰史, 藤崎尚規, 関谷倫子, 飯島浩一

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

第39回日本神経科学大会, 2016年7月20日, 横浜市

4. その他、セミナー等

柳澤勝彦

認知症最新研究～治療と予防戦略.

学士会講演会, 2016年4月8日, 東京

柳澤勝彦

わかるアルツハイマー病最前線～血液で発症兆候がわかるのか？

第 57 回日本神経学会学術大会, 生涯教育コース, 2016 年 5 月 18 日, 神戸市

柳澤勝彦

アルツハイマー病研究、最近の話題.

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 職員研修, 2016 年 6 月 17 日, 東京

柳澤勝彦

アルツハイマー病治療薬開発の展望.

ENGAGE(221AD301) and EMERGE(221AD302) Investigators Meeting, 2016 年 10 月 29 日, 浦安市

柳澤勝彦

近未来の診断・治療戦略はこれだ.

第 56 回日本核医学会学術総会・第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会 市民公開講座, 2016 年 11 月 5 日, 名古屋市

柳澤勝彦

認知症の正しい理解と共生可能な地域づくりを目指して.

大府市政策課題研修, 2017 年 2 月 20 日, 大府市

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

木村展之, (分担) 200 万円

創薬基盤推進研究事業

創薬に資する高度実験動物霊長類の作製と疾患モデルの構築・解析

柳澤勝彦, (分担) 57 万円

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業

適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究 (認知症コホート研究に関する国際連携の構築)

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

飯島浩一（代表）（総額 481 万円）
科学研究費助成事業 基盤研究（C）、
加齢依存的神経変性におけるアストロサイトとオリゴデンドロサイトでの自然免疫の役割.

木村哲也,（分担）20 万円
科学研究費助成事業 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

木村展之,（代表）2,000 ドル
公益財団法人豊秋奨学会 海外渡航旅費助成

飯島浩一,（代表）1,345 万円（総額 4,528 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 万円（総額 230 万円）
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.

創薬モデル動物開発室

(1) 構成員

室長 津田 玲生

研究開発研究員

林 永美

研究技術員

山崎 泰豊

研究補助員・事務補助員

東 貴美

市原 沙織

米野瑠璃子

(2) 平成 28 年度研究活動の概要

本研究室は平成 28 年 10 月に設置され、アルツハイマー病 (AD) の発症メカニズム解明および治療薬の開発を目指して研究を行ってきた。本年度は以下の結果が得られた。

① 新規マウスモデルを用いた AD 治療薬の開発

これまで当研究室ではマウス内耳有毛細胞に AD の発症原因因子である A β を発現させた新規マウスモデルの確立に成功している (Omata et al., 2016)。この新規マウスモデルでは、生後 4 ヶ月から超高音域刺激 (> 32 kHz) に対する聴力の低下が観察されている。AD 治療薬候補の投与により、この聴力低下が抑制されることが期待される。本年度は治療薬探索研究部との共同研究を行い、in vitro での A β 凝集性を抑制する薬剤について、生後 2 ヶ月齢から新規マウスモデルに経口投与して聴力変化を観察した。その

結果、候補薬剤の中で有意に新規マウスモデルにおける聴力低下を抑制するものが見いだされた。A β の蛋白質量を ELISA 法により調べた結果、聴力低下を抑制する薬剤は A β の量を低下させる傾向にあることを明らかにした。

② AD の発症における神経変性誘導のメカニズム解析

AD では最終的に脳神経系が変性することが観察されているが、A β 42 の N 末端が修飾された pGlu 化 A β 42 (pGluA β 42) が関与している可能性が示唆されている。そこで、pGluA β 42 による神経変性誘導のメカニズムを明らかにする目的でショウジョウバエ複眼に A β 42 あるいは pGluA β 42 を発現させて経時的に観察した。その結果、pGluA β 42 特異的に進行性の神経変性が誘導されることが確認された。遺伝学的な解析から、この神経変性には小胞体ストレスを介した Caspase 依存的なアポトーシスが関わっていることを突き止めた。AD の発症における神経変性で重要な役割が予想されている Tau との相互作用を調べた結果、pGluA β 42 と Tau は相乗効果を示し、JNK シグナル依存的なシグナルの活性化に寄与していることが解ってきた (Lim et al., 投稿中)。今後は AD の発症における pGlu 化 A β の産生メカニズムを明らかにすることにより、AD 重篤化を理解していきたい。

研究業績（創薬モデル動物開発室）

I. 論文発表

1. 原著

Sofola-Adesakin O, Khericha M, Snoeren I, Tsuda L, Partridge L.
pGluA β increases accumulation of A β in vivo and exacerbates its toxicity.
Acta Neuropathologica Communications, 4: 109, 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：津田玲生、林 永美

発明の名称：ベクターの開発

出願年月日：国内出願 平成 23 年 4 月 7 日

特許登録日：平成 28 年 12 月 9 日

特許番号：特許第 6055123 号（国内）

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

なし

2. 国際学会発表

Leo Tsuda

Establishment of new Alzheimer's disease mouse model using auditory hair cells.
The 13th International Congerence on Alzheimer's & Parkinson's Diseases,
Vienna, March 29, 2017.

Young-Mi Lim, Yasutoyo Yamasaki, Leo Tsuda.

A β _{E3-42} expression in *Drosophila* leads to Caspase-dependent and endoplasmic retivulum stress-related progressive neurodegeneration.

The 13th International Congerence on Alzheimer's & Parkinson's Diseases,
Vienna, March 31, 2017.

3. 国内学会発表

Leo Tsuda, Yasutoyo Yamasaki, Young-Mi Lim

Ubiquitin-modifications of Charlatan, a *Drosophila* NRSF/REST, is required for the inversible regulation of neuron specific genes expression.

第 39 回日本分子生物学会年会、12 月 1 日、横浜

津田玲生

アルツハイマー病の発症に伴った神経変性の定量的解析モデル作成.

第 35 回日本認知症学会学術集会、12 月 1 日、東京

Young-Mi Lim, Leo Tsuda

Ubiquitin-modifications of Charlatan, a *Drosophila* NRSF/REST, is required for the inversible regulation of neuron specific genes expression.

第 9 回 NAGOYA グローバルリトリート、2 月 10 日、知多郡東浦町

Yasutoyo Yamasaki, Young-Mi Lim, Leo Tsuda

A β _{pE3-42} leads to progressive neurodegeneration through ER-stress and Caspase dependent in *Drosophila*.

第 9 回 NAGOYA グローバルリトリート、2 月 10 日、知多郡東浦町

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

なし

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

津田玲生（代表）160万円（総額 180万円）

科学研究費補助金 基盤研究(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

先進医療データ管理室

(1) 構成員

室長 武田 章敬

(2) 平成 28 年度研究活動の概要

① 認知症の救急医療の課題解決に向けた研究

② 認知症高齢者の在宅継続に資する要素の登録制度確立のための研究

A. 研究目的

① 一般病院の医療従事者に対する認知症ケア研修をより効果的・効率的に行うための研修プログラムの開発を行い、その効果を検証する。

② 病期に応じて出現するケアニーズとそれに対する認知症ケアの登録制度の確立を目指す。

B. 研究方法

① これまでの我々が行ってきた研究から得られた知見を踏まえ、現行の「一般病院勤務の医療従事者に対する認知症対応力向上研修」テキストの改善案につき、医師、看護師、研究者等と検討を行い、認知症の人と家族の会を対象としたアンケート調査および聞き取り調査で得られた体験等を組み入れた教材案を作成した。作成した教材案を一般病院勤務の医師や管理者が参加する研修において試行的に使用した。

② 認知症介護研究・研修東京センターが平成 27 年度に実施した「認知症介護指導者による認知症の人の状態と

ケアの登録」の Feasibility study のデータを解析し、どのような状態（認知機能、日常生活活動、行動・心理症状）の人にどのようなケアが提供されているかにつき検討を行った。

C. 研究結果

① 新たな教材案を使った研修の受講者から「この教材を是非使用したい」「認知症の人の置かれている深刻な状況を改めて認識した」「医療者への苦言編。苦いですが勉強になりました」「家族の声、良かった」等、概ね良好な評価が得られた。

② 現場で行われている多くの認知症ケアは認知機能障害や日常生活の障害が軽度から中等度の人に対して行われており、これらの障害が高度の人に対する認知症ケアが確立・実践されていないこと、認知症の行動・心理症状に関するケアは比較的普及し、実践されていることが示された。

D. 考察

① 「一般病院勤務の医療従事者に対する認知症対応力向上研修」の改善を目的として、より効果的なプログラム・教材の開発を行っていく必要がある。

② 今後の課題として、認知機能や日常生活の高度の障害を有する人に対する認知症ケアの開発と有効性の検証が必要と考えられ、また、行動・心理症状に対して現在広く行われているケアの有効性を検証する必要性が示唆された。

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：

身体救急疾患を来たした認知症の人の支援体制を整備するために。
老年精神医学雑誌，28（2）：189-195，2017.

3. 著書、Chapters

武田章敬：アルツハイマー型認知症．認知症ケアガイドブック．
公益社団法人日本看護協会編，照林社，p13-15，2016.

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

武田章敬

認知症の実際 暮らしのなかで考える認知症 あなたとご家族のための、介護・生活が求めるもの 主に食をテーマに。

ハート・リングフォーラム認知症の新・常識 2016 in 愛知「口から考える、認知症」あなたとご家族のための、介護・生活・予防の知恵，6月5日，名古屋。

武田章敬

認知症サポート医と認知症初期集中支援チーム.

認知症サミット in Mie, 10月15日, 四日市.

武田章敬

認知症施策の方向性.

第56回日本核医学会学術総会, 11月3日, 名古屋.

武田章敬

認知症初期集中支援チームの概要.

第34回日本神経治療学会総会, 11月5日, 米子.

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

第3章-1 制度・連携の知識 講義編, 演習編.

平成28年度認知症サポート医養成研修会(第2回), 8月27日, 名古屋.

武田章敬

第3章-2 制度・連携の知識 講義編.

平成28年度認知症サポート医養成研修会(第2回), 8月28日, 名古屋.

武田章敬

第2章 認知症診療について.

平成28年度第1回認知症サポート医フォローアップ研修, 9月24日, 名古屋.

武田章敬

認知症に対する基本的な知識と対応.

平成28年度三区(北区・東区・守山区)合同学術講演会, 10月1日, 名古屋.

武田章敬

認知症初期集中支援チーム-支援の進め方- 認知症と身体アセスメント.
平成 28 年度認知症初期集中支援チーム員研修会 (6 回), 12 月 17 日, 東京.

武田章敬

認知症の介護.

名古屋大学医学部講義, 1 月 11 日, 名古屋.

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) 160 万円

長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業.

適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究.

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

なし

4. 財団、その他

なし