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

2017 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23

３．分子基盤研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29

４．アルツハイマー病研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

５．創薬モデル動物開発室・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54

６．先進医療データ管理室・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58

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　小縣　綾
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、山田　貴史
　　山脇　望美
外来研究員
　　高橋　竜一、古山　浩子
　　宮地　俊、　井上　進
　　関　千江
客員研究員
　　外山　宏、　河津　省司
　　前野　信久、木村　裕一
　　石井　英樹、簇野　健太郎
　　山口　博司、夏目　敦至
　　古川　高子、山田　雅之
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、石川　晶子
　　梶野　直也、清水　将太
　　谷山　邦子、宇治　正治
　　井狩　彌彦、平工　直也
　　中村　善行
研究補助員・事務補助員
　　荒井　洋子、山内　実幸
　　城山　みち子、小栗　真由美
　　澤戸　稚保美、菅沼　ゆかり
　　来村　千春、篠田　恭子
　　中島　和敬

（2）平成 29 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指している。

人事関係は、分子探索子開発室の流動研究員として小縣　綾が 4 月 1 日付で着任した。

研究活動として特筆すべきは、中村室長、加藤室長を中心に進めてきた脳内アミロイドの沈着を予測する血液バイオマーカーの研究論文が、アルツハイマー病の診断を革新する画期的な成果として“Nature”に採択され、平成 30 年 2 月 8 日に掲載されたことである。“Nature”への論文掲載は研究部として初の快挙であり、以後内外から多くの問合せが続いている。

前年から継続中の PET、MEG、MRI を駆使した認知症に関連する３つの臨床研究はそれぞれ確実に進捗した。また、脳内炎症イメージング研究に向けて新規薬剤の開発とその前臨床評価が進行中である。ホットラボでは治験薬 GMP 下で PET 薬剤の製造が実施され、多くの PET 治験を受託している。

分子探索子開発室：
小縣綾、池沼宏、古山浩子、山田貴史、鈴木正昭、木村泰之
認知症の創薬を目指した PET イメージングの応用

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、ヒトにおける 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 29 年度は、①認知症の病態に深く関わるミクログリアの PET イメージングバイオマーカーの開発と、②当センターにおいてリン酸化タウ凝集阻害作用が見出された薬剤であるイソプロテレノールについて、ヒトにおける脳移行性を評価するマイクロドーズ試験に向けた前臨床評価を中心に研究を行った。

① 活性化ミクログリアの PET イメージングリガンドとして、複数の施設で臨床利用され、一定の有用性が確立している[^{11}C]DPA713 について、当センターにおける合成手順を確立し、臨床使用に向けた、製造過程のバリデーション試験を完了した。また、健常ラットにおける脳内・血中動態評価を行い、既知の脳内・血中動態と一致する結果を得た。来年度の臨床研究開始を目標に、短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の審査を受け、承認された。

さらに、ミクログリアに特異的に発現する分子を標的とした新たなイメージングバイオマーカー候補として、標的分子とリード化合物を選定し、^{11}C 標識化した新規 PET リガンド[^{11}C]NCGG401 の合成に成功した。[^{11}C]NCGG401 の有効性について、小動物 PET 等を用いた評価を開始した。

② [^{11}C]イソプロテレノールの合成は、ノルエピネフリンと[2-^{11}C]アセトンの還元的アルキル化反応によって行い、最適化を進めることで、^{11}C 標識 PET 製剤として最大収量 2 GBq、比放射能 200 GBq/μmol を達成した。健常ラットにおいて、経静脈投与された[^{11}C]イソプロテレノールは、血漿中で速やかに代謝および洗い出しされ、投与 10 分後にはほぼ消失していた。また、脳内の放射能は SUV 0.6 程度の早いピークと洗い出しを認め、[^{11}C]イソプロテレノールもしくは放射性代謝物の脳移行を示唆した。脳内放射能の未変化体率は、分析条件の最適化を行い、明らかにしていく予定である。また、PET マイクロドーズ試験の安全性評価として、経静脈投与時のマウス生体内放射能分布を評価し、ヒトにおける被曝線量の推定を行なった。ヒトに[^{11}C]イソプロテレノール注射液を 370 MBq 投与した場合、実効線量は成人男性で 2.2 mSv、成人女性で 2.8 mSv と推定され、一般的な ^{11}C 標識 PET 薬剤と同程度の被曝と考えられた。

分子画像開発室：加藤隆司、木澤　剛、岡田佑介、深谷直彦

THK-5351 PET の加齢性変化の検討と J-ADNI データ解析

(1)アミロイド集積陰性の認知機能正常者におけるTHK-5351集積の加齢性変化の検討　【目的】タウPETイメージングのために、THK-5351を導入して臨床研究を進めてきた。その後、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。アミロイドPET集積陰性の認知機能正常者の大脳の新皮質では、神経原線維変化が生じるとは考えにくく、THK-5351の集積は、MAO-Bを反映する可能性がある。本研究の目的は、アミロイドPET集積陰性の認知機能正常高齢者で、年齢依存性に変化するTHK-5351集積があるか検討することであった。【方法】被検者は、認知機能正常の高齢者（平均年齢70.1±4.2 (62-79)歳, CDR 0）で、PiBアミロイドPETが視覚読影で陰性だった31名である。小脳の参照領域比のTHK-5351のSUVR (standard uptake value ratio)画像をSPM8で、SUVR関心領域値をSPSS19で統計解析した。【結果及び考察】SPMによる回帰分析で、年齢と正の統計学的に有意な関係性が認められたのは、楔前部、後部帯状回、下および中側頭回だった(p<0.001, FWEc-corr p<0.05)。脳アトラスを用いたTHK-5351SUVR関心領域値では、脳の広い範囲で相関性が認められたが、特に後部帯状回(p<0.001, r>0.564)、中側頭回、下側頭回(p<0.003, r>0.520)、角回(p<0.005, r>0.489)、楔前部(p<0.007, r>0.475)で、強い相関が認められた。他方、海馬や海馬傍回では有意な相関は、検出されなかった。また、認知機能スコア(MMSE, ADAS, WMS-R logical memory I/II)との間には、有意な相関が認められなかった。

アミロイド集積の無い認知機能正常高齢者において、年齢依存的なTHK-5351の集積が、海馬・海馬傍回を除く広範囲の大脳皮質で認められ、MAO-Bの変化を反映したものである可能性がある。しかし、方法論的な限界もあり、今後のさらなる検討が必要である。

(2)J-ADNIデータによるMCIからADへの進展予測の検討【目的】Japanese Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)のデータセットを用い、軽度認知機能障害（MCI）からアルツハイマー型認知症(AD)への移行において、structural MRI(sMRI), 18F-FDG PET (FDG-PET), PiB PETの単独、および組み合わせた場合の予測能を比較、評価した。【結果及び考察】FDG-PET視覚的読影とPiB PET、もしくはsMRIの組み合わせが、予測能の向上に有用であることが示された。PiB PETとsMRIの組み合わせは成績向上に寄与せず、この差異の原因は明らかではないが、おそらくはそれぞれのバイオマーカーが異なる病態生理を反映しているためと考えられた。

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神経変性疾患の鑑別診断に関する研究

特発性正常圧水頭症の臨床症状や手術効果に対する、アルツハイマー病理の影響を解明するために、シャント手術を行った 16 症例に対してアミロイド PET（^{11}C-PiB PET）、タウ PET（^{18}F-THK PET）、実施した。アミロイドの集積は 6 例（37.5%）において、THK の集積は全例において認められた。THK の集積は軽度な例は側頭葉内側ら下面のみ、病状の進行に応じて大脳外側面では側頭葉外側面、側頭連合野から頭頂葉へ、大脳内側面では、前部帯状回、中部帯状回、後部帯状回、楔前部へ集積が拡大伸展していった。頭頂葉および楔前部の集積度と認知機能（アルツハイマー病評価スケール、成人知能スケール）との間で有意な相関が認められた。

THK はタウの集積のみならず Astroglosis も合わせた変化を表しているとされる。本研究の結果から、^{18}F-THK PET の集積度は、タウの集積だけを評価するものではないが、認知障害に関する病状の進行を視覚化していることが示唆された。

続いて、特発性正常圧水頭症におけるサルコペニアの合併および臨床像への影響を解明するために、特発性正常圧水頭症診療ガイドラインによる Probable iNPH123 症例に対して、サルコペニアの評価に用いられる Skeletal Muscular Index （SMI）を、Dual Energy X-ray Absorptiometry （DXA）を用いて測定算出し、さらに握力、歩行速度を測定し、アジア人におけるサルコペニアの診断基準に該当する症例数を算出した。また、シャント手術を実施した 50 症例において、SMI とシャント効果（modified Rankin Scale の改善度）との関連性を検討した。

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%であった。また、SMI とシャント効果との間に有意な相関（$p<0.05$）が認められた。

iNPH にサルコペニアを合併する頻度は、一般高齢者の約 3 倍、アルツハイマー病患者の約 2 倍であり、極めて高率であった。また、シャント効果に影響を与える可能性が示唆された。これは、iNPH のシャント時期、機能回復への治療方針を考える上で、示唆に富む結果と考えられた。

学会発表

1. Radionuclide imaging for the diagnosis of iNPH, Hydrocephalus 2017, Luncheon seminar, 2017/9/25, Kobe
2. Sarcopenia in idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2017, 2017/9/25, Kobe

脳機能診断研究室：中村昭範、MULNIAD study group

脳内アミロイド病変を捉える高精度血液バイオマーカーの開発

【緒言】Alzheimer病(AD)の早期の病理学的変化であるAmyloid β (Aβ) の脳内蓄積を、簡便に、かつ低侵襲・低コストで捉えることができる血液バイオマーカーの開発は、世界中の研究者が切望する重要課題である。長寿医療研究センター(NCGG)の研究チームは、島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同でこのテーマに取り組み、高精度血液バイオマーカーの開発に成功し、その成果がNature誌に掲載された(Nakamura et al., 2018)。

【方法】研究はオーストラリアのcohort studyのAIBLと共同で行われた。対象は60-90歳の認知機能正常高齢者(CN), MCI, ADで、探索データセットとしてNCGG (n=121)、検証データセットとしてAIBL (n=252)のサンプルを解析に用いた。対象者は、Aβ-PET画像のblind解析によってAβ陽性/Aβ陰性に分類した。血漿のAβ関連ペプチドは、免疫沈降と質量分析を組み合わせたIP-MS法によって測定し、それらの比($APP_{669-711}/Aβ_{1-42}$, $Aβ_{1-40}/Aβ_{1-42}$)と、その比を更に数学的に組み合わせたComposite biomarker (CB)をテストバイオマーカーとし、Aβ-PETの結果を「正答」とした場合のバイオマーカーの精度を解析した。

【結果及び考察】CBが全般的に最も優れたパフォーマンスを示したので、以下ではCBに対する結果を中心に述べていく。NCGG, AIBLの双方で共通して使用されたPiB-PETを「正答」とした場合、NCGG (n=121), 及びAIBL (n=111) データのROC解析ではAUCがそれぞれ96.7%, 94.1%と非常に高い値を示し、正診率もそれぞれ90.1%, 88.3%であり、CBが非常に高い精度で個人のAβ蓄積の有無を推定できることが示された。AIBLのoverall (n=252)データセットに対するCBのパフォーマンスはAUC 88.3%, 正診率82.9%とやや低下したが、これは AIBLではFlutemetamolやFlorbetapir を用いたAβ-PET 検査も行われており、これらのリガンドがPiBに比べて感度がやや劣ることが原因と推察された。

CBの値とPETで推定した脳内Aβ蓄積量との相関解析の結果、NCGG-PiBデータではr=0.785, AIBL-PiBデータではr=0.684 (共にp<0.001)と、いずれも高い相関関係を示した。また、SPMを用いたPiB-PET画像との回帰分析でも、CBの値はADのAβ蓄積パターンに一致して有意な正相関を示した。

更に、脳脊髄液検査が行われたAIBL 46名のデータで、髄液中$Aβ_{1-42}$濃度と血漿CBの値との相関も解析したところ、r=-0.660 (p<0.001)と高い相関関係を示した。

【結語】以上の結果より、今回開発した血液バイオマーカーは頑健で信頼性の高いものと考えられた。今後、AD の根治薬の開発や臨床診療の場面等で、貢献することが期待される。

研究業績（脳機能画像診断開発部）

I. 論文発表

1. 原著

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, May: 1; 27(9): 1892-1896, 2017

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 (11)C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study.
Eur J Nucl Med Mol Imaging, May: 44(5):850-857, 2017

Nakamura A, Cuesta P, Kato T, Arahata Y, Iwata K, Yamagishi M, Kuratsubo I, Kato K, Bundo M, Diers K, Fernandez A, Maestu M, Ito K, MULNIADstudy group:
Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease.
Scientific Reports, Jul: 26; 7(1): 6517, 2017

Takahata K, Kimura Y, Seki C, Tokunaga M, Ichise M, Kawamura K, Ono M, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishii T, Takado Y, Niwa F, Endo H, Nagashima T, Ikoma Y, Zhang Ming-Rong, Suhara T, Higuchi M:
A human PET study of [^{11}C]HMS011, a potential radioligand for AMPA receptors.
EJNMMI Research, Aug: 16; 7(1): 90, 2017

Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Hattori H, Bundo M, Ito K, Niida S, Sakurai T, MULNIAD study group:
Decreased glucose metabolism in medial prefrontal areas is associated with nutritional status in patients with prodromal and early Alzheimer’s disease.
Journal of Alzheimer’s disease, 60(1): 225-233, 2017

Kinuya S, Kato K, Kamioka T, Shimmura T, Matoba Y, Ito K:
A Report on Health Resource Use in Internal Radiation Therapy with Radium Chloride ((223)Ra) (2(nd) Survey).
Kaku Igaku, 54(1): 603-621, 2017

Inui Y, Ito K, Kato T, SEAD-J Study Group:
Longer-Term Investigation of the Value of 18F-FDG-PET and Magnetic Resonance Imaging for Predicting the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multicenter Study.
J Alzheimers Dis, 60(3): 877-887, 2017

Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Ito H, Suhara T:
Affinity-states of striatal dopamine D_2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia.
International Journal of Neuropsychopharmacology, Nov;20(11): 928-935, 2017

Moriguchi S, Takano H, Kimura Y, Nagashima T, Takahata K, Kubota M, Kitamura S, Ishii T, Ichise M, Zhang MR, Shimada H, Mimura M, Meyer J, Higuchi M, Suhara T:
Occupancy of norepinephrine transporter by duloxetine in human brains measured by positron emission tomography with (*S*, *S*)-[^{18}F]FMeNER-D2/
International Journal of Neuropsychopharmacology, Dec, 1; 20(12): 957-962, 2017

Ishii T, Kimura Y, Ichise M, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Kubota M, Zhang MR, Yamada M, Higuchi M, Okubo Y, Suhara T:
Anatomical relationships between serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D_2 receptors in living human brain.
PloS One, Dec, 8;12(12): e0189318, 2017

Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li Q-X, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Ishii K, Ishii K, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K:

High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease.
Nature, Feb, 2018, 8; 554(7691): 249-254.

Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Fukuda K, Washimi Y, Endo H, Takeda A, Diers K, Bajo R, Maestu F, Ito K, Kato T:
Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease.
Brain, Mar 7, 2017, [Epub ahead of print]

Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, for the Japanese ADNI and Chung-Kai Sun, Laurel A. Beckett, Ronald C. Petersen, Michael W. Weiner, Paul S. Aisen, Michael C. Donohue, for the ADNI:
Japanese and North American ADNI studies: harmonization for international trials.
Alzheimer's & Dementia, in press

2. 総説
細野　眞、伊藤健吾
特集 PET 検診の総括から未来へ　はじめに
臨床放射線, 62(5): 619-620, 2017

乾　好貴、伊藤健吾、加藤隆司、木澤　剛、太田誠一朗、外山　宏
認知症診療における脳血流 SPECT.
総合リハビリテーション, 46: 151-157, 2018

解説論説
伊藤健吾、乾　好貴、木澤　剛、木村　泰之、加藤隆司
認知症の診療における核医学診断の現状と展望.
臨床神経, 57: 479-484, 2017

3. 著書、Chapters
Textbook (Open Access Book):
Suzuki M, Koyama H, Ishii H, Kato K, Ögren M, Doi H,
(Book Title) Green Process of Three-component Prostaglandin Synthesis and

Rapid ^{11}C Labelings for Short-Lived PET Tracers,
(Chapter Title) Green Process of Three-component Prostaglandin Synthesis and Rapid ^{11}C Labelings for Short-Lived PET Tracers: Highly Polished C-Couplings Revolutionizing Advances in Bio- and Medical Sciences,
IntechOpen Publisher, 1-69 (2018).

4. その他
該当なし

5. 新聞・報道等
木村泰之
「先端人: 脳内画像化 根治へ奮闘､国立長寿研木村泰之室長 認知症治療薬開発」
朝日新聞、2017年4月16日

中村昭範
「貧乏ゆすりは体にいい？」
読売新聞、2017年7月19日夕刊

中村昭範
「かお：認知症原因物質の血液検査法開発チーム」
南日本新聞、2018年3月8日朝刊

中村昭範
「微量の血液でアルツハイマー病を早期診断」
Newton 2018年第38巻5号pp.14

6. 特許申請、取得状況
発明者：鈴木正昭、古山浩子
発明の名称： α,β・不飽和ケトンへの置換基導入方法及びそれを利用したプロスタグランジン類の合成方法
出願年月日：国内出願　平成 29 年 8 月 3 日
出願番号：特許番号：2017-150745
出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター、国立大学法人岐阜大学

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

＜シンポジウム＞

Nakamura A.

Electrophysiological biomarkers for early stages of the Alzheimer's Disease continuum. Bioinformatics & Preventive Medicine: The use of advanced cutting-edge Bioinformatics & Preventive Medicine for Alzheimer's Disease. Tohoku Forum for Creativity: Aging Science: from Molecules to Society. May 19, 2017, Sendai.

Suzuki M, Doi H, Koyama H, Nakanishi K, Tsukada H.

Molecular Design of Ginkgolide PET Probes with Brain Permeabilit.

BIT's 15th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology-Japan 2017, July 26, Osaka

Kimura Y.

PET Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases.

13th International Symposium of Geriatrics and Gerontology, Feb 3, 2018, Obu, Japan

佐治直樹、櫻井　孝、島田裕之、鈴木啓介、武田章敬、伊藤健吾、鳥羽研二

多施設共同研究における高齢者総合機能評価の実践：オレンジレジストリ研究

第59回日本老年医学会学術集会、6月15日、名古屋

伊藤健吾

アルツハイマー病のAmyloid仮説を再考する.

第7回日本認知症予防学会学術集会、共催シンポジウム7 「アルツハイマー病再考」 セッション３、9月23日、岡山

〈特別講演〉

Bundo M.

Sarcopenia in idiopathic normal pressure hydrocephalus

Hydrocephalus 2017, Sep. 24, Kobe

Kato T.

PET and SPECT in Dementias (other than Alzheimer's disease).

IAEA/RCA Regional Training Course on Theragnostics and Dementias by

International Atomic Energy Agency Department of Technical Cooperation and Nuclear Medicine and Diagnostic Imaging Section, Dvision of Human Health, December 4-8, 2017, Osaka University School of Medicine, Osaka, Japan

伊藤健吾
認知症の診断と分子イメージング －アミロイド PET、タウ PET を中心に－.
藤田保健衛生大学大学院医学研究科第 227 回医学セミナー（特別講演 100 回）、5 月 26 日、豊明

伊藤健吾
進化する認知症の核医学診断.
第 41 回日本核医学技術学会東海地方会総会（第 181 回地方会）、5 月 27 日、名古屋

加藤隆司
認知症の核医学画像～最近の話題～.
第 19 回みえてく (Mie Nuclear Technologists' club)、6 月 28 日、津新町

佐治直樹、櫻井孝、島田裕之、鈴木啓介、武田章敬、伊藤健吾、鳥羽研二
多施設共同研究における高齢者総合機能評価の実践：オレンジレジストリ研究.
第59回日本老年医学会学術集会、6月15日、名古屋

伊藤健吾
認知症診療で注目すべき画像診断のポイント.
第 74 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、9 月 2 日、大阪

伊藤健吾
認知症の診療と研究で PET はどのような役割を担うのか？
第 1 回鴨川 PET セミナー、11 月 1 日、京都

加藤隆司
認知症画像診断 UPDATE アミロイドイメージングの有用性.
第 57 回日本核医学会学術総会ランチョンセミナー、10 月 5 日、横浜

伊藤健吾
認知症と画像診断（１）―認知症とは？―.
名古屋大学医学部保健学科講義、12月11日、名古屋

伊藤健吾
認知症と画像診断（２）―核医学診断の有用性について―.
名古屋大学医学部保健学科講義、12月18日、名古屋

加藤隆司
ここまで来た：認知症診断のためのイメージング.
平成 29 年度岐阜大学公開講座「先端を行く連合創薬医療情報研究科」、
12 月 15 日、岐阜

加藤隆司
アミロイド PET の症例提示.
第 35 回名古屋 PET 症例検討会、2 月 3 日、名古屋

2. 国際学会発表
Kitamura S, Kimura Y, Ichise M, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Kubota M, Takahata K, Takado Y, Moriguchi S, Ishii T, Zhang M-R, Suhara T, Higuchi M.
PET quantification of binding of a novel tau radioligand, ^{18}F-AM-PBB3, in consideration of time-dependent changes in its plasma free fractio.
BRAIN & BRAIN PET 2017, April 2, Berlin

Kubota M, Kimura Y, Ichise M, Seki C, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Ishii T, Zhang M-R, Higuchi M, Suhara T.
Binding of a metabotropic glutamate receptor subtype 5 radioligand, (*E*)-[^{11}C]ABP688, in human brains assessed by test-retest PET scans
BRAIN & BRAIN PET 2017, April 3, Berlin

Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Ito K, Maestu F, Kato T.
MEG markers for the pre-dementia stages of Alzheimer's disease.
The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG(ISACM), Biomagnetic Sendai 2017, May 23, Sendai

Cuesta P, Kato T, Arahata Y, Maestu F, Ito K, Nakamura A.
Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease.
The 6th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical

MEG(ISACM), Biomagnetic Sendai 2017, May 23, Sendai

Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, J-ADNI Group
Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in patients with mild cognitive impairment.
2017 ASIAN NUCLEAR MEDICINE ACADEMIC FORUM 2017, May 13, Shanghai

Takahata K, Kimura Y, Shimada H, Ichise M, Tabuchi H, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishii T, Niwa F, Endo H, Morimoto Y, Funayama M, Sahara N, Umeda S, Mimura M, Higuchi M, Suhara T.
Delayed-onset psychosis following TBI is associated with tau depositions in the gray matter but not with β-amyloid depositions: A PET study with [^{11}C]PBB3 and [^{11}C]PiB.
Society of Biological Psychiatry annual meeting, May 19, San Diego

Moriguchi S, Takahata K, Shimada H, Kimura Y, Kubota M, Kitamura S, Ishii T, Takado Y, Tagai K, Nakajima S, Tarumi R, Tabuchi H, Mimura M, Suhara T, Higuchi M.
Increased PET-detectable tau pathologies in late-life depression with psychosis.
Society of Biological Psychiatry annual meeting, May 19, San Diego

Takahata K, Kimura Y, Seki C, Ichise M, Kawamura K, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishi T, Takado Y, Niwa F, Endo H, Nagashima T, Zhang Ming-Rong, Suhara T, Higuchi M.
A human PET study of [^{11}C]HMS011, a potential radioligand for AMPA receptors.
SNMMI 2017 Annual Meeting, June 12, Denver

Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A.
A link between hearing ability and brain volume in a middle-aged and elderly Japanese population revealed by voxel-based morphometry.
International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (IFOS), June 26, Paris.

Shimada H, Kitamura S, Ono M, Kimura Y, Ichise M, Takahata K, Moriguchi S, Kubota M, Ishii T, Takado Y, Seki C, Hirano S, Shinotoh H, Sahara N, Tempest P, Tamagnan G, Seibyl J, Barret O, Alagille D, Zhang MR, Kuwabara S, Jang MK, Mareck K, Suhara T, Higuchi M.
Current situation and potential utility of novel PBB3 derivatives: first-in-human PET study with ^{18}F-AM-PBB3 and ^{18}F-PM-PBB3.
Alzheimer's Association International Conference, July 18, London

Kubota M, Kimura Y, Ichise M, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Ishii T, Tagai K, Takado Y, Sano H, Obata T, Tokunaga M, Maeda J, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M.
Dynamic changes of central metabotropic glutamate receptor subtype 5 associated with food intake assessed by single-day serial PET scans.
The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, July 22, Chiba

Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Kizawa T, Bundo M, Fukaya N, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group
Association of recent memory performance and amyloid deposition in AD continuum of cognitively normal elderly subjects and amyloid-positive MCI. Alazheimer's Imaging Consortium in Alzheimer's Association International Conference 2017, July 15, London

Ikenuma H, Koyama H, Kimura Y, Abe J, Kawasumi K, Ogata A, Kato T, Ito K, Suzuki M.
Improved Synthesis of ^{11}C-labeled (*R*,*S*)-isoproterenol via reductive alkylation of (*R*,*S*)-norepinephrine with [2-^{11}C]acetone.
World Molecular Imaging Congress 2017, Sep 14, Philadelphia, USA

Nakamura A, Cuesta P, Fernández A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Washimi Y, Takeda A, Maestú F, Ito K, Kato T. (∗ E-poster)
Regional spectral patterns of resting state magnetoencephalography in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer’s disease.
XXIII World Congress of Neurology (WCN2017), Sep 19, Kyoto

Ikenuma H, Koyama H, Kimura Y, Abe J, Kawasumi K, Ogata A, Kato T, Ito K, Suzuki M.

Synthesis of highly-qualified ^{11}C-labeled (*R,S*)-isoproterenol aimed at a clinical study.
The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, October 6, Yokohama

Ogata A, Kimura Y, Ikenuma H, Koyama H, Seki C, Yamada T, Suzuki M, Kato T, Ito K.
Brain penetration of isoproterenol as a drug of dementia measured in rats with a micro-PET.
The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, October 6, Yokohama

Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in individuals with mild cognitive impairment,
The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology (AOCNMB 2017), October 5, Yokohama

Kato T, Iwata K, Kizawa G, Fukaya N, Kuratsubo I, Kimura Y, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group
Age-related change of THK-5351 PET in amyloid-negative and non-demented elderly subjects.
The 12th Human Amyloid Imaging Conference 2018, January 18, Miami

Kubota M, Shimada H, Tagai K, Kitamura S, Ono M, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Takahata K, Yamamoto Y, Sano Y, Seki C, Tempest P, Jang MK, Seibyl J, Barret O, Alagille D, Marek K, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M.
A head-to-head comparison between [^{11}C]PBB3 and [^{18}F]PM-PBB3 in patients with AD and non-AD tauopathy .
The 12th Human Amyloid Imaging Conference 2018, January 18, Miami

Shimada H, Ono M, Tagai K, Kitamura S, Kubota M, Takuwa H, Seki C, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Takahata K, Yamamoto Y, Sano Y, Takado Y, Tempest P, Jang MK, Seibyl J, Barret O, Alagille D, Marek K, Sahara N, Zhang MR, Suhara

T, Higuchi M.
Potential utility of novel tau PET ligand, ^{18}F-PM-PBB3.
13th Annual Biomarkers Congress, Feb 16, 2018, Manchester, UK

3. 国内学会発表
齊藤千晶、小長谷陽子、中村昭範、長屋政博、井上豊子、中村　篤
(第 18 回日本認知症ケア学会大会学会賞(石崎賞）
認知症高齢者とのコミュニケーションにおける発話様式の違いが意味認知に与える影響.
第 18 回日本認知症ケア学会大会、5 月 26 日、宜野湾

鈴木啓介、伊藤健吾、佐藤弥生、平島　学、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・軽度認知障害を対照とした治験における服薬遵守率の実態調査.
第 2 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、5 月 27 日、津

岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤　剛、中村昭範、服部英幸、乾 好貴、外山 宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪　威、J-ADNI Group
軽度認知機能患者における FDG-PET による AD 移行予測能の検討.
第 32 回日本老年精神医学会、6 月 15 日、名古屋

北村聡一郎、島田 斉、篠遠 仁、平野成樹、丹羽文俊、遠藤浩信、久保田 学、木村泰之、張明栄、須原哲也、樋口真人
Alzheimer 病のアパシー症状とタウ病変の関連性；^{11}C-PBB3 PET 研究.
第 32 回日本老年精神医学会、6 月 15 日、名古屋

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
地域在住高齢者の認知機能と海馬萎縮の関連：教育歴との交互効果に着目して.
第 59 回日本老年医学会学術集会、6 月 15 日、名古屋

本田　愛、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、菅原通代、山脇望美、鈴木啓介、伊藤健吾、MULNIAD study group
高齢者の認知機能の経時変化に余暇活動と身体活動が与える影響.
第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 年 in 名古屋、9 月 2 日

久保田　学、永嶌朋久、高野晴成、小高文聰、藤原広臨、高畑圭輔、森口　翔、木村泰之、樋口真人、大久保善朗、高橋英彦、伊藤 浩、須原哲也
抗精神病薬未服薬の統合失調症患者における線条体ドーパミン D_2 受容体の high-affinity 状態に関する PET 研究.
第 39 回 日本生物学的精神医学会、9 月 29 日、札幌

鈴木啓介、伊藤健吾、千田一嘉、佐藤弥生、平島　学、山田和正、川影美千代、田中誠也
臨床研究の研究計画書および説明文書における倫理指針の遵守状況と臨床研究相談の有用性.
第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 in 名古屋、9 月 2 日

山田和正、佐藤弥生、千田一嘉、鈴木啓介、伊藤健吾
成果導出に向けたシーズ検討段階での最適な選別・評価指標の検討.
第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 in 名古屋、9 月 2 日

室谷健太、山田和正、杉本典夫、千田一嘉、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾、三嶋秀行
統計解析プログラムの違いによる結果出力の差異について.
第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017 in 名古屋、9 月 2 日

倉坪和泉、加藤隆司、木村ゆみ、岩田香織、文堂昌彦、木澤　剛、櫻井　孝、佐治直樹、遠藤英俊、武田章敬、服部英幸、 鷲見幸彦、新畑　豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group
高齢者の認知機能の経時変化にアミロイド集積が与える影響.
第 41 回日本神経心理学会学術集会、10 月 12 日、東京

池沼 宏、古山浩子、木村泰之、阿部潤一郎、川角保広、小縣 綾、加藤隆司、伊藤健吾、鈴木正昭
臨床研究を目的とした ^{11}C 標識化(*R,S*)-イソプロテレノールの高効率合成法の開発.
第 57 回日本核医学会学術総会、10 月 6 日、横浜

小縣 綾、木村泰之、池沼 宏、古山浩子、関 千江、山田貴史、鈴木正昭、加藤隆司、伊藤健吾
認知症治療薬としてのイソプロテレノールの小動物 PET を用いたラット脳内移

行性の検討.
第 57 回日本核医学会学術総会、2017 年 10 月 7 日、横浜

岡田佑介、乾 好貴、外山 宏
18F-FDG PET による軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進展予測.
藤田医学会、10 月 6 日、豊明

文堂昌彦
特発性正常圧水頭症におけるサルコペニアの有病率.
日本脳神経外科学会第 76 回学術総会、10 月 12 日、名古屋

梶野直也、池沼　宏、古山浩子、木村泰之、阿部純一郎、川角保広、小縣　綾、加藤隆司、伊藤健吾、鈴木正昭
還元的アルキル化反応による ^{11}C 標識(*R,S*)-イソプロテレノールの高効率合成.
第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、11 月 12 日、岐阜

文堂昌彦、谷本正智、澤田稚保美、谷口明奈、大脇駿平
突発性正常圧水頭症におけるサルコペニア.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

倉坪和泉、加藤隆司、岩田香織、木澤　剛、櫻井　孝、佐治直樹、武田章敬、服部英幸、鷲見幸彦、新畑　豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group
近時記憶の経時変化とアミロイド集積との関係：認知機能正常者における検討.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

加藤隆司、西田裕紀子、中村昭範、岩田香織、大塚　礼、丹下智香子、富田真紀子、伊藤健吾、安藤富士子、下方浩史:（日本認知症学会 2017 奨励賞）
海馬の加齢性変化と関連する諸因子：地域在住高齢者への疫学研究により検討.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

中村昭範、岩田香織、新畑　豊、倉坪和泉、文堂昌彦、櫻井　孝、服部英幸、遠藤英俊、武田章敬、鷲見幸彦、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD Study Group
「顔を見て名前が思い出せない」脳内メカニズムの検討-2 軽度認知障害の影響.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

岩田香織、加藤隆司、新畑　豊、倉坪和泉、文堂昌彦、櫻井　孝、服部英幸、

遠藤英俊、武田章敬、鷲見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD　Study Group
「顔を見て名前が思い出せない」脳内メカニズムの検討- 1 加齢の影響.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

木澤　剛、岩田香織、加藤隆司、文堂昌彦、倉坪和泉、櫻井　孝、鷲見幸彦、新畑　豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group
認知機能正常者において､ApoE 遺伝子型と年齢がアミロイド集積に与える影響.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

岡田佑介、 岩田香織、 加藤隆司、 木村泰之、木澤　剛、中村昭範、服部英幸、乾　好貴、外山　宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、　松田博史、　伊藤健吾、岩坪　威、J-ADNI Group
18F-FDG　PET　による軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進展予測.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 25 日、金沢

中村昭範
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他施設共同研究.
平成 29 年度　AMED 脳と心の研究課　研究交流会、11 月 30 日、東京

本田　愛、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、新畑　豊、鈴木啓介、佐藤弥生、伊藤健吾、中村昭範
MULNIAD　study　group: 高齢者の記憶機能に余暇活動と身体活動が与える影響：断続的検討.
第 36 回日本認知症学会学術集会、11 月 24 日、金沢

鈴木啓介、伊藤健吾、千田一嘉、佐藤弥生、平島　学、山田和正、川影美千代、田中誠也
臨床研究の研究計画書および説明文書における倫理指針の遵守状況.
第 38 回日本臨床薬理学会学術総会、12 月 7 日、横浜

岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤　剛、中村昭範、服部英幸、乾　好貴、外山　宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪　威、J-ADNI Group
イメージングバイオマーカー（structural MRI, FDG PET, PiB PET）を用いた軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進展予測.

日本核医学会第 86 回中部地方会、2 月 17 日、長久手

川影美千代、鈴木啓介、山田和正、佐藤弥生、伊藤健吾、田中誠也
臨床研究における研究計画書の作成支援—チェックリストは有用なツールになり得たか一.
日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会、2 月 23 日、仙台

川影美千代、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾
観察研究のモニタリングを支援する—モニタリングどうしますか一.
日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会、2 月 24 日、仙台

文堂昌彦、永田有希、杉浦彩子、新飯田俊平、PTPRQ
新たな iNPH バイオマーカーとしての可能性.
日本正常圧水頭症学会、2 月 24 日、京都

4. その他、セミナー等
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）.
第 17 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー、 4 月 22 日、東京

伊藤健吾
PET 検査の臨床使用ガイドライン.
第 17 回日本核医学会春季大会核医学指導者コース、 4 月 23 日、東京

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）65万円
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）50万円
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）50万円
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.

木村泰之，（分担）390万円
橋渡し研究戦略的推進プログラム.
新規AMPA受容体PETイメージング製剤を用いたPETイメージングの画像解析.

2. 厚生労働省
中村昭範，（分担）代表一括
厚生労働科学特別研究事業.
高齢者における聴覚障害と総合機能・認知機能の包括的評価：難聴補正による認知症予防を目指した調査研究.

3. 文部科学省
伊藤健吾，（代表）10万円（総額663万円）
科学研究費補助金（基盤B）.
PETマイクロドーズ試験による認知症治療薬としてのイソプロテレノールの用量設定.

木村泰之，（分担）190万円

科学研究費補助金（基盤B）.
PETマイクロドーズ試験による認知症治療薬としてのイソプロテレノールの用量設定.

加藤隆司, （分担）10万円
科学研究費補助金（基盤B）.
PETマイクロドーズ試験による認知症治療薬としてのイソプロテレノールの用量設定.

鈴木正昭, （分担）10万円
科学研究費補助金（基盤B）.
PETマイクロドーズ試験による認知症治療薬としてのイソプロテレノールの用量設定.

伊藤健吾, （分担）65万円
科学研究費補助金（基盤B）.
血中Aβ除去によるアルツハイマー病治療システム腎不全患者における予備的臨床研究.

木村泰之, （代表）65万円（総額65万円）
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

　　今村　真一

研究技術員

　　高橋　康一

　　尾迫（川西）麻未

　　深山　勝義

　　亀高　　愛

研究補助者

　　小山　　裕

　　アクタル　シャーミン

　　西村さやか

　　山岸まゆみ

（２）平成 29 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低分子治療薬（先制治療薬）の開発を目指している。加えて発症後の増悪化を抑える低分子治療薬（疾患修飾薬）の開発にも着手した。低分子にこだわる理由は、一般に抗体などの生物製剤に比べ脳移行性に優れ、経口投与が可能であり、薬価が安い等である。これらは AD の先制治療薬を目指す上で必須の条件と考えている。平成 29 年 7 月より製薬会社での創薬経験を有する今村真一が医薬化合物開発室長として着任した。平成 29 年度の研究活動の概要は以下の通りである。

治療薬探索研究部（部長 河合昭好）に於いては、①平成 28 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）の種 GAβ (ganglioside-bound Aβ)を標的とする治療薬開発、②平成 28 年度後半より新たに着手したタウオリゴマーを標的とする治療薬開発、更に③平成 29 年度後半より新たに着手したミクログリアを標的とする治療薬開発に取り組んだ。

GAβ を標的とする薬剤開発に関しては、既に 3 つのリードシリーズを同定しリードの最適化を行ってきたが、平成 29 年度はアドバンストリード化合物の動物モデルに於ける薬効試験を行い化合物 X に於いてアミロイド蓄積に対する一定の効果を確認した。

またタウオリゴマーを標的とする治療薬開発に於いては、アルツハイマー病研究部病態モデル動物解析室長の木村らと協同して、AD 患者由来のタウオリゴマーが誘導するシナプス毒性をリコンビナントタウオリゴマーでも再現し、そのシナプス毒性を消去できる低分子化合物の同定を目指したスクリーニング法開発に展開した。

更にミクログリアを標的とする治療薬開発に於いては、脳内でのミクログリアの機能を適切に制御する化合物の同定を目指し、細胞ベースのインビトロ評価系のセットアップに取り掛かった。

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Aβ、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”である GAβ (ganglioside-bound Aβ)を標的とする先制治療薬プロジェクトと、タウオリゴマーを標的とするプロジェクトに携わり、以下に示すように各プロジェクトを推し進め、タウオリゴマープロジェクトに於いてはタウオリゴマーが誘導するシナプス毒性を消去する化合物のスクリーニングに関する特許 1 報の出願を準備中である。

アミロイドの“種”を標的とする治療薬の開発：

Aβ 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 GAβ (ganglioside-bound Aβ)が Aβ の異常重合によるアミロイド形成の開始点（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（BACE 阻害剤等）よりはるかに優れていると考え、GAβ を標的とする創薬研究を継続してきた。

昨年度までに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、それらの最適化によりいくつかのアドバンストリードの同定に成功している。平成 29 年度もインビトロに於ける活性増強に加え、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。平成 29 年度に於いて特に意識したのは、病態モデルマウスでの薬効発現に重要と思われた脳移行性と脳内でのタンパク結合率であった。すなわち薬効を発現するためには、BBB を通過し、かつ脳の中で組織非結合性（フリー）の化合物が一定濃度以上必要であると考えられる。各シリーズからインビトロ活性、代謝安定性に加え、脳移行性、タンパク結合率に於いて優れた代表化合物を選び、病態モデルマウス（Tg 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した。その結果、A シリーズの化合物 X に於いて一定のアミロイド蓄積に対する抑制効果を示す化合物を同定した。更なる最適化を推し進め、非臨床試験・臨床試験へと進めるために、現在製薬企業等へのライセンスアウト又は協業に向けての話し合いを検討中である。

タウオリゴマーを標的とする治療薬の開発：

Aβの蓄積は認知症を誘導する重要かつ必須なパラメータであるが、それが直接強いシナプス障害を誘導することは考え難い。新たな原因パラメータとして考えられてきた神経原繊維変化（NFT）も、直接的な神経毒性を持たないことが報告されている。一方、脳脊椎液内のリン酸化タウ量あるいはタウオリゴマーがアルツハイマー病（AD）病態の進行とともに増大すること、更に動物実験においてある種の細胞外タウオリゴマーが記憶と関係のあるシナプスの可塑性障害を誘導することが示されたが、これまでシナプス毒性発現のメカニズムは不明のままであった。

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AD脳由来のタウオリゴマーが学習・記憶と大きく関係するシナプス障害を誘導すること、同様のシナプス障害がリコンビナントタウオリゴマーでも誘導されること、またそのシナプス毒性がある種のタウ抗体（抗体Y）によってキャンセルされることを明らかにした。更にシナプス障害を誘導するメカニズムにも踏み込み、細胞外タウオリゴマーがシナプス外グルタミン酸系受容体に結合してカルシウムの流入を引き起こし、同時にグルタミン酸系受容体の内在化とタウオリゴマーの取れ込みを誘導することを明らかにした。抗体Y は既に病態モデルマウス（Tg マウス）に於いて薬効を示すことが報告されていることから、創薬標的としての細胞外タウオリゴマーの検証はほぼ完了しており、シナプス毒性を引き起こす最初のステップ（細胞外タウオリゴマーとグルタミン酸系受容体との結合）を阻害することによりシナプス毒性を消去できる低分子化合物を同定できれば、AD の画期的な治療薬となると考えている。

平成 29 年度、本メカニズムに基づくスクリーニング系の開発に取り掛かった。木村らと協同して取り組み、以下に示すような評価系を現在構築中である。

1 次スクリーニングとしてタグ付きタウオリゴマーとグルタミン酸系受容体との結合を阻害する化合物同定のための細胞ベーススクリーニング、2 次スクリーニングとしてタグ付きタウオリゴマーとグルタミン酸系受容体との結合を介したカルシウム流入を阻害する化合物同定のための細胞ベーススクリーニング、3 次スクリーニングとしてタウ又はタウオリゴマーと抗体 Y の結合を阻害する化合物同定のためのスクリーニング（ELISA）等である。今後、製薬会社等との協業を視野に上記スクリーニングカスケードにて化合物を評価するのと同時に、抗体情報に基づくバーチャルスクリーニングや中枢移行性の中分子ペプチドの探索も視野に入れている。

医薬化合物開発室：今村　真一

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るが、最近それらの生成・凝集過程において引き起こされる脳内の神経炎症が注目を集めている。医薬化合物開発室長の今村は平成 29 年 7 月に着任後、脳内炎症において中心的な役割を果たしているミクログリアを標的とする創薬に携わった。

ミクログリアを標的とする治療薬の開発：

AD の進展には、脳内のアミロイドβタンパクやリン酸化タウタンパクの関与が強く示唆されており、それら異常タンパクの生成阻害、凝集阻害、捕捉等による様々な治療法の開発が積極的に進められている。また一方で、アミロイドβやリン酸化タウの生成・凝集過程において引き起こされる脳内の炎症反応の調節異常が、AD 病態の進行に大きな影響を与えている可能性が指摘されている。例えば AD 病理において、脳内免疫担当のミクログリアは凝集した異常タンパクへ集積して活性化し、炎症性サイトカインや一酸化窒素等の神経傷害性因子を産生することで、周囲の神経細胞の機能や生存に悪影響を及ぼすと考えられている。

我々はミクログリアの活動を薬剤により適切に調節することにより、脳内の炎症反応をコントロールし AD の治療につなげようと研究を進めている。本年度は、所望のフェノタイプを示す化合物の同定に向け、ミクログリア細胞を用いた in vitro 細胞評価系の構築に着手した。系構築が完了次第、各種化合物の評価を実施しリード化合物を取得する計画である。またミクログリア調節薬の in vivo 治療効果が判定できるように、脳機能画像診断開発部と共同で脳内炎症 PET イメージングを利用した in vivo 評価系の構築を検討する予定である。

研究業績（治療薬探索研究部）

I. 論文発表

1. 原著

該当なし

2. 総説

該当なし

3. 著書、Chapters

該当なし

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道等

該当なし

6. 特許申請、取得状況

該当なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

該当なし

2. 国際学会発表

該当なし

3. 国内学会発表

該当なし

4. その他、セミナー等

該当なし

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

該当なし

2. 厚生労働省

該当なし

3. 文部科学省

該当なし

4. 財団、その他

該当なし

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

　認知症病態解析室　福森　亮雄

流動研究員

　　鈴木　香

研究補助員

　　篠原　基子

　　廣川　順子

　　下平　明美

　　森川　信子

　　田尻　友美

事務補助員

　　神藤　由香

　　大塚　和子

（２）平成 29 年度研究活動の概要

里が当研究部部長として着任し、約 1 年半が経過した。福森室長、篠原室長をはじめとする研究部メンバーも充実しつつある。研究に関しても、「認知症の創薬」を目標に、切磋琢磨しつつ、本格的に始動した。ここでは糖尿病および加齢による認知症促進因子の解明について述べる。

①糖尿病による認知症促進の因子の解明

我々は糖尿病がアルツハイマー病（AD）の危険因子であることに注目し、そのメカニズムを明らかにするため、独自に糖尿病合併 AD モデルを開発し、解析してきた。最近の糖尿病合併 AD モデルの脳遺伝子発現解析により、糖尿病と AD が合併することによって初めて発現増加する遺伝子群を同定した。そのうち、発現変化の大きい２遺伝子のゲノム編集ノックアウトマウスの作出に成功した。1 遺伝子にはノックアウトにより胎生致死であることが判明したため、コンディショナルノックアウトの作成を行った。もう一つの遺伝子には、蛋白レベルでもノックアウトできているかを確認した後に、APP マウスと交配予定である。

また糖尿病合併 AD モデルの解析により、いくつかのコレステロール系脂質代謝に関連した遺伝子の発現がまとまって上昇変動していることが分かり、その中核因子である 2 遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスの作成を開始した。更に糖尿病合併 AD モデルにおいて糖尿病と AD が合併することによって初めて発現増加する遺伝子をバイオインフォマティクス的アプローチで解析すると、過去に AD 研究（Zhang et al., Cell 2013）で報告のあったある遺伝子モデュールと有意に相関することが判明した。またそのような遺伝子の発現を制御しうる転写因子を同定した。今後、この転写因子の抑制により糖尿病合併 AD モデルの表現型が改善するかを検証する予定である。

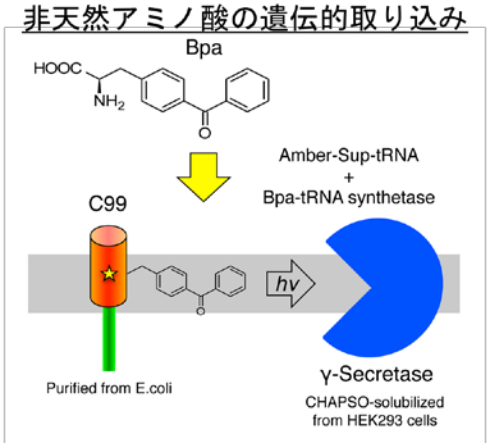
②加齢による認知症促進の因子の解明

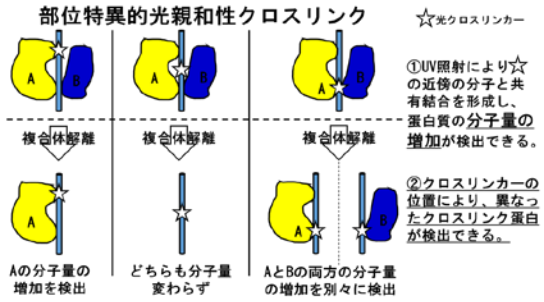
数年をかけて独自に作成してきた時間・空間的アミロイドβ（Aβ）発現マウスの系が完成した。今後、本マウスを用いて加齢による認知症促進因子の解明を行う。

認知症病態解析室：室長　福森　亮雄
ケミカルバイオロジーを用いた認知症病態解析研究

当認知症病態解析室では私がこれまで行ってきた研究テーマである AD 病原蛋白 Aβ の切り出し酵素であるγセクレターゼの切断メカニズムの研究 [1-3] に加えて、その研究で用いた汎用性の高い技術である部位特異的光クロスリンクを応用する研究を行っている。さらに、異なる視点から認知症を研究するため、里部長が糖尿病との関連から絞り込んだ遺伝子 X について、ノックアウトマウスを用いて、その AD との関連を解析している。

γセクレターゼは細胞膜の中でその基質（切断されるもの）を切断する膜内蛋白分解酵素である。この酵素は通常の可溶性蛋白酵素とは異なり、基質も酵素も2次元の膜平面上にあるため、特殊な様式の基質認識・切断メカニズムがあるとされる。室長らは、そのγセクレターゼの基質結合部位を、非天然アミノ酸の遺伝的な取り込みや部位特異的光親和性クロスリンクの技術を駆使して、単一アミノ酸レベルで





同定した [4]。さらに、エクソサイトと呼ばれる触媒部位以外の基質結合部位を同定した。このエクソサイトでのアミロイド選択的阻害剤の開発を目指し、研究している。

また、部位特異的光親和性クロスリンクの技術は汎用性が高く [5]、蛋白相互作用を解析する研究も行っている。

さらに、遺伝子 X について、遺伝子産物の機能解析自体に加え、AD のアミロイドやタウ病理の修飾を解析している。

参考文献

1. Fukumori A. et al. **Biochemistry.** 45(15): 4907-14, 2006
2. Fukumori A. et al. **J Neurosci.** 30(23): 7853-62, 2010
3. Trambauer J, Fukumori A, Kretner B, Steiner H. **Methods Enzymol.** 584: 157-183, 2017
4. Fukumori A. Steiner H: **EMBO J.**, 35(15): 1628-43, 2016
5. Fukumori A. et al. **BioSpektrum** 24(1): 34-36, 2018
（http://rdcu.be/GLyg より閲覧可能 ドイツのいわゆる生化学会誌）

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着任してから約 1 年が経過した。これまでの研究成果を踏まえながら、進捗状況などを報告したい。

私は AD の原因物質と想定される Aβ の領域分布に着目したヒト剖検脳の研究や、AD の危険因子でありまた脂質制御因子でもある APOE、および高脂血症治療薬のスタチンに着目した研究等により、これまでにいくつかの新規発見を見出し、報告してきた（参考文献 1-6）。今後の研究の方向性として、これまでの自身の成果を生かしつつ、里部長がこれまで研究展開させてきた糖尿病と AD の相互作用にも着目し、それぞれの発見を有機的に結び付け、発展させることで、AD の発症機序のさらなる理解と、治療薬開発に繋げていきたいと考えている。

この一年間は研究の基盤作りを焦点にした。そのために、解析に必要ないくつもの ELISA やその他解析系の開発又は導入や、ヒト剖検脳の解析、導入のための申請、相談、動物モデルの導入、共同研究の相談、各種申請書の作成、競争的資金の申請などを中心に行った。全てが当初の計画通り進んだ訳ではなく、例えばヒト剖検脳の入手は、私が研究をしていた米国メイヨークリニックに比べてかなり難しく、入手予定の共同研究者の理解や協力が得られるように、さらに尽力していかなければならないと考えている。一方で一年間の努力が実を結びつつあるものもある。例えば、里部長が開発した糖尿病合併 AD マウスを、私が開発、導入した ELISA を用いて、解析することにより、興味深い知見が得られるとともに、統計解析やバイオインフォマティクス解析を行うことにより、新たな知見を得た。この成果はまた、それぞれの研究成果が有機的に結びついた一例と考えている。競争的資金についても幸いにも、公的、民間の両面から獲得することができている。今後もこれまでの努力をより一層続け、研究の基盤作りに励み、そこから研究を発展、飛躍させていきたいと考える。

参考文献

1. Shinohara et al. **Brain**, 140(12): 3301-3316, 2017
2. Shinohara et al. **Annals of Neurology**, 79: 758-774, 2016
3. Shinohara et al. **Acta Neuropathologica**, 132(2): 225-234, 2016
4. Shinohara et al. **Brain**, 137(5): 1533-1549, 2014
5. Shinohara et al. **Acta Neuropathologica**, 125(4): 535-547, 2013
6. Shinohara et al. **J Biol Chem**, 285(29): 22091-102, 2010

研究業績（分子基盤研究部）

I. 論文発表

1. 原著

該当なし

2. 総説

Shinohara M, Sato N.
Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease.
Neurochem Int, 108: 296-302, 2017.

篠原 充
AD のリスク遺伝子 APOE の多彩な機能.
分子精神医学誌, 17(2): 40-47, 2017.

里 直行
糖尿病から探る認知症メカニズム.
実験医学 増刊, 35(12): 169-172, 2017.

里 直行
加齢および加齢関連疾患からみたアルツハイマー病の発症機構.
BIO Clinica 老化とアルツハイマー方認知症, 32(8): 28-33, 2017.

里 直行
認知症と糖尿病—原因と結果の双方向の関係.
神経心理学, 33(3): 177-182, 2017.

里 直行
生活習慣病と認知症.
形成外科, 61(3): 295-304, 2018.

里 直行
糖尿病と認知症—糖尿病と認知症の分子レベルの関連.
医療の広場, 58(3): 4-5, 2018.

Fukumori A,Johannes Trambauer, Lukas Feilen, Harald Steiner,
Identifizierung von Substratbindestellen in der γ-Sekretase.

BioSpektrum, 24(1): 4-36, 2018.

3. 著書、Chapters
該当なし

4. その他
該当なし

5. 新聞・報道等
里 直行（メディア紹介）
週刊エコノミスト 7 月 4 日特大号, 毎日新聞出版,2017 年 6 月 26 日発行.

里 直行
認知症の８つのリスク.
すべてがわかる認知症 2017, 週刊朝日 MOOK,2017 年 8 月 15 日発行.

里 直行
最近のアルツハイマー病の薬物治療.
薬事日報, 第 11923 号, 2017 年 9 月 22 日発行.

6. 特許申請、取得状況
該当なし

II. 学会・研究会等発表
1. シンポジウム、特別講演
里 直行
糖尿病による認知症促進機構の解明.
第 59 回 日本老年医学会学術集会 シンポジウム２ 糖尿病と認知症―研究中心―, 2017 年 6 月 14 日,名古屋市.

Sato N
Bidirectional interaction between Alzheimer's disease and diabetes.
The 3rd NCGG-ICAH Symposium−Satellite Symposium of 59th Annual meeting of the Japan Geriatrics Society−, Sep.7, 2017, Aichi.

Fukumori A, Sato N
Mechanism of Substrate Recognition by the Exosites in γ-Secretas.
International Symposium 2017 -Understanding Intramembrane Proteolysis from Substrates to Enzymes, Oct. 5, 2017, Regensburg, Germany.

里 直行
アミロイドβと糖尿病.
第 12 回 臨床ストレス応答学会 シンポジウム 1 【神経変性疾患における異常蛋白質の毒性、蓄積および伝播】, 2017 年 11 月 4 日, 東京都.

里 直行
糖尿病による認知症促進機構の解明.
第 36 回 日本認知症学会 学術集会 シンポジウム 18【生活習慣・生活習慣病と認知症・アルツハイマー病】, 2017 年 11 月 25 日, 金沢市.

里 直行
糖尿病と認知症ー炎症性分子の関与も含めて.
平成 29 年度 日本歯周病学会 60 周年記念京都学会 シンポジウムⅣ【超高齢社会を生き抜く歯周病予防・治療の考え方】, 2017 年 12 月 17 日, 京都市.

里 直行
Bidirectional interaction between diabetes and Alzheimer's disease.
第 10 回 NAGOYA グローバルリトリート 招待講演, 2018 年 2 月 16 日, 大府市.

2. 国際学会発表
該当なし

3. 国内学会発表
篠原 充
アミロイドβの脳領域分布に着目したアルツハイマー病研究.（口述発表）
第 6 回 大阪大学神経難病フォーラム, 2017 年 8 月 19 日, 大阪市.

篠原 充
Distinct spatiotemporal accumulation of N-truncated and full-length Aβ42.
第 36 回 日本認知症学会 学術集会 ポスター＜アルツハイマー病（病理、病態）＞, 2017 年 11 月 24 日, 金沢市.

福森 亮雄, 里 直行
γセクレターゼのエクソサイトでの基質認知期は立体構造変化に感受性がある.
第 36 回 日本認知症学会 学術集会 ポスター ＜基礎（Aβ、APP、Presenilin、ApoE＞, 2017 年 11 月 24 日, 金沢市.

福森 亮雄, 里 直行
エキソサイトの立体構造の柔軟性によりγセクレターゼは APP 基質を認識する.
第 36 回 日本認知症学会 学術集会 ポスター ＜基礎（Aβ、APP、Presenilin、ApoE＞, 2017 年 11 月 24 日, 金沢市.

篠原 充
Distinct spatiotemporal accumulation of N-truncated and full-length Aβ42 in Alzheimer's disease.
第 10 回 NAGOYA グローバルリトリート ポスター発表, 2018 年 2 月 16 日, 大府市.

福森 亮雄, 里 直行
Substrate recognition of C99 by γ-secretase is sensitive to steric alterations in the extracellular domain.
第 10 回 NAGOYA グローバルリトリート フラッシュトーク・ポスター発表, 2018 年 2 月 16 日, 大府市.

篠原 充
アミロイドβの脳領域分布に着目した研究.
第 18 回関西・中部認知症研究会 一般講演 II, 2018 年 3 月 3 日, 大阪市.

篠原 充
脳領域間の違いに着目したアルツハイマー病研究.
第 25 回メイヨーニューロサイエンスフォーラム Frontier Talk, 2018 年 3 月 17 日, 福岡市.

4. その他、セミナー等

篠原 充
脂質異常症と老化①.
大阪大学大学院薬学系研究科 講義, 2017 年 5 月 22 日, 大阪市.

篠原 充
脂質異常症と老化②.
大阪大学大学院薬学系研究科 講義, 2017 年 5 月 29 日, 大阪市.

里 直行
老年病医学「老化の生化学」.
大阪大学医学部 臨床講義, 2017 年 6 月 1 日, 大阪市.

里 直行
蛋白質と代謝 「老化と認知症」.
名古屋市立大学医学部 生化学講義, 2017 年 6 月 5 日, 名古屋市.

里 直行
一般演題 口述発表 認知症Ⅰ.
第 59 回 日本老年医学会学術集会, 2017 年 6 月 15 日, 名古屋市.

里 直行
糖尿病による認知症促進機構の解明.
群馬大学生体調節研究所 内分泌・代謝学 共同利用・共同研究拠点セミナー生活習慣病解析プロジェクト共催, 2017 年 7 月 25 日, 前橋市.

篠原 充
N 末端が断片化された Aβ と全長型 Aβ の蓄積の脳内の領域分布の検討.
認知症研究を知る若手研究者の集まり 2017, 2017 年 7 月 29 日, 大津市.

里 直行
アルツハイマー病について ―特に糖尿病との関係―.
2017 年度 市民セミナー 第 33 回西宮市ライフサイエンスセミナー, 2017 年 10 月 18 日, 西宮市.

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, 2017 年 11 月 15 日, 大阪市.

福森 亮雄
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, 2017 年 11 月 22 日, 大阪市.

福森 亮雄
現代教養科目 現代の医療生命を考える？大学生の心と健康 「脳に作用する薬」.
大阪大学教養学部 講義, 2017 年 11 月 29 日, 大阪市.

里 直行
老年病医学「老化の生化学」.
大阪大学医学部 内科系講義, 2018 年 2 月 7 日, 大阪市.

III. 競争的資金獲得実績
1. 日本医療研究開発機構
該当なし

2. 厚生労働省
該当なし

3. 文部科学省
里 直行,（代表）463 万円（総額 624 万円）
平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究（B）（一般）.
糖尿病および加齢はなぜ認知症の危険因子なのか？

里 直行,（分担）65 万円
平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究（B）（一般）.
血管内皮 Non-Coding RNA に着目した高血圧-認知症関連メカニズムの解明.

里 直行,（分担）6.5 万円
平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究（B）（一般）.
生活習慣病治療薬によるアルツハイマー病治療戦略の基盤構築.

里 直行,（分担）6.5 万円
平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究（C）（一般）.
脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症の臨床経過と動物モデルの構築.

里 直行,（代表）124 万円（総額 124 万）

平成 29 年度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.

福森 亮雄,（代表）103 万円（総額 468 万円）
平成 29 年度科学研究費助成事業 基盤研究（C）（一般）.
エクソサイトのメカニズムの解明とそのアルツハイマー病治療への応用.

篠原 充,（代表）143 万円（総額 143 万円）
平成 29 年度科学研究費助成事業 研究活動スタート支援.
アミロイドβの蓄積をもたらすシナプスの分子的実態の解明.

4. 財団、その他
篠原 充,（代表）250 万円（総額 250 万円）
長寿科学振興財団 平成 29 年度長寿科学研究者支援事業.
高齢者の脳領域間の疾患脆弱性の違いに着目した認知症の分子基盤の解明.

篠原 充,（代表）200 万円（総額 200 万円）
武田科学振興財団 2017 年度医学系研究奨励（精神・神経・脳領域）.
脳領域間の脆弱性に着目したアルツハイマー病の分子機序の研究.

福森 亮雄,（代表）200 万円（総額 200 万円）
武田科学振興財団 2017 年度医学系研究奨励（精神・神経・脳領域）.
基質結合部位のメカニズムの解明とアルツハイマー病治療薬開発への応用.

福森 亮雄,（代表）100 万円（総額 100 万円）
先進医薬研究振興財団 平成 29 年度精神薬療分野研究助成金.
γセクレターゼのエクソサイトを標的とするアルツハイマー病の治療薬の開発.

篠原 充,（代表）200 万円（総額 200 万円）
上原記念生命科学財団 平成 29 年度研究奨励金（研究助成）.
ヒト脳内でタウの蓄積をもたらす分子機序の解明.

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

　権　　秀明

　呼和　哈斯

研究生

　藤崎　尚規

研究補助員

　土屋由加子

　近松　幸枝

　高柳亜希子

（２）平成 29 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 29 年度の主な研究成果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、エンドサイトーシス等の神経細胞内輸送系の障害と AD 中核病理形成との関係を追及している。AD の危険因子であるⅡ型糖尿病が細胞内輸送系に大きな影響を及ぼすコレステロールの産生や輸送に関わる遺伝子発現が変動させることに注目し、神経細胞内のコレステロール代謝動態の変化がエンドサイトーシス障害の基盤になりうる可能性について様々な病態モデルを用いて研究を進めた。

発症機序解析研究室（室長 飯島浩一）においては、遺伝子ネットワークの変化から AD の発症機序を検討し、AD 患者脳から構築された遺伝子ネットワークの中から、AD 病理に最も相関するネットワーク等に着目し、ショウジョウバエ、マウスモデルを用いて検証を進めた。その結果、Aβ病理に対しては保護的に働く TREM2/TYROBP シグナルの慢性的な活性化がタウによる神経変性を増悪化させる可能性を提示した。

病態モデル動物解析室（室長 木村哲也）においては、タウとシナプスとの関係について解析を進め、細胞内タウの存在がグルタミン酸受容体の細胞内トラフィックに大きく影響することを報告した。さらに、加齢とともにオートファジーが関わるタウ凝集体形成誘導が生じることを確認し、シナプスの刈り込み現象とタウ病理形成との間に相関関係が存在する可能性を見出し、これを基盤とする治療薬開発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

Ⅱ型糖尿病によるエンドサイトーシス障害増悪化、ならびにAβ病理加速化メカニズム解明に向けた研究

エンドサイトーシスと呼ばれる細胞内輸送系はβアミロイド蛋白質（Aβ）の産生と密接な関係があり、同輸送系の障害は老化に伴うAβ蓄積の要因であることが明らかとなっている。

近年、Ⅱ型糖尿病（T2DM）はアルツハイマー病（AD）発症の環境性リスク因子として大きな注目を集めており、Ⅱ型糖尿病を自然発症したカニクイザルの脳内では、老化に伴うエンドサイトーシス障害の増悪化とともに Aβ病理の形成が加速化していた。このため、T2DM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Aβ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。

昨年までの研究成果により、PI3Kを介したインスリンシグナルの過剰な亢進や糖代謝系の異常は、神経細胞のエンドサイトーシスにほとんど影響を及ぼさないことが明らかになっている。そこで本年度は、糖代謝異常とならぶ T2DM の代表的な病態である脂質代謝異常に着目して研究活動を行った。

その結果、*srebf2* や *hmgcr* といったコレステロール合成に関わる遺伝子の発現が T2DM 発症群において著しく上昇しており、コレステロール輸送に関わる因子も明らかに上昇していた。また、脳組織からミエリンを除去した膜画分を採取してコレステロール量を測定したところ、T2DM 発症群では有意に膜コレステロール量の増加が確認された。

コレステロールは生体膜を構成する重要な脂質の１つであり、エンドサイトーシスにも影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで、神経系セルラインである Neuro2a 細胞にコレステロール結合型メチルβシクロデキストリン（MβCD-cho）を用いて人為的に膜コレステロール量を増加させたところ、顕著なエンドサイトーシス障害の増悪化が確認され、細胞内における Aβの蓄積も有意に上昇していた。興味深いことに、MβCD-cho 処理単独でもAβの蓄積が誘導され、膜コレステロール量の増加はライソゾームの代謝機能を阻害することが明らかとなった。これらの結果から、Ⅱ型糖尿病は脳内でのコレステロール代謝を変化させ、その結果生じた生体膜のコレステロール量増加がライソゾームの代謝機能を阻害することで老化に伴うエンドサイトーシス障害を増悪化し、Aβの蓄積を加速化させている可能性が示唆された（論文投稿中）。

発症機序解析研究室：飯島浩一、関谷倫子、榊原泰史、権　秀明、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

当研究室では、Aβ蓄積から神経変性に至るAD発症機序を遺伝子ネットワークの変化として捉えることで、新たな病態修飾因子の同定、さらに発症メカニズムに根ざした治療薬開発を目指し研究を行っている。

本年度は海外の研究者とも連携し、AD 患者脳から構築された遺伝子ネットワークの中から、1）AD病理に最も相関するネットワーク、2）Aβ蓄積が引き起こす神経変性への感受性に関わるネットワークに着目し、ショウジョウバエ、マウスモデルを用いて検証を進めた。

まず、AD の新たなリスク遺伝子としても注目を集めている TREM2/TYROBP シグナルに着目し、Aβ病理に対しては保護的に働くTREM2/TYROBPシグナルの慢性的な活性化が、結果的にタウによる神経変性を増悪化させる可能性を提示した（1）。さらに、Aβまたはタウ蓄積が惹起する神経変性への感受性に関わる遺伝子ネットワークを同定し、そこに含まれる遺伝子群について検証を進め、新たな病態修飾候補遺伝子を同定した（2、その他準備中）。

また、微小管結合タンパク質タウの異常代謝開始点の解明に関する研究も継続して行い、微小管から遊離したタウが神経変性を惹起するメカニズムの一端を明らかにした（3）。

さらに小胞体ストレス応答に関する基礎研究を進め、EDEM と呼ばれるタンパク質の発現上昇のみで、異常タンパク質蓄積が加齢依存的に引き起こす神経変性を抑止し、さらに正常な老化過程で起こる神経機能低下を改善し、寿命を延伸することを見出した（4、プレスリリース）。

以上の研究は、AD の新たな創薬あるいはバイオマーカーの開発に貢献することが期待される。

参考文献

1. Sekiya M. et al. Genome Medicine, 10(1): 26, 2018
2. Sakakibara Y. et al. PLOS Genetics, 14(1): e1007196, 2018.
3. Oka M. et al. J. Biochem., 162(5): 335-342.3, 2017
4. Sekiya M. et al. Developmental Cell, 41 (6) 652-664. e5, 2017

病態モデル解析研究室：木村 哲也、呼和 哈斯(フホ ハス)
タウのシナプス毒性機序解明と新規治療薬の開発

ヒトに限らず多くの動物の認知機能は脳のシナプス機能及びそれを支える恒常性維持機能によって支えられている。例えば脳の正常な発達にはシナプスの生成と刈り込みのバランスが脳部位ごとに適切なタイミングで調整されることが必要であり、この調整の不適性が自閉症スペクトルの大きなリスクとなるとされている。

アルツハイマー病(AD)においても認知障害の程度とシナプス障害（シナプスの減少）とは高い相関を示すことが知られていおり、シナプス量調整メカニズムの問題が想定される。しかしながら、実際にどのような問題が発生しているのかについては不明の部分が多く、今後の解析が待たれる分野と言える。

当研究室では、アルツハイマー病の主因タンパクの１つとされるタウに注目し、タウとシナプスとの関係について解析を進めてきた。その結果、タウは NMDA 受容体に依存したシナプスの長期抑圧（NMDAR-LTD）の形成に大きな役割を果たすタンパクであることを発見し[1]、細胞内タウの有無はグルタミン酸受容体の細胞内トラフィックに大きく影響することを報告した[2]。さらに、加齢とともに NMDAR-LTD カスケードがオートファジー依存性となり、この変化に伴って NMDAR-LTD カスケードの活性化と関連したタウ凝集体形成が誘導されることを見出し報告した[3]。このことはシナプスの刈り込みメカニズムとタウ病理形成との間には強い相関があることを示唆する。

次に、AD 型認知症と関連したシナプスの刈り込みメカニズムの探索研究を行い、AD で蓄積される特定のタウ種が特定のタンパクと相互作用することでシナプスの刈り込みを誘導可能であることを見出した。現在は、この相互作用を遮断する化合物スクリーニングを行なっており、新たな認知症治療薬の提案が可能と考えている。

参考文献

1. Kimura T et al. Philos Transac Loyal Society B 369(1633): 20130144, 2014
2. Suzuki M, Kimura T. Neurosci Let 653: 276–282, 2017
3. Kimura T, et al. Acta Neurophath Comm 5: 67, 2017

研究業績（アルツハイマー病研究部）

Ⅰ．論文発表

1．原著

Matsubara T, Nishihara M, Yasumori H, Nakai M, Yanagisawa K, Sato T.
Size and Shape of Amyloid Fibrils Induced by Ganglioside Nanoclusters: Role of Sialyl Oligosaccharide in Fibril Formation.
Langmuir, 33: 13874-13881, 2017

Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li QX, Martins R, Rowe C, Tomita T, Matsuzaki K, Ishii K, Ishii K, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K.
High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease.
Nature, 554(7691): 249-254, 2018

Sekiya M, Wang M, Fujisaki N, Sakakibara Y, Quan X, Ehrlich ME, De Jager PL, Bennett DA, Schadt EE, Gandy S, Ando K, Zhang B,* Iijima KM.*
*Co-corresponding authors
Integrated biology approach reveals molecular and pahological interactions among Alzheimer's Aβ42, Tau, TREM2, and TYROBP in *Drosophila* models.
Genome Med, 10(1): 26, 2018

Sakakibara Y, Sekiya M, Fujisaki N, Quan X, Iijima KM.
Knockdown of wfs1, a fly homolog of Wolfram syndrome 1, in the nervous system increases susceptibility to age- and stress-induced neuronal dysfunction and degeneration in *Drosophila*.
PLOS Genetics, 14(1): e1007196, 2018

Oka M, Fujisaki N, Maruko-Otake A, Ohtake Y, Shimizu S, Saitoh T, Hisanaga S, Iijima KM,* Ando K.* *Co-corresponding authors
Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II promotes neurodegeneration caused by tau phosphorylated at Ser262/356 in a transgenic Drosophila model of tauopathy.
J. Biochem, 162(5): 335-342, 2017

Sekiya M*, Maruko-Otake A, Hearn S, Fujisaki N, Sakakibara Y, Suzuki E, Ando

K, Iijima KM.* *Co-corresponding authors
EDEM function in ERAD protects against chronic ER proteinopathy and age-related physiological decline in *Drosophila*.
Developmental Cell, 41 (6): 652-664, 2017.

Kimura T, Suzuki M, Akagi T.
Age-dependent changes in synaptic plasticity enhance tau oligomerization in the mouse hippocampus.
Acta Neurophathologica Communications, 5: 67, 2017

Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balance S, Oba H, Hisano Y, Nozaki Y, Onishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Iwamoto K, Bundo M, Osumi N, Takahashi Y, Takashima A, Yoshikawa T.
Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes.
Translational Psychiatry, 7: e1229, 2017

Umeda T, Kimura T, Yoshida K, Matsuyama S, Takao K, Sakai A, Yamashita Y, Fujita Y, Suzuki M, Miyakawa T, Takashima A, Morita T, Mori H, Tomiyama T.
Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice.
Acta Neurophathologica Communications, 5: 59, 2017

Suzuki M, Kimura T.
Microtubule-associated tau contributes to intra-dendritic trafficking of AMPA receptors in multiple ways.
Neuroscience Letters, 653: 276–282, 2017

2. 総説
Matsubara T, Kojima T, Fukuda R, Iijma K, Hirai M, Yamamoto N, Yanagisawa K, Sato T.
Responsibility of lipid compositions for the amyloid β assembly induced by ganglioside nanoclusters in mouse synaptosomal membranes.
Polymer Journal (in press)

Kimura N, Yanagisawa K.
Traffic Jam Hypothesis: Relationship Between Endocytic Dysfunction and Alzheimer's Disease.
Neurochem Int, 2017 Jul 8. pii: S0197-0186(17): 30249-8 doi: 10.1016/j.neuint. 2017.07.002. [Epub ahead of print]

Satoh A.* Iijima KM.* *Co-corresponding authors
Roles of tau pathology in the locus coeruleus (LC) in age-associated pathophysiology and Alzheimer's disease pathogenesis.
Brain Research, 2017 Dec 21. pii: S0006-8993(17)30562-0. doi: 10.1016/ j.brainres.2017.12.027. [Epub ahead of print]

柳澤勝彦
時間軸を踏まえたアルツハイマー病発症予防.
実験医学増刊, 35(20): 169-172, 2017

柳澤勝彦
アルツハイマー病を理解する.
医療, 71(12): 513-515, 2017

木村展之
認知症研究におけるカニクイザルの有用性.
実験医学増刊, 35(12): 135-138, 2017

岡未来子, 飯島浩一, 安藤香奈絵
神経細胞内のミトコンドリア局在異常と認知症.
実験医学増刊, 35(12): 182-185, 2017

3. 著書、Chapters
Kimura N.
Type II Diabetes mellitus accelerates age-dependent A β pathology in cynomolgus monkey brain. In: **Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer disease ?** (edited by Dr. Yusaku Nakabeppu: published by Springer) (in press).

Matsuzaki K, Kato K, Yanagisawa K.
Ganglioside-mediated assembly of amyloid β-protein: roles in Alzheimer's

disease. In: **Progress in Molecular Biology and Translational Science** Volum 156, Gangliosides in Health and Disease. (edited by Ronald L. Schnaar and Pablo H.H. Lopez: published by ELSEVIER Academic Press) (in press)

4. その他
該当なし

5. 新聞・報道等
関谷倫子、飯島浩一
Yahoo ニュース、時事メディカル、JIJI.com、goo ニュース、他、平成 29 年 6 月 20 日
関谷倫子、飯島浩一
日刊工業新聞、平成 29 年 6 月 20 日朝刊、小胞体のタンパク質増量　神経細胞死を抑制
関谷倫子、飯島浩一
科学新聞、平成 29 年 6 月 23 日朝刊、ストレス応答系制御で神経変性疾患抑制期待
関谷倫子、飯島浩一
日経産業新聞、平成 29 年 6 月 30 日朝刊、脳の神経細胞死を抑制

柳澤勝彦
＜国内メディア＞
東海・関西医事新報, 2017 年 6 月 20 日, アルツハイマー病 期待される創薬の現場.
日本経済新聞, 2017 年 7 月 17 日, アルツハイマー病新薬不発. 発症前治療に転換.
日本経済新聞, 2017 年 7 月 24 日, 困難な診断安く正確に. MRI や血液検査活用.
日本医事新報, No.4889 (2018 年 1 月 6 日号) 炉辺閑話 2018「アルツハイマー病の早期診断と早期治療が可能になる日」
読売新聞, 2018 年 2 月 1 日朝刊, アルツハイマー血液で判別 原因物質 簡単に検査.
朝日新聞, 2018 年 2 月 1 日朝刊, アルツハイマー発症リスク 血液 0.5cc 判定率 90%.
中日新聞, 2018 年 2 月 1 日朝刊, アルツハイマー微量血液で手軽診断.
東海・関西医事新報, 2018 年 3 月 20 日, 微量の血液でアルツハイマー判定—国立長寿研と島津製作所.

朝日新聞DIGITAL, 2018年2月1日, アルツハイマー、血液で原因物質を検出 発症前診断に光.
YOMIURI ONLINE, 2018年2月1日, アルツハイマー、血液で判別…国立長寿研など.
産経WEST, 2018年2月1日, アルツハイマー病、血液で判定 治療薬開発に期待.
日経バイオテクONLINE, 2018年2月1日, 長寿研、島津など、血中関連ペプチドから脳内Aβ蓄積を検出する技術確立.
TOKYO Web, 2018年2月1日, 微量血液で認知症を発見 国立長寿研と島津製作所.
CHUNICHI Web, 2018年2月1日, アルツハイマー、微量血液で手軽診断 長寿研、田中耕一さんらと開発
47NEWS, 2018年2月1日, 微量血液で認知症を発見 国立長寿研と島津製作所.
NHK NEWS WEB, 2018年2月1日, アルツハイマー病 簡単な検査で判定可能な技術開発.
日テレNEWS24, 2018年2月1日, アルツハイマー病を少量血液で確認 世界初.
TBS NEWS, 2018年2月1日, アルツハイマー「血液検査で発見」、ノーベル賞・田中耕一さんら発表.
NHK総合, 2018年2月1日, おはよう日本, アルツハイマー病 簡単な検査で判定可能な技術開発.
日本テレビ, 2018年2月1日, スッキリ, 世界初 アルツハイマー早期発見.
TBSテレビ, 2018年2月1日, あさチャン!, わずかな量の血液で「アルツハイマー病」の原因となる物質を発見できる方法が発表された
東海テレビ, 2018年3月7日, みんなのニュースOne, 認知症患者への光となるか―ノーベル賞受賞者・田中耕一さんらと愛知県の長寿医療研究センターが共同研究.

＜海外メディア等＞
Nature Reviews Neurology, 16 February 2018, Research Highlight, 'Alzheimer disease: Blood amyloid-β successfully signals AD'
JAMA.com, 13 March 2018, Biotech Innovations, 'Plasma Biomarkers Predict Brain Amyloid-β Burden' 319(10): 972.
Scientific American, 31 January 2018, Neurological Health, 'A Big Step toward a Blood Test for Alzheimer's— A simple technique to gauge brain levels of a toxic protein could improve diagnosis and drug trials—'
Genetic Engineering and Biotechnology News, 31 January 2018,

‘Developing a Diagnostic for Alzheimer’s Disease—Elusive so Far, but Crucial for Drug Development and Research—'
Quarts, 31 January 2018, PLASMA PROTEINS, ‘Diagnosing Alzheimer’s may soon become much easier and cheaper’
Science News, 01 February 2018, News: Neuroscience, Biomedicine, Health, ‘A blood test could predict the risk of Alzheimer’s disease— High-tech analysis picks up minuscule bits of amyloid-beta floating in plasma—'
Alzforum, 02 Feb 2018, ‘Closing in on a Blood Test for Alzheimer’s?’
South China Morning Post, 01 February 2018, Lifestyle › Health & Wellness, ‘Alzheimer’s: 30-year wait is over for early-warning blood test that’s highly accurate’

6. 特許申請、取得状況
該当なし

Ⅱ. 学会・研究会等発表
1. シンポジウム、特別講演
柳澤勝彦
アルツハイマー病の治療と予防戦略.
第 52 回日本理学療法学術大会, 2017 年 5 月 12 日, 千葉市.

柳澤勝彦
新たなアルツハイマー病バイオマーカー開発の必要性と現状.
第 59 回日本老年医学会学術集会, 特別講演, 2017 年 6 月 14 日, 名古屋市

木村哲也
タウの生理学的・病態生理学的機能について.
第 59 回日本老年医学会学術集会, 2017 年 6 月 14 日, 名古屋市

Kimura N.
Age-related endocytic dysfunction is involved in Alzheimer's disease pathology.
第 60 回日本神経化学会, シンポジウム招待講演, 2017 年 9 月 9 日, 仙台市

Iijima KM.
Deciphering Alzheimer's Disease Pathogenesis from Gene Co-expression

Network.
Cutting Edge of Aging Research, The 13th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, 2018 年 2 月 3 日, Obu, Aichi, Japan

2. 国際学会発表

（ポスター）

Sekiya M, Wang M, Fujisaki N, Sakakibara Y, Ehrlich ME, Schadt EE, Gandy S, Ando K, Zhang B, Iijima KM.
Ectopic expression of human TREM2/TYROBP in Drosophila glial cells negatively affects transcriptional programs induced by Aβ42 and worsens tau-mediated neurodegeneration.
AD/PD2017, April 1, Vienna

Oka M, Suzuki E, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Mechanisms underlying age-dependent reduction in ATP levels in Drosophila brain neurons.
The 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference, May 10, 2017, Suita, Osaka, Japan

Ando K, Oka M, Maruko-Otake A, Ohtake Y, Sekiya M, Hisanaga S, Iijima KM.
CaMKII enhances tau-mediated neurodegeneration downstream of tau phosphorylation in transgenic *Drosophila* models of tauopathy.
The 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference, May 10, 2017, Suita, Osaka, Japan

Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y.
Dynein dysfunction impedes retromer trafficking and concomitant disruption of retrograde trafficking is required for the alteration in APP metabolism.
Society for Neuroscience 2017, 11 November, Washington DC, USA

Oka M, Suzuki E, Imamura H, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Increasing glucose uptake suppresses age-dependent reductions in ATP levels in brain neurons and behavioral deficits in Drosophila.
ASCB/EMBO 2017 meeting, December 5, 2017, Philadelphia, USA

3. 国内学会発表

（口頭）

Kimura N, Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K.
Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance.

第 40 回日本基礎老化学会, 2017 年 6 月 15 日, 名古屋市

Oka M, Suzuki E, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Mechanisms underlying age-dependent reduction in ATP levels in *Drosophila* brain neurons.
第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 22 日, 千葉市

Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y.
Concomitant disruption of dynein-mediated retrograde endosome trafficking impedes APP metabolism.
第 60 回日本神経化学会, 2017 年 9 月 8 日, 仙台市

Ando K, Hayashishita M, Chiku T, Saito T, Asada A, Hisanaga S, Iijima KM.
S6 kinase and insulin/IGF signaling regulates accumulation and toxicity of tau through Ser262 phosphorylation in a Drosophila model of tauopathy.
第 60 回日本神経化学会, 2017 年 9 月 8 日, 仙台市

Tomoki Chiku T, Oka M, Saito T, Sumioka A, Asada A, Hisanaga S, Iijima KM, Takashima A, Ando K.
微小管結合タンパク質タウシステイン残基の、タウ安定性と毒性における役割
Role of cysteine residues in microtubulebinding protein tau in its metabolism and toxicity.
2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年 12 月 8 日, 神戸市

Kanako M, Oka M, Asada A, Saito T, Hisanaga S, Suzuki E, Iijima KM, Ando K.
軸索ミトコンドリアの欠乏によるショウジョウバエ視神経軸索変性における CaMKII の役割.
2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年 12 月 8 日, 神戸市

（ポスター）
木村展之, 鈴木恵子, 土屋由加子
逆行性軸索輸送の包括的機能低下が Aβ の細胞内蓄積を誘導する.
第 36 回日本認知症学会, 2017 年 11 月 24 日, 金沢市

Sekiya M, Wang M, Fujisaki, N, Sakakibara Y, Zhang B, Iijima KM.
システム生物学による Aβ, tau, TREM2/TYROBP の遺伝子相互作用解析.

第 36 回日本認知症学会学術集会, 2017 年 11 月 24 日, 金沢市

Fujisaki N, Sakakibara Y, Sekiya M, Iijima KM.
転写因子 *NPAS3/trh* の欠損が AD 型神経変性を増悪化させるメカニズムの解析
第 36 回日本認知症学会学術集会, 2017 年 11 月 24 日, 金沢市

Kimura N, Suzuki K, Tsuchiya Y.
Concomitant disruption of retrograde trafficking induces intracellular accumulation of Aβ.
ConBio2017（第 90 回日本生化学会）, 2017 年 12 月 6 日, 神戸市

竹内真吾, 下澤律浩, 保富康弘, 木村展之
低グルコースに伴うオートファジーの亢進はエンドサイトーシス障害を増悪する.
Conbio2017（第 40 回日本分子生物学会）, 2017 年 12 月 6 日, 神戸市

石黒亮, 野間崇志, 木村展之, 昆隆英
グアニン四重鎖の酸化は TDP-43 による mRNA 輸送機能を阻害する.
ConBio2017（第 40 回日本分子生物学会）, 2017 年 12 月 8 日, 神戸市

林下幹輝, 斎藤太郎, 浅田明子, 久永眞市, 飯島浩一, 安藤香奈絵
インスリン/インスリン様成長因子（IGF） シグナリングのタウのリン酸化と毒性における役割.
2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年 12 月 7 日, 神戸市

伊藤圭哉, 浅田明子, 斎藤太郎, 久永眞市, 飯島浩一, 安藤香奈絵
タウによる神経変性における ESCRTIII complex の役割.
2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年 12 月 7 日, 神戸市

Sakakibara Y, Sekiya M, Iijima KM.
Neuroprotective roles of Toll-like receptors in glial cells during aging in *Drosophila.*
第 40 回日本分子生物学会年会, 2017 年 12 月 8 日, 神戸市

Quan X, Fujisaki N, Sakakibara Y, Sekiya M, Iijima KM.
Protective roles of *SUR*, a fly homologue of Sulfonylurea receptors, *ABCC8/SUR1* and *ABCC9/SUR2*, against age-associated neurodegenration in

Drosophila.
第 40 回日本分子生物学会年会, 2017 年 12 月 8 日, 神戸市

4. その他、セミナー等
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との関係.
平成 29 年度 名古屋市立大学大学院講義 創薬生命科学特別講義 II, 2017 年 5 月 24 日, 名古屋市立大学

柳澤勝彦
アルツハイマー病先制治療開発の現状.
第 14 回アンチエイジング静岡フォーラム, 2017 年 11 月 16 日, 静岡市

柳澤勝彦
認知症を発症前に防ぐためには？
中部大学医工融合健康プロジェクト主催市民セミナー, 2017 年 12 月 16 日, 名古屋市

柳澤勝彦
アルツハイマー病、脳のできごと、腸のできごと.
キタン会（名古屋大学経済学部同窓会）新年記念講演, 2018 年 1 月 6 日, 名古屋市

柳澤勝彦
我が国におけるレジストリー（オレンジレジストリー）やコホート研究の現状と課題.
日経・FT 共同プロジェクト第 1 回日英認知症会議 分科会 A-1 Science& R&D, 2018 年 3 月 15 日, 東京

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）60 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
該当なし

3. 文部科学省
木村 展之,（代表）210 万円
科学研究費助成事業　基盤研究 B
アルツハイマー病変形成を促進する新たなモデルマウスの開発.

飯島浩一,（代表）143 万円（総額 481 万円）
科研費研究費助成事業　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）2 万円
科研費研究費助成事業 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
飯島浩一（代表）1,365 万円（総額 4,528 万円、1 ドル=110 円換算）
米国 National Institute of Health, NIH/NIA U01AG046170
Integrative Biology Approach to Complexity of Alzheimer's Disease.

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

流動研究員

南　竜之介

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 29 年度研究活動の概要

本研究室ではアルツハイマー病（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いる。本年度は発症メカニズム解析に関して以下のような成果が得られた。

① アルツハイマー病の重篤化メカニズム解析

AD の発症には認知機能低下に加え神経変性が重篤化に関わっていることが明らかになっているが、AD における神経変性誘導の本質についてはあまり解っていない。我々は、AD の発症後期にアミロイドβ42（Aβ42）の N 末端が切断と環状化という修飾（pE 化）を受けて産生される pE-Aβに注目している。pE-Aβの機能を探るためショウジョウバエ複眼に Aβ42 あるいは pE-Aβを発現させて経時的に観察した。その結果、pE-Aβ特異的に小胞体ストレス応答が誘導されて神経変性が生じることを見いだした [1]。面白い事に、pE-Aβ と Aβ42 を同時に脳内で発現させたところ、Aβ42 の生化学的な性質が変化し、凝集促進が生じることが確認され、*in vitro* における「シーズ仮説」を支持する結果が得られている。今後は、このモデルを用いて AD における神経変性誘導の本質に迫っていきたい。

② 次世代型ショウジョウバエ AD 解析モデル

シアル酸を含む糖脂質であるガングリオシドは高等動物の神経系で多く発現し、AD やパーキンソン病といった神経変性疾患の発症にも関与していることが示唆されている。しかし、ガングリオシドはショウジョウバエを含む無脊椎動物では産生されていないことから、遺伝学的な解析これまであまり行われていなかった。そこで、我々はガングリオシドの産生に働くヒト酵素群（SAT1, GALT6）をショウジョウバエの神経系で発現させ、シアル酸（Neu5Ac）を餌で供給させることによりショウジョウバエにおいてガングリオシド（GM3）を産生させることに世界で初めて成功した。解析の結果、脳神経において Aβ蛋白質は GM3 の存在下でより凝集し易いことが確かめられ、*in vitro* での解析結果を支持する結果が得られた [2]。

参考文献

1. Tsuda L.et al. **Hum Mol Genet**, 26: 4642-4656, 2017

2. Yamasaki Y.et al. **Scientific Reports** (in press)

研究業績（創薬モデル動物開発室）

Ⅰ. 論文発表

1. 原著

Tsuda L*, Omata Y, Yamasaki Y, Minami R, Lim YM*.

Pyroglutamate-amyloid-β peptide expression in *Drosophila* leads to caspase-dependent and endoplasmic reticulum stress-related progressive neurodegeneration.

Hum Mol Genet, 26: 4642-4656, 2017

Yamasaki Y, Tsuda L*, Suzuki A, Yanagisawa K.

A novel *Drosophila* model of Alzheimer's disease: Induction of ganglioside synthesis accelerates assembly of amyloid β-protein in the brain.

Scientific Reports (in press)

2. 総説

津田 玲生

新規アルツハイマー病モデルマウス：加齢性感覚器障害とアルツハイマー病との関連.

日本基礎老化学会誌「**基礎老化研究**」**,** 41(1): 15-23, 2017

3. 著書、Chapters

Tsuda L*, Lim YM.

An Alzheimer's disease model system using *Drosophila.*

In: **Advances in Experimental Medicine and Biology Series**, *Drosophila* Models for Human Disease, Chapter 3. (edited by Yamaguchi M.: Springer Nature) (in press)

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道等

該当なし

6. 特許申請、取得状況

発明者　：山崎泰豊、柳澤勝彦、津田玲生

発明の名称：遺伝子組換え無脊椎動物アルツハイマー病モデルおよびその利用
出願年月日：国内出願　平成 29 年 5 月 19 日
出願番号：特願 2017-099855（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

Lim YM, Tsuda L.
Aβ pE3-42 in Drosophila leads to endoplasmic reticulum stress‐related neurodegeneration.
第 40 回日本基礎老化学会大会, 2017 年 6 月 14 日, 名古屋市

2. 国際学会発表

Tsuda L.
Chemical genetic approach to identify the therapeutic drugs for Alzheimer's disease using *Drosophila* and mouse model
4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference (APDRC4)、May 8, 2017, Osaka, Japan

Lim YM, Tsuda L.
Establishment of new Alzheimer's disease mouse model using auditory hair cells
Keystone Symposium, Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease (E2), May 18, 2017, Yokohama, Japan

3. 国内学会発表

南 竜之介、林 永美、山崎泰豊、津田玲生
ケミカルバイオロジーによるアルツハイマー病（AD）治療薬の開発研究.
第 36 回日本認知症学会学術集会, 2017 年 11 月 25 日, 金沢市

林 永美、山崎泰豊、南 竜之介、津田玲生
ショウジョウバエ NRSF/REST 相同因子 Charlatan の転写後修飾による神経機能調節機構.
第 40 回日本分子生物学会学術集会, 2017 年 12 月 10 日, 神戸市

4. その他、セミナー等

津田玲生
ケミカルジェネティックスを用いたアルツハイマー病治療薬の開発.
東京理科大学第 8 回 TR センターシンポジウム（教育講演）, 2018 年 1 月 20 日, 東京

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構
該当なし

2. 厚生労働省
該当なし

3. 文部科学省
津田玲生,（代表）120 万円（総額 150 万円）
文部科学省科学研究費　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

林 永美,（分担）30 万円
文部科学省科学研究費　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

津田玲生, (分担) 30 万円
文部科学省 科学研究費　基盤研究(B)
糖尿病および加齢はなぜ認知症の危険因子なのか？

4. 財団、その他
該当なし

先進医療データ管理室

（１）構成員

室長　武田　章敬

（２）平成 29 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認知症サポート医に関する研修のあり方に関する調査研究事業

Ａ．研究目的

①平成 28 年度診療報酬改定が認知症の人の身体疾患診療に与えた影響を明らかにする。

②認知症サポート医の現状と課題を明らかにすることでより良い研修のあり方を提案する。

Ｂ．研究方法

①全国の救急告示病院（3,819 ヶ所）を対象として認知症の人の身体疾患診療に関するアンケート調査を行った。

②平成 17～28 年度に認知症サポート医養成研修を修了した医師（6,716 名）を対象として研修受講及び活動実態に関するアンケート調査を行った。

Ｃ．研究結果

①有効な回答を得た 554 ヶ所について解析を行った。認知症ケア加算を算定している病院は全体の約 50%であり、これらの病院は認知症の人の身体疾患の緊急入院をより積極的に受け入れていた。認知症の人の身体疾患診療の評価の影響について質問したところ、認知症ケア加算を算定している病院では「スタッフの認知症ケアへのモチベーションが高くなった」「認知症患者の受け入れに関して、スタッフの協力が得やすくなった」「認知症ケア加算算定のため身体拘束をできるだけしないようになった」の順に回答が多かったが、認知症ケア加算を算定していない病院では「これまでと変化はない」の回答が最も多くみられた。

②有効な回答を得た 2,589 名について解析を行った。近年は受講の目的として認知症初期集中支援チームに協力するためと認知症ケア加算対象の院内チーム設置のために研修を受講する医師が増えていた。認知症初期集中支援チームに協力している認知症サポート医は認知症診療全般に対応が可能な医師が多く、連携や研修、地域の取り組み等への参加・協力に関しても十分に役割を果たしていた。

Ｄ．考察

①認知症ケア加算の新設等の診療報酬上の評価により現場での対応に好ましい変化が生じてきている可能性が示された。

②認知症初期集中支援チームが全ての市町村に設置されることになり、チーム員医師の要件である認知症サポート医の役割もより明確になりつつある。認知症サポート医には認知症に関する知識の他に社会制度や地域の社会資源に関する知識、多職種とのコーディネート能力が求められ、研修内容の更なる改善も必要と考えられる。

研究業績（先進医療データ管理室）

Ⅰ． 論文発表等

1. 原著

該当なし

2. 総説

武田章敬：

認知症ケアで協働していく人材；その強みを知る　認知症サポート医養成研修とかかりつけ医認知症対応力向上研修.

認知症ケア事例ジャーナル，10 巻 1 号：56-60，2017.

武田章敬，鳥羽研二：

認知症の医療・看護・介護・権利擁護と地域生活支援 改正道路交通法からみた認知症の人の生活支援.

Geriat. Med, 55(10):1095-98，2017.

武田章敬：

図説「認知症」地域連携.

医療, 71(11):467-471，2017.

武田章敬：

認知症初期集中支援チームの概要.

神経治療, 34(3)：294-297，2017.

3. 著書、Chapters

該当なし

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道等

該当なし

6. 特許申請、取得状況

該当なし

Ⅱ. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

該当なし

2. 国際学会発表

該当なし

3. 国内学会発表

該当なし

4. その他、セミナー等

武田章敬

「それって、ただのもの忘れ？」～認知症の正しい理解～

岡崎市民公開講座　認知症講演会，9 月 9 日，岡崎.

武田章敬

認知症と身体アセスメント.

平成 29 年度認知症初期集中支援チーム員研修会（5 回），10 月 15 日，神戸.

武田章敬

第 2 章　診断・治療の知識 講義編，演習編.

平成 29 年度認知症サポート医養成研修会（第 3 回），10 月 21 日，札幌.

武田章敬

認知症の診断と治療のポイント.

平成 29 年度札幌市認知症サポート医・かかりつけ医フォローアップ研修，10 月 28 日，札幌.

武田章敬

認知症サポート医の役割と情報共有.

静岡県認知症サポート医リーダー養成研修，11 月 3 日，静岡.

武田章敬

認知症サポート医の役割と認知症診療 Up to Date.

平成 29 年度　第 1 回認知症サポート医フォローアップ研修, 12 月 2 日, 名古屋.

武田章敬
認知症の人とその家族を地域で支える -認知症の理解と多職種連携-
平成 29 年度知多半島医療圏 在宅医療多職種連携推進研修会, 12 月 12 日, 半田.

武田章敬
認知症の介護.
名古屋大学医学部講義，1 月 23 日，名古屋.

武田章敬
認知症初期集中支援チームについて
愛知県保険医協会内科臨床研究会，3 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
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
該当なし

3．文部科学省
該当なし

4．財団、その他
該当なし