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

2018 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24

３．分子基盤研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30

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

５．創薬モデル動物開発室・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 52

６．先進医療データ管理室・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 57

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
木村 ゆみ、高松 礼奈
村上 恭子

研究技術員　池沼 宏

開発研究員　山脇 望美、山田 貴史
鈴木 順子、古橋 健悟

外来研究員
高橋 竜一、古山 浩子
宮地 俊、　井上 進
関 千江、　馬場 千紗

客員研究員
外山 宏、　河津 省司
木村 裕一、籏野 健太郎
山口 博司、石井 英樹
夏目 敦至、古川 高子
山田 雅之、毛利 彰宏

研究生
田島 稔久、志田原 美保
田中 郁子、植木 美乃
加藤 志保、齊藤 千晶
岩田 香織、堀江 良照
島田 菜美、平野 雅規
清水 将太、宇野 正治
井狩 彌彦、平工 直也
中村 善行、鈴木 恵一
高野 一輝、山本 洋花
深谷 直彦、平松 倭加彦
新島 萌、　河村 有香子
新城 美菜子、佟 箏

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、原田 翔平
森部 千華、服部 沙織

（２）平成 30 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、開発研究員として鈴木順子が 4 月、古橋健悟が 10 月に着任した。

研究活動では、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は、“Nature”への論文掲載後も実用化（薬事承認、保険収載）を目指して引き続き追加検討が進められている。

継続中の認知症臨床研究のうち PET 関連の２つの臨床研究は臨床研究法の特定臨床研究に移行した。また、脳内炎症イメージング研究に向けた新規薬剤の開発とその前臨床評価も着実に進捗している。ホットラボでは治験薬 GMP 下で PET 薬剤の製造が実施され、認知症治験の実施に貢献している。

分子探索子開発室：
木村泰之、小縣綾、池沼宏、山田貴史、鈴木正昭
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 30 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 脳内でミクログリアに特異的に発現する分子 Colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)を標的とした新たな PET リガンドとして、[11C]NCGG401 の標識合成法を確立し、その有効性評価を行った。まず、NCGG401 はその元化合物である BLZ945 と同程度の CSF1R キナーゼ阻害活性を有することを確認した。次に、健常ラット及び、てんかん重積モデルラットに [11C]NCGG401 を尾静脈投与し、PET 撮像及び動脈血代謝物分析を実施した。その結果、[11C]NCGG401 は健常ラットにおいて、PET イメージングのための十分な脳内移行性と早い洗い出しを認めた。また、非標識 NCGG401 の前投与により、分布容積は減少し、てんかん重積モデルラットにおいて、分布容積は増加した。以上の結果より、[11C]NCGG401 は標的分子への結合特異性を有し、ミクログリアイメージング用 PET リガンドとして有用である可能性が示唆された。

② [11C]イソプロテレノールの合成は、最適化をさらに進めることで、11C 標識 PET 製剤として最大収量 2 GBq、比放射能 100 GBq/μmol、放射科学純度 >99%を達成し、一般的な臨床用 PET 製剤と同程度の品質での合成が可能となった。

健常ラットに[11C]イソプロテレノールを経静脈投与したところ、脳内の放射能は SUV 0.5 程度の早いピークと洗い出しを認め、平衡状態における血漿中と脳内の濃度比である分布容積は 2 mL/cm3 程度であり、ラットにおいて比較的良好な脳内移行性を有していることが明らかになった。ラット脳の放射性代謝物分析を行ったところ、脳内放射能はおもに未変化体由来であったため、ヒトにおいても PET を用いて測定される脳内放射能濃度と血漿中 [11C]イソプロテレノール濃度の推移より、イソプロテレノールの脳内移行性が評価できると考えられる。

分子画像開発室：
加藤隆司、竹中章倫、深谷直彦、岡田佑介、岩田香織、中島和敬

AD 進行における脳領域特異性の multi-modal 解析と DLB 脳血流画像における CIS サインの検討

(1) AD進行におけるTHK-5351の集積とPiB集積、脳萎縮との脳局所関連の検討　【目的】THK-5351(THK)はタウとMAO-Bに結合するPET用薬剤であり、アルツハイマー病(AD)において、その集積はタウ蓄積と神経変性に関連するとされている。アミロイド蓄積はタウ蓄積が新皮質に広がる引き金を引くと考えられているため、本研究は、認知機能正常(CN)からアルツハイマー型認知症(ADD)までのAD continuumの中で、PiBとTHKの集積、脳萎縮とTHK集積との間、それぞれに領域特異的な関連性があるかを検討した。【方法】対象は、CNn(CN，PiB陰性)40例、CNp(CN，PiB陽性)11例、Pt(ADD及びMCI，PiB陽性)17例の計68例(74.6±5.2歳)。THK，PiBのPETデータからSUVR画像を作成し、脳の各脳領域のSUVR値を算出した。THKとPiBとの相関関係、THKと脳萎縮との関係を、SPMとSPSSを用いて解析した。【結果】対象者全例における解析では、特に後頭葉、左側頭葉下部では中等度以上の相関が認められた($r > 0.5$, $p < 0.001$)。CNp群では有意な相関は認めなかったが、Pt群では、海馬、後頭葉、側頭葉下部、頭頂葉下部で有意な相関が認められた($r > 0.5$, $p < 0.05$)。萎縮とTHKとの関係では、領域特異性が最も顕著に認められたのは海馬と海馬傍回であった($p<0.001$)。VSRADやMMSEとの偏相関係数は海馬のみが低値を示し、THK集積の病態生理学的な意義は、海馬と海馬傍回とでは、異なっていた。【結語】THKとPiBの集積度、THKと局所萎縮のそれぞれの間には、AD進行の中で、領域依存的な相関関係があることが示された。

(2) 脳血流SPECTにおけるcingulate sign(CIS)の検討　【目的】CISとはDLBの脳糖代謝画像で、後部帯状回で糖代謝が低下しないことを示すPET上の所見である。脳血流SPECT画像でのCISを検討した。【方法】対象は、IMP脳血流SPECTを行い、MIBG心筋シンチまたはFP-CIT SPECTの結果を含めて、ADD、レビー小体型認知症 (DLB), 健常高齢者(NC)に分類できた59例。脳血流SPECT 画像をeZISソフトで解析し、CIScore (CISの程度を示す指標)、Extent、Seviority、Ratioの各値を求め、臨床カテゴリの群間で統計学的に比較した。【結果】CIScoreはNC ≒ DLB<AD であった。DLBとAD ($p<0.0002$) 、NCとAD ($p<0.0004$)で有意差があり、ADとDLBの高い鑑別精度(AUC=0.826)を有していた。なお、DLBとADでは、CIScoreのみに有意差があった。【結語】CIScoreは、IMP脳血流SPECT画像でも、AD/DLBの鑑別する診断能力を有することが示された。

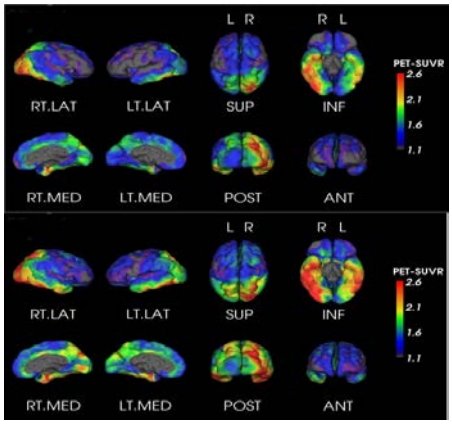
病態画像研究室：文堂昌彦
特発性正常圧水頭症と神経変性疾患の鑑別診断に関する研究

特発性正常圧水頭症（iNPH）は髄液腔の拡大と歩行・認知・排尿障害をきたし、髄液シャント手術によって症状の軽減が期待できる。しかし、認知機能障害は術後も緩解はせず、再燃することもしばしばである。近年はその原因としてアルツハイマー病の合併がよく議論される。当研究室では、iNPH におけ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 probable iNPH16 症例に対してアミロイド PET（^{11}C-PiB PET）、タウ PET（^{18}F-THK5351 PET）、臨床症状との関連性について検討した。また、シャント手術の１年後に PET を再検査し術後変化を追跡した。

^{11}C-PiB PET の集積は 6 例（37.5%）において、^{18}F-THK5351 PET の異常集積は全例において認められた。^{18}F-THK5351 PET 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、から後部帯状回、楔前部へ集積が伸展していった。頭頂葉および楔前部の ^{18}F-THK5351 PET 集積度と認知機能（ADAS および WAIS III）との間で有意な相関が認められたが、歩行や排尿障害との関連性は認められなかった。１年後の再検査では３例において THK PET の集積増加が認められたが、他の症例では、１割未満の微増減であり、シャント手術後による集積の改善は認められなかった。

^{11}C-PiB PET の異常集積率は同年齢層の認知機能正常な高齢者と同程度であり、iNPH による髄液ターンオーバーがアミロイド蓄積を促進するとは考えにくかった。^{18}F-THK5351 PET は程度の差はあるが全症例で異常蓄積が認められた。^{18}F-THK5351 PET は、タウの集積のみならず Astroglosis も反映している。

これらの結果によって、iNPH においてアルツハイマー病の合併とは独立したタウの蓄積と、そのメカニズムに関連した神経炎症が認知障害の進行に関与していることが示唆された。これはシャント手術によっても非可逆的であるため、認知機能障害は治療困難なのであろうと考えられる。



図：^{18}F-THK5351 PET 画像
側頭葉底面から後頭葉にかけての異常集積。この症例ではシャント手術１年後に集積が増加していた。

脳機能診断研究室：中村昭範、MULNIAD study group

高精度血液バイオマーカーによる早期の脳アミロイド蓄積の検出

【緒言】昨年度我々は、島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同して、Alzheimer病(AD)の原因物質の一つであるAmyloid β (Aβ) の脳内蓄積を高精度に捉えることができる血液バイオマーカーの開発に成功した(Nakamura et al., Nature, 2018)。この血液バイオマーカーが、特に軽微なAβ蓄積を捉える能力について、詳細に検討を行った。

【方法】対象は国内3施設から登録された認知機能正常高齢者(CN) 70名、MCI 46名、AD 61名、非AD型認知症性疾患24名の計201名（73.3±7.6歳）。血液バイオマーカーは、免疫沈降-質量分析法(IP-MS法)を用いて血漿のAβ関連ペプチド ($APP_{669-711}$, $Aβ_{1-40}$, $Aβ_{1-42}$)を測定し、それらの比を数学的に組み合わせたComposite biomarker (CB)値として求めた。脳内Aβの蓄積状態の指標としてPiB-PETを用い、PiBの皮質平均集積度(SUVR)のcutoff値を1.4として陽性/陰性に分類したものをstandard of truth (SOT)とした場合と、複数の核医学専門医による視覚読影判定をSOTとした場合のCBのパフォーマンスを、ROC解析を用いて比較検討した。

【結果及び考察】PiB-PETのSUVR判定を基準にした場合 AUC 92.7% 感度92.1%, 特異度84.8%, 正診率が88.1% と高値を示し、血液バイオマーカーの高い信頼性が示された。視覚読影を基準にするとPET判定との一致度は更に高まり、特異度は93.9%, 正診率も92.5%に達した。SUVRによる定量評価と視覚評価の不一致例はSUVR cutoff値(=1.4) の周辺に多く、特に閾値下の1.2-1.4の範囲に集中していた。これらは、SUVR値による定量的判定ではAβ陰性と評価されるが、視覚読影で詳細に評価すると脳局所の軽微なPiBの集積が認められるケースで、それらの約8割(11/14)は血液CB値が陽性であった。更に臨床カテゴリー毎のROC解析も行ったところ、やはり視覚判定を基準にした方が全般的に血液バイオマーカーのパフォーマンスは全般的に向上し、その向上効果は特にCN群において顕著で、AUCが89.3%から97.3%に改善した。アミロイド蓄積が脳の局所に限定している場合、視覚読影で捉えることができても皮質平均SUVRは閾値に達しないことがある。従ってこれらの結果は、CBが脳局所の軽微なAβ蓄積を感度高く捉えられることを強く示唆する。

【結語】我々が開発した血液バイオマーカーは、Aβ蓄積が軽微な段階、特にpreclinical stageの初期の病変から高い精度で捉えることができる可能性があり、AD riskを有する高齢者を検出するスクリーニングツールとして有用で、ADの一次予防法、二次予防法の開発に貢献すると期待される。

研究業績（脳機能画像診断開発部）

I.　論文発表等

1. 原著

Kitamura S, Shimada H, Niwa F, Endo H, Shinotoh H, Takahata K, Kubota M, Takado Y, Hirano S, Kimura Y, Zhang MR, Kuwabara S, Suhara T, Higuchi M:
Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Nov;89(11): 1208-1214.
doi: 10.1136/jnnp-2018-317970. Epub 2018 Jun 8.

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. 2018 May 1;141(5): 1470-1485. doi: 10.1093/brain/awy044.

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. 2018 Aug;14(8): 1077-1087. doi: 10.1016/j.jalz.2018.03.009. Epub 2018 May 9.

Kawashima S, Ueki Y, Kato T, Ito K, Matsukawa N:
Reduced striatal dopamine release during motor skill acquisition in Parkinson's disease.
PLoS One. 2018 May 30;13(5): e0196661. doi: 10.1371/journal.pone.0196661. eCollection 2018. PubMed PMID: 29847548.

Fujisawa C, Umegaki H, Kato T, Nakashima H, Kuzuya M, Ito K, Toba K and Sakurai T:
Correlation between regional cerebral blood flow and body composition in healthy

older women: A single-photon emission computed tomography study.
Geriatr Gerontol Int. 2018 Aug;18(8): 1303-1304. doi: 10.1111/ggi.13444.

Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, Tagai K, Niwa F, Kitamura S, Endo H, Ono, M, Kimura Y, Hirano S, Mimuro M, Ichise M, Sahara N, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M:
Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula.
Neurology. 2019 Jan 8;92(2): e136-e147. doi: 10.1212/WNL.0000000000006736. Epub 2018 Dec 7

Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A:
Smaller hippocampal volume and degraded peripheral hearing among Japanese community dwellers.
Front Aging Neurosci. 2018 Oct 16;10: 319. doi: 10.3389/fnagi.2018.00319. eCollection 2018.

Saji N, Sakurai T, Ito K, Tomimoto H, Kitagawa K, Miwa K, Tanaka Y, Kozaki K, Kario K, Eto M, Suzuki K, Shimizu A, Niida S, Hirakawa A, Toba K; Strawberry study investigators:
Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol for a multicentre, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study).
BMJ Open. 2018 Nov 25;8(11): e021759. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021759.

Kitaguchi N, Kato T, Matsunaga S, Hirano K, Iwata K, Kawaguchi K, Fujita K, Takechi H, Hasegawa M, Yuzawa Y, Ito K:
Removal of blood amyloid-β with hemodialysis reduced brain amyloid-β, confirmed by brain imaging: a case report.
Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Nov 1;14: 2931-2937. doi: 10.2147/NDT.S186118. eCollection 2018

Endo H, Shimada H, Sahara N, Ono M, Koga S, Kitamura S, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Zhang MR, Kuwabara S, Dickson DW, Toda T, Suhara T, Higuchi M:

In-vivo binding of a tau imaging probe, [^{11}C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy.
Movement Disorders. 2019 Mar 20. doi: 10.1002/mds.27643. [Epub ahead of print]

Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative:
Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study.
Alzheimers Dement (N Y). 2018 Jul 12;4: 765-774. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.008. eCollection 2018.

Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Iwatsubo T, Toda T, Iwata A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative:
Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
J Alzheimers Dis. 2019;68(2): 777-788. doi: 10.3233/JAD-181115.

菅原通代、岩田香織、Burkhard Maess、加藤隆司、倉坪和泉、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group:
体性感覚誘発脳磁場波形にアルツハイマー病が与える影響.
日本生体磁気学会誌、Vol. 31. 126-127

岩田香織、Pabulo Cuesta、菅原道代、加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group:
顔表情自動認知時の脳領域間　event-related functional connectivity.
日本生体磁気学会誌、Vol. 31. 140-141

2. 総説
Nakamura A:
Editorial: Plasma biomarker for Alzheimer's disease: Are we ready now for clinical

practice and drug trials?
The journal of prevention of Alzheimer's disease. 2018;5: 158-159

文堂昌彦：
8. 正常圧水頭症について教えてください.
理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A、医歯薬出版株式会社、2018年5月25日発行

文堂昌彦：
27. 認知症の診断に有用な画像検査の種類と特徴的な所見について教えてください.
理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A、医歯薬出版株式会社、2018年5月25日発行

加藤隆司、木澤　剛、伊藤健吾：
28. PET検査について教えてください.
理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A、医歯薬出版株式会社、2018年5月25日発行

加藤隆司、木澤　剛、伊藤健吾：
29. アミロイドイメージングについて教えてください.
理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A、医歯薬出版株式会社、2018年5月25日発行

文堂昌彦：
特発性正常圧水頭症、シャント手術効果予測の現状と問題点　ー診療ガイドライン第２版以降の研究報告についてー.
特集/４大認知症以外の「そのほかの認知症」について　ー診断をする際のポイントと最近の知見ー.
老年精神医学雑誌、2018年6月20日発行　VOL.29/6

木澤　剛、加藤隆司、木村泰之、伊藤健吾：
脳血流SPECT　in 特集「画像診断医のための認知症画像診断」.
画像診断、38(9): 912-920,　8月号 2018年7月25日発行

加藤隆司、木村泰之、竹中章倫、伊藤健吾：
4. PET検査（FDG，アミロイド，タウ） in:「認知症トータルケア」 VII章神経画像検査、血液検査、髄液検査.
日本医学会雑誌、147巻・特別号(2): 204-206、2018年10月15日発行

伊藤健吾、竹中章倫、木村泰之、加藤隆司、中村昭範：
認知症の診療と研究におけるPET検査.
老年期認知症研究会誌、22: 65-68、2018年10月24日

文堂昌彦：
治療可能な認知症（慢性硬膜下血腫など）in:「認知症トータルケア」
日本医師会雑誌、第147巻特別号（2）: S15-16、2018年10月

中村昭範：
認知症の早期診断技術の進歩.
認知症関連定期情報誌「アンサンブル」、2018年12月 Vol.9

中村昭範：
Alzheimer病の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.
医学のあゆみ、 2019, 268(7): 588、2019年2月発行

伊藤健吾、木村泰之、加藤隆司：
第３章 各論１ 認知症の診断 ２.画像診断.
認知症の予防とケア、長寿科学振興財団、81-89、2019年3月刊行

3. 著書、Chapters
該当無し

4. その他
該当無し

5. 新聞・報道等
中村昭範：
NCBN ニュースレター 第 4 巻第 2 号、2018 年 4 月 30 日
「バイオバンクの利活用で創出された成果」

中村昭範：
Newton、2018 年 5 月 7 日
「微量の血液でアルツハイマー病を早期診断」

6. 特許申請、取得状況
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 31 年 1 月 18 日（登録済）
　　国際出願　平成 29 年 9 月（出願中）
出願番号：特許第 6467512 号（国内）
　　PCT/JP2016/076706（国際）
出願人　：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

発明者：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（国内出願中）
　　国際出願　平成 30 年 5 月 29 日（出願中）
出願番号：特許番号：2017-150745（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、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:
Development of plasma biomarkers for Alzheimer's disease;
The 4th ICAH-NCGG Symposium, 2018 May 10, Taipei.

Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Ito K, Arai H:
Frailty, Cognition, and Regional Gray Matter Volumes: Evidence from Voxel-based Morphomety.
The 14th International Symposium on Geriatrics and Gerontology, Dec 1st 2018, Obu, Aichi

Nakamura A:
High performance plasma amyloid-β biomarker: next steps for clinical applications. International Symposium on Biomarkers for Alzheimer's Disease (ISBAD 2019 Japan), March 22, 2019, Kyoto

加藤隆司：
シンポジウム19 画像診断のprogressとpitfall：脳血流SPECTの認知症診断における役割と課題.
第37回日本認知症学会学術集会、2018年10月13日、札幌

加藤隆司：
未承認 PET 薬剤の臨床研究、In PET 核医学ワークショップ.
第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 17 日、那覇

中村昭範：
アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の可能性.
北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン：第 5 回認プロシンポジウム、2019 年 2 月 2 日、金沢

中村昭範：
アルツハイマー病のアミロイド病変を早期に捉える高精度血液バイオマーカー.
第 22 回認知症を語る会、2019 年 2 月 23 日、東京

伊藤健吾：
認知症分野におけるクリニカルイノベーションネットワーク（CIN）の現状.
「日本における認知症研究の最前線」公開シンポジウム、2019 年 2 月 24 日、名古屋

中村昭範：
脳内アミロイド病変を早期に捉える血液バイオマーカーの開発.
「日本における認知症研究の最前線」公開シンポジウム、2019 年 2 月 24 日、名古屋

特別講演
Nakamura A:
High Performance Plasma Biomarkers for Alzheimer's Disease.

International Alzheimer's Disease Conference 2018, September 8, 2018, Hong Kong.

Nakamura A:
Keynote: Developing Landscape of Blood Based Biomarkers for Alzheimer's.
Alzheimer's Association Satellite symposium (AAIC), Bengaluru, India, 2018 Dec 19

伊藤健吾：
認知症の診療と研究における PET 検査.
第 32 回老年期認知症研究会、2018 年 7 月 28 日、東京

中村昭範：
アルツハイマー病の病態を捉える画像や血液バイオマーカー.
第 14 回「必須脂肪酸と健康」研究会、2018 年 8 月 3 日、京都

中村昭範：
アルツハイマー病の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.
第 8 回認知症予防学会学術集会、Hot Topics. 2018 年 9 月 23 日、東京

中村昭範：
アルツハイマー病の血液・画像バイオマーカー.
第 29 回日本老年医学会東海地方会、2018 年 11 月 3 日、名古屋

中村昭範：
アルツハイマー病の早期診断：血液バイオマーカーの開発とその可能性.
第 41 回日本分子生物学会年会、ワークショップ講演、2018 年 11 月 30 日、横浜

伊藤健吾：
認知症の画像診断：最近の話題から.
第 5 回京滋ディメンシアコングレス、2019 年 1 月 19 日、京都

文堂昌彦：
脳神経外科医の立場から：iNPH に併存する認知症の診断と治療に対する影響.
第 20 回日本正常圧水頭症学会、プレミーティングセミナー、2019 年 2 月 22 日、

大阪

伊藤健吾：
認知症の研究と診療における PET 検査について.
東レ先端融合研バイオ要素技術連絡会勉強会、2019 年 2 月 28 日、鎌倉

伊藤健吾：
認知症の診療における PET の有用性について.
愛知 PET 講演会、2019 年 3 月 8 日、名古屋

2. 国際学会発表

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:
Alterations of central metabotropic glutamate receptor 5 binding and glutamate concentrations by food intake.
CINP 31st World Congress, June 19, 2018, Vienna, Austria

Ogata A, Kimura Y, Yamada T, Bin Ji, Seki C, Ichise M, Abe J, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K:
Development of PET imaging of Colony Stimulating Factor 1 Receptor Expressed on Microglia.
The XII International Symposium of Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2018), July 12, 2018, London, UK

Shimada H, Ono M, Tagai K, Kubota M, Kitamura S, 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, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M:
Clinical and preclinical characterization of Tau PET ligand ^{18}F-PM-PBB3 in diverse tauopathies.
Alzheimer's Association International Conference, July 22, 2018, Chicago, USA

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

Plasma biomarker with high accuracy in predicting brain amyloid-β burden: Initial results across two independent large cohorts NCGG (Japan) and AIBL (Australia).
Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, USA

Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, JADNI:
The effect of age and sex on evaluation hippocampal atrophy in normal and mild AD dementia, J-ADNI study.
Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, USA

Ikenuma H, Koyama H, Kajino N, Kimura Y, Ogata A, Abe J, Kawasumi Y, Kato T, Suzuki M, Ito K:
Synthesis of ^{11}C-Labeled (*R*,*S*)-Isoproterenol and Preclinical PET Study (LBAP 097)
The World Molecular Imaging Congress 2018 (WMIC2018), September 13, 2018, Seattle, USA

Ogata A, Kimura Y, Yamada T, Bin Ji, Seki C, Ichise M, Abe J, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K:
The evaluation of a novel PET ligand for colony stimulating factor 1 receptor in status epilepticus model rat brains.
EANM'18 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 13-17, 2018, Düsseldorf, Germany

Shimada H, Tagai K, Kubota M, Takahata K, Takado Y, Shinotoh H, Yamamoto N, Sano Y, Seki C, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Ono M, Tempest P, Jang MK, Seibyl J, Barret O, Alagille D, Mareck K, Sahara N, Kawamura K, Zhang MR, Hattori N, Kuwabara S, SuharaT, Higuchi M:
In vivo distribution pattern of ^{18}F-PM-PBB3 (^{18}F-APN-1607) and its relationship with clinical features in diverse 4-repeat tauopathies.
Human Amyloid Imaging Conference, January 18, 2019, Miami, Florida, USA

3. 国内学会発表

中村昭範、岩田香織、新畑豊、武田章敬、鷲見幸彦、倉坪和泉、文堂昌彦、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD study group：
顔ー名前想起に関わる脳内プロセスの加齢変化、及び軽度認知障害による影響

の検討.
第 59 回日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 26 日、札幌

鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二：
治験や臨床研究の加速化を目指した MCI レジストリの構築と事務局体制の整備.
第 59 回日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 26 日、札幌

倉坪和泉、伊藤健吾、永田理紗子、鷲見幸彦：
認知症領域の臨床研究における神経心理検査評価者への教育.
第 59 回日本神経学会学術大会、2018 年 5 月 26 日、札幌

千田一嘉、新畑豊、伊藤健吾：
国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センターにおける教育・研修事業報告.
第 60 回日本老年医学会学術集会、2018 年 6 月 14 日、京都

菅原通代、岩田香織、Burkhard Maess、加藤隆司、倉坪和泉、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：
体性感覚誘発脳磁場波形にアルツハイマー病が与える影響.
第 33 回日本生体磁気学会大会、2018 年 6 月 15 日、広島

岩田香織、Pabulo Cuesta、菅原道代、加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：
顔表情自動認知時の脳領域間　event-related functional connectivity.
第 33 回日本生体磁気学会大会、2018 年 6 月 15 日、広島

平島 学、鈴木啓介、佐藤弥生、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上麻希、進藤由美、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二：
臨床試験の加速化を目指した軽度認知障害（MCI）レジストリの構築.
第 39 回日本臨床薬理学会学術総会、2018 年 7 月 3 日、京都

中村昭範、金子直樹、加藤隆司、石井賢二、石井一成、新畑　豊、岩本慎一、伊藤健吾、田中耕一、柳澤勝彦：
脳内アミロイド β 集積を反映する血液バイオマーカー：多施設共同研究による精度の検討.
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌

中島和敬、加藤隆司、西田裕紀子、岩田香織、文堂昌彦、佐治直樹、白川誠士、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：
PiB-PET の皮質平均集積度の縦段的変化に関する検討.
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌

岩田香織、加藤隆司、中島和敬、櫻井　孝、武田章敬、服部英幸、鷲見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：
AD continuum における THK5351 の集積と脳萎縮との関連検討.
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌

竹中章倫、岩田香織、加藤隆司、新畑　豊、倉坪和泉、本田　愛、遠藤英俊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group：
AD continuum における THK5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討.
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌

岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、中村昭範、服部英幸、外山宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪威 Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative：
PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討.
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌

倉坪和泉、鷲見幸彦、永田理紗子、伊藤健吾：
臨床研究に関わる神経心理検査評価者への教育.
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌

中島和敬、中村昭範、西田裕紀子、岩田香織、木村泰之、文堂昌彦、佐治直樹、白川誠士、伊藤健吾、加藤隆司　MULNIAD study group：
アミロイドβの皮質平均集積度の縦断的変化に関する統計学的検討.
第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇

岩田香織、加藤隆司、中島和敬、木村泰之、櫻井孝、武田章敬、服部英幸、鷲見幸彦、伊藤健吾、中村昭範　MULNIAD study group：
AD continuum における THK-5351 集積と脳萎縮との領域間相関の検討.
第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇

竹中章倫、岩田香織、中村昭範、木村泰之、新畑豊、倉坪和泉、本田愛、遠藤英俊、伊藤健吾、加藤隆司　MULNIAD study group：
AD continuum における THK-5351 集積とアミロイド集積の領域間の関係の検討.
第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇

岡田佑介、岩田香織、 加藤隆司、 木村泰之、 中村昭範、 服部英幸、 外山宏、 石井一成、 石井賢二、 千田道雄、 伊藤健吾、 岩坪威、 Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative：
PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討.
第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 15 日、那覇

本田愛、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、佐藤弥生、平島学、鈴木啓介、伊藤健吾：
臨床研究における PET 検査に関連するトラブル事例の集計.
第 3 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、2018 年 12 月 1 日、名古屋

田中誠也、鈴木啓介、馬田美和、川影美千代、佐藤弥生、伊藤健吾、鷲見幸彦：
臨床研究において一定の品質を担保するための実用的なモニタリング体制の構築.
第 3 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、2018 年 12 月 1 日、名古屋

平島 学、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾：
治験関連情報の一元管理を可能とする治験管理システムの開発～被験者情報登録システムと治験業務データベースの構築～.
日本臨床試験学会第 10 回学術集会総会、2019 年 1 月 26 日、東京

川影美千代、脇之薗真理、鈴木啓介、伊藤健吾：
研究計画書の作成支援の取り組み　―記載不足と言われないために―.
日本臨床試験学会第 10 回学術集会総会、2019 年 1 月 26 日、東京

文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、伊藤健吾：
特発性正常圧水頭症のアミロイド、タウPET.
第20回日本正常圧水頭症学会、2019年2月23日、大阪

西崎成紀、大脇駿平、澤戸稚保美、神谷正樹、青山貴文、松村純、森北侑衣、谷本正智、近藤和泉、文堂昌彦：
特発性正常圧水頭症における、シャント手術と課題特異的リハビリテーションによる動作性知能の改善.

第20回日本正常圧水頭症学会、2019年2月24日、大阪

大脇駿平、青山貴文、相本啓太、西崎成紀、松村純、森北侑衣、谷本正智、伊藤直樹、近藤和泉、文堂昌彦：
特発性正常圧水頭症患者の歩行障害に対する特異的リハビリテーション効果の検討.
第20回日本正常圧水頭症学会、2019年2月24日、大阪

古山浩子、泉関督人、鈴木正昭：
プロスタグランジン一般合成法の要となる「3 成分連結プロセス」のグリーン化と新たな神経保護活性 TIC 類合成中間体への応用.
日本化学会第 99 春季年会、2019 年 3 月 16 日、神戸

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）.
日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー、2018 年 5 月 12 日、東京

伊藤健吾：
PET 検査の臨床使用ガイドライン.
日本核医学会春季大会核医学指導者コース、2018 年 5 月 13 日、東京

中村昭範：
アルツハイマー病の診断に役立つバイオマーカー：画像から血液検査まで.
鹿児島市医師会勤務医会総会・研修会講演、2018 年 6 月 1 日、鹿児島

加藤隆司：
認知症の画像診断（認知症診療における画像バイオマーカーの役割）.
千種区医師会勉強会、2018 年 6 月 27 日、名古屋

中村昭範：
アルツハイマー病を早期に発見するには？
国立長寿医療研究センター認知症予防市民フォーラム、2018 年 9 月 17 日、東京

杉本典夫、中村昭範：
DP-plot 新しい診断解析手法の提案

ICCR 主催 CRD セミナー、統計学実践編Ⅰ　第 9 回、2018 年 9 月 25 日、大府

中村昭範：
アルツハイマー病の診断に役立つ画像・血液バイオマーカー.
島津製作所テクノフェア　特別講演、2018 年 11 月 1 日、京都

加藤隆司：
認知症の画像診断：鑑別と病態.
第 4 回有情の会、2018 年 12 月 05 日、名古屋

伊藤健吾：
認知症と画像診断（１）―認知症とは？―
名古屋大学医学部保健学科講義、2018 年 12 月 10 日、名古屋

加藤隆司：
認知症の画像診断：画像診断と病態解析.
トヨタ記念病院神経内科講演会、2018 年 12 月 14 日、豊田

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、2018 年 12 月 17 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）55万円

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）1,130万円
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.

中村昭範,　（分担）13,500万円
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.

2. 厚生労働省
なし

3. 文部科学省
伊藤健吾,（代表）10万円（総額520万円）
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）240万円
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.

木村泰之，（代表）100万円（総額741万円）
科学研究費補助金（基盤B）
神経変性疾患の創薬標的たるマイクログリア特異的発現分子のPETイメージングの開発.

池沼　宏，（分担）90万円
科学研究費補助金（基盤B）
神経変性疾患の創薬標的たるマイクログリア特異的発現分子のPETイメージングの開発.

小縣　綾，（分担）100万円
科学研究費補助金（基盤B）
神経変性疾患の創薬標的たるマイクログリア特異的発現分子のPETイメージングの開発.

加藤隆司，（分担）10万円
科学研究費補助金（基盤B）
神経変性疾患の創薬標的たるマイクログリア特異的発現分子のPETイメージングの開発.

鈴木正昭，（分担）10万円
科学研究費補助金（基盤B）
神経変性疾患の創薬標的たるマイクログリア特異的発現分子のPETイメージングの開発.

伊藤健吾，(分担) 71.5万円

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，（分担）19.5万円
科学研究費補助金（基盤C）
高い脳内移行性を有する非環式レチノイド類の11C標識PETプローブの創製.

鈴木正昭，（分担）6.5万円
科学研究費補助金（基盤C）
高い脳内移行性を有する非環式レチノイド類の11C標識PETプローブの創製.

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

　　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

（２）平成 30 年度研究活動の概要

本研究部は、アルツハイマー病（AD）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治療薬（疾患修飾薬）の開発にも着手した。平成 30 年度の研究活動の概要は以下の通りである。

治療薬探索研究部に於いては、①平成 29 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)を標的とする先制治療薬開発、②平成 29 年度より着手したタウオリゴマーを標的とする治療薬開発、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、リードの最適化により見出した化合物 X が薬効試験に於いてアミロイド蓄積に対する一定の効果を示したため、更なる開発を推し進めるため製薬会社へのライセンス活動を行った。同時に、新規なインビトロ評価系の立ち上げと化合物選択の為の準備を行った。

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の木村室長と協同して、シナプス毒性を発現するタウオリゴマーの分子サイズの絞り込みとリコンビナントタウオリゴマーの合成法確立、またシナプス毒性発現のメカニズム解明を行い、本発見に基づくスクリーニング法を知財化した。現在、アカデミア等との共同研究を通して、全てのモダリティ創薬（低分子化合物、中分子化合物、及び抗体）を展開中である。

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低分子化合物の同定を目指し、インビトロ評価系としてミクログリア細胞を用いた炎症性サイトカイン・一酸化窒素の産生測定系を構築し、化合物のスクリーニングを実施した。その結果、見出されたヒット化合物Ｙについて、新規性の担保、活性や脳移行性の向上を目指して、構造展開を実施中である。

治療薬探索研究部：河合　昭好

アルツハイマー病の病理学特徴は老人斑と神経原線維変化であり、前者は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29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法に関する特許を出願した。

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。特に有望視されていたアデュカヌマブを初めとする抗体や BACE 阻害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）の同定とその後の最適化（インビトロ活性、溶解度、代謝安定性、脳移行性、タンパク結合率、安全性等）を行い、バランスの取れた低分子化合物の同定を行った。特に脳移行性と脳内でのタンパク結合率を指標に選んだ代表化合物 X が、病態モデルマウス（Tgマウス）に於いて脳内アミロイド蓄積に対する一定の抑制効果を示した。これらの結果に基づき更なる開発を目指して、現在製薬企業等との協業に向けての話し合いを検討中である。

また人の脳内でのAβ42の重合をインビトロで再現する新規な評価法の開発とそれに基づく化合物選択も計画中である。最近柳澤らはヒト脳より調製したシナプス膜脂質より抽出した脂質を原子間力顕微鏡(AFM)下で再構成し、この上でAβ42重合過程を定量的に観察可能であることを示した（Oikawa et al., PLOSone, 2015）。この研究実績を応用して、東京都健康長寿医療センター、東京薬科大学、慶応大学との共同研究にて人の脳内でのAβ42 の重合を阻止する低分子化合物の探索を可能にする新規な評価系の立ち上げを行っている。本評価系でAβ42 重合を有意に抑止する低分子化合物が得られた場合、速やかに製薬企業等と協議し、前臨床試験への展開を検討する。

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及びタウオリゴマーが 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タウオリゴマーがシナプス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室長は 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 D）によってキャンセルされることを明らかにした。

H30 年度は木村室長と協同して創薬標的としての検証を行った。結果、シナプス障害を誘導するメカニズムとして、細胞外タウオリゴマーがシナプス外タンパク Z に直接結合してカルシウムの流入を引き起こし、同時にタンパク Z の内在化とタウオリゴマーの取れ込みを誘導すること、またシナプス毒性を発現するタウオリゴマーの分子サイズは 1,000kDa 以下であることを見出した。前述の抗体 D は病態モデルマウス（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、細胞外タウオリゴマーの創薬標的としての検証はほぼ完了したと考え創薬研究に取り掛かった。具体的には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タンパク Z 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全てのモダリティ創薬（低分子化合物、中分子化合物、及び抗体）を展開中である。

まず低分子化合物の探索においては、シナプス毒性発現に重要なタウの C 末端ペプチドとそれを認識する抗体 D との結合を利用した ELISA 法により、その結合を阻害する低分子化合物の探索を行った。FAD 承認済みの既存薬ライブラリー約 1800 化合物 を本 ELISA 法にて評価した。更にタウオリゴマーとタンパク Z との結合をより直接的に評価する方法の開発も行っており、確立後スクリーニングを行う予定である。

中分子化合物に関しては AMED の BINDS（東大　菅）を通して、10^{12} の特殊環状ペプチドライブラリーからタウオリゴマーに結合する強力なバインダーを探索中である。

タウオリゴマー特異的な抗体は治療薬としてだけでなく、バイオマーカーとしても可能性があることから抗体の探索も検討中である。

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 の病理学的特徴としては、神経細胞変性による脳萎縮、アミロイドβタンパクからなる老人斑の沈着、タウタンパクからなる神経原線維変化の蓄積が挙げられる。AD の発症・進展には、これらタンパクの関与を示す数多くの報告があり、それらを標的とした様々な治療法（タンパクの生成阻害・凝集阻害・リン酸化阻害・捕捉など）の開発が精力的に推し進められている。

また一方で、アミロイドβやタウが生成・凝集する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 病態の進行に大きく影響を及ぼす可能性のあることが以前より提唱されている。例えば AD 病理において、脳内免疫を担当するミクログリアは凝集したタンパクへ集積して活性化しており、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。実際、近年実施されている AD のゲノムワイド関連解析からは、ミクログリアに関連する AD リスク遺伝子が複数報告されている。

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。本年はインビトロ評価系として、ミクログリア細胞を用いた炎症性サイトカイン・一酸化窒素の産生測定系を構築し、化合物スクリーニングを実施した。その結果、複数のヒット化合物を見出した。中でも強い産生阻害活性を有するヒット化合物 Y については、活性の増強や脳移行性・安全性等の向上を目指して、新規化合物のデザイン・合成・評価を現在実施中である。

研究業績（治療薬探索研究部）

I.　論文発表等

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：河合　昭好、木村　哲也、呼和　哈斯

発明の名称：タウオパチーの治療薬または予防薬のスクリーニング方法

出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

出願日　平成 30 年 11 月 1 日

出願番号　特願 2018-206594

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

なし

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
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

　認知症病態解析室　福森　亮雄

流動研究員・研究員

　鈴木　香

　田代　善崇

　野田　泰裕

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

　荒田　えり

　山本　美帆

事務補助員

　神藤　由香

　大塚　和子

（２）平成 30 年度研究活動の概要

里が当研究部部長として着任し、約２年半が経過した。福森室長、篠原室長および３名の研究員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、成果を出しつつある。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３遺伝子のゲノム編集ノックアウト（KO）マウスの作出に成功した。一つの遺伝子の KO マウスは白質病変モデルにおいてフェノタイプの変化が認められ、そのメカニズムを解析中である。あとの２遺伝子に関しては、コンディショナルノックアウトマウスの作成を行った。

また糖尿病合併 AD モデルの解析により、アミロイドβ（Aβ）は糖尿病マウスの寿命を短くすることが判明した。そのメカニズムとして脳内におけるミクログリアおよびアストロサイトに変化が起こっていることを確認した。今後、これらのグリア系細胞の変化を分子レベルで明らかにしていく。また、ヒトのデータベースを用いて AD と糖尿病の寿命に与える影響の検討を行い、興味深い結果が得られた。

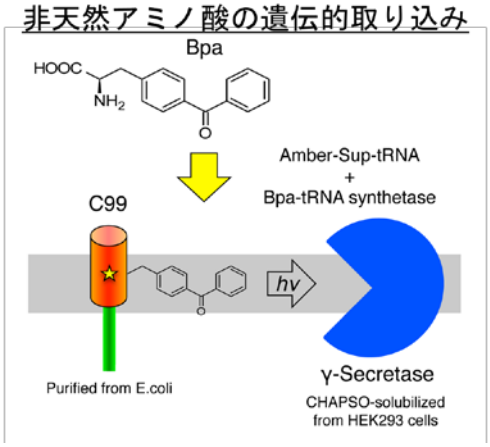
②加齢による認知症促進の因子の解明

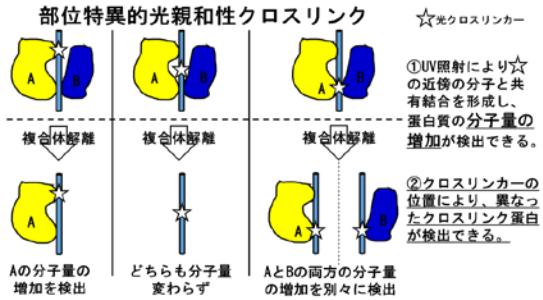
数年をかけて独自に作成してきた時間・空間的 Aβ 発現マウスの系が完成した。Aβ を若年期と老年期にそれぞれ発現させることで Aβ に対する生体防御反応の変化を検出する。これらおよびヒトのサンプル・データの解析により、加齢による認知症促進因子の解明を行う。

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室長がこれまで行ってきた研究テーマであるアルツハイマー病(AD)の病原蛋白 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[1-4]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[5]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[6]。　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。　このエクソサイトを標的とする Aβ 選択的阻害剤の開発を目指している。





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、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. Steiner H, Fukumori A, Tagami S, Okochi M., **Cell Stress**. 2018; 2, 282-331
5. Fukumori A. et al. **BioSpektrum** 24(1):34-36 2018
6. Fukumori A. Steiner H: **EMBO J.**, 35(15), 1628-43, 2016

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 2 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。

私はアルツハイマー病（AD）の原因物質と想定される Aβ の脳内の領域分布に着目した研究や、AD の危険因子であり、また脂質制御因子でもある APOE 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（文献 2-6）。今後の研究の方向性として、これまでの自身の成果や経験を生かしつつ、里部長がこれまで研究してきた糖尿病の役割にも着目しながら、AD の発症機序のさらなる理解を目指すとともに、治療薬開発も同時に行っていきたいと考えている。

この二年間で研究の基盤作りが大分できたと考える。一例として、解析に必要ないくつもの ELISA を導入し、ヒトや AD マウスモデルの Aβ やタウの様々な分子種の蓄積のみならず、シナプスマーカーや神経マーカー、炎症マーカーを中心とした神経変性を迅速に定量評価できる体制を構築した。また動物モデルを評価するための、水迷路、新規物体探索試験などの行動実験設備、プロトコルの構築を行い、各種モデルマウスの行動評価を円滑に行える体制も構築した。その他にも、国内のブレインバンクから共同研究者の多大な協力のもと、ヒト剖検脳検体を導入、解析しつつある。競争的資金についても幸いに、公的、民間の両面から獲得することができている。

そのような努力の甲斐もあり、例えば、里部長が開発した糖尿病合併 AD マウスやヒト剖検脳を解析することにより、興味深い新規知見が得られており、その一部は論文としてまとめ投稿中となるなど、研究成果として実を結びつつある。今後もこれまでの努力をより一層続け、構築した研究基盤をもとに、研究を発展、飛躍させ、AD の治療薬開発を目指していきたいと考える。

参考文献

1. Shinohara & Sato. **Diabetes Mellitus, A risk factor for Alzheimer's disease**, volume 1128 (Book), in press
2. Shinohara et al., **Int. J. Mol. Sci**, 20(6): 1488, 2019
3. Shinohara et al. **Brain**, 140(12): 3301-3316, 2017
4. Shinohara et al. **Annals of Neurology**, 79: 758-774, 2016
5. Shinohara et al. **Acta Neuropathologica**, 132(2): 225-234, 2016
6. Shinohara et al. **Brain**, 137(5): 1533-1549, 2014

研究業績（分子基盤研究部）

I.　論文発表等

1.　原著

Matsunaga H, Fukumori A, Mori K, Honda T, Uema T, Tomonaga K.
Two neuropsychiatric cases seropositive for bornavirus improved by ribavirin.
Jpn J Infect Dis, 71(5): 338-342, 2018.

Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, Linares C, Kurti A, Knight JA, Heckman MG, Diehl NN, Shinohara M, Martens YA, Attrebi ON, Petrucelli L, Fryer JD, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Caselli RJ, Sanchez-Contreras MY, Rademakers R, Murray ME, Koga S, Dickson DW, Ross OA, Bu G.
APOE ε2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy.
Nat Commun, 9(1): 4388, 2018

Tachibana M, Holm ML, Liu CC, Shinohara M, Aikawa T, Oue H, Yamazaki Y, Martens YA, Murray ME, Sullivan PM, Weyer K, Glerup S, Dickson DW, Bu G, Kanekiyo T.
APOE4-mediated amyloid-β pathology depends on its neuronal receptor LRP1.
J Clin Invest, 129(3): 1272-1277, 2019

Shinohara M, Shinohara M, Zhao J, Fu Y, Liu C C, Kanekiyo T, Bu G.
5-HT3 Antagonist Ondansetron Increases ApoE Secretion by Modulating the LXR-ABCA1 Pathway.
Int. J. Mol. Sci, 20(6): 1488, 2019

Yamazaki Y, Shinohara M, Shinohara M, Yamazaki A, Murray ME, Liesinger AM, Heckman MG, Lesser ER, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW, Kanekiyo T, Bu G.
Selective loss of cortical endothelial tight junction proteins during Alzheimer's disease progression.
Brain, 2019 Feb 15. pii: awz011. doi: 10.1093/brain/awz011. [Epub ahead of print]

Zhong L, Xu Y, Zhuo R, Wang T, Wang K, Huang R, Wang D, Gao Y, Zhu Y, Sheng X, Chen K, Wang N, Zhu L, Can D, Marten Y, Shinohara M, Liu CC, Du D, Sun H, Wen L, Xu H, Bu G, Chen XF.
Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial

functions in an Alzheimer's disease model.
Nat Commun, 10(1): 1365, 2019

2.　総説
里 直行
認知症　アルツハイマー病の成因.
日本臨牀　増刊号　老年医学（下）　第 76 巻増刊号 7（通巻第 1148 号）, 2018 年 8 月 31 日発行.

3.　著書、Chapters
里 直行
「アミロイドカスケード仮説について教えてください」「タウ蛋白とは何ですか, またアルツハイマー病への影響を教えてください」.
理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A, 2018 年 5 月 25 日発行.

篠原 充
「認知症治療薬の歴史と今後の見通しについて教えてください」
理学療法士のための知っておきたい！認知症知識Q&A, 2018 年 5 月 25 日発行.

Shinohara M, Sato N.
The Roles of Apolipoprotein E, Lipids, and Glucose in the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease.
Diabetes Mellitus, A risk factor for Alzheimer's Disease. Volume 1128, Springer Nature.（in press）

4.　その他
なし

5.　新聞・報道等
里 直行
アルツハイマー病に対する治療薬開発：最近の話題.
薬事日報, 第 12071 号, 2018 年 9 月 21 日発行

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

Sato N.
Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease.
The Fourth ICAH-NCGG Symposium, May 10, 2018, Taipei, Taiwan.

篠原 充
APOE2 promotes longevity; a clinical and preclinical assessment.
第 41 回日本基礎老化学会大会 日韓老化学会合同シンポジウム
日韓合同シンポジウム 2, 2018 年 6 月 1 日，東京都

里 直行
糖尿病とアルツハイマー病の悪循環の分子機構.
第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 30 日，横浜市 (招待講演)

Sato N.
Bidirectional Interactions between Diabetes and Alzheimer's Disease.
The 14th Internatinal Symposium on Geriatrics and Gerontology, Dec.1 st, 2018, Obu city (Invited)

2.　国際学会発表

篠原 充
Insights from biochemical analyses of regional distribution of Alzheimer's pathologies.
ICN2018 TOKYO, 2018 年 9 月 26 日，東京都

3.　国内学会発表

篠原 充
アルツハイマー病危険因子 APOE の長寿に対する効果.
第 7 回 大阪大学神経難病フォーラム, 2018 年 8 月 18 日，吹田市

里 直行
糖尿病および加齢による認知症促進機構に着目した次世代の認知症創薬を目指して.
第 24 回創剤フォーラム若手研究会, 2018 年 9 月 22 日，神戸市

福森 亮雄
アルツハイマー病のアミロイドβ蛋白を切り出すγセクレターゼの基質認識機構.
第 19 回関西・中部認知症研究会, 2018 年 9 月 29 日, 名古屋市

福森 亮雄
ポスター発表
γセクレターゼのエクソサイトでの認識機構.
第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 12 日, 札幌市

篠原 充
ポスター発表
APOE2 promotes longevity: a clinical and preclinical assessment.
第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 12 日, 札幌市

篠原 充
アルツハイマー病危険因子 APOE の認知機能や長寿に対する作用.
第 20 回関西・中部認知症研究会, 2019 年 3 月 16 日, 京都市

4. その他、セミナー等
里 直行
生活習慣病と認知症予防.
認知症予防　市民フォーラム, 2018 年 9 月 17 日, 東京都

里 直行
認知症予防について.
名古屋瑞穂ロータリークラブ定例会, 2019 年 2 月 14 日, 名古屋市

里 直行
タンパク質機能と老化関連疾患.
名古屋市立大学医学部 病態生化学講義, 2018 年 5 月 24 日, 名古屋市

篠原 充
脂質異常症と老化.
大阪大学大学院薬学系研究科 講義, 2018 年 6 月 25 日, 吹田市

福森 亮雄
認知症.
大阪大学大学院医学系研究科 講義, 2018 年 11 月 14 日, 吹田市

里 直行
老化の生化学.
大阪大学大学院医学系研究科 講義, 2019 年 2 月 6 日, 吹田市

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構
   里　直行,（分担）6,145 万円
   平成 30 年度 認知症研究開発事業.
   ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症患者を層別化する手法の開発研究.

2. 厚生労働省
   該当なし

3. 文部科学省
   里　直行,（代表）572 万円（総額 572 万円）
   平成 30 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）50 万円
   平成 30 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）10 万円
   平成 30 年度 科学研究費助成事業　基盤研究（C）（一般）.
   アルツハイマー病における脳脊髄液バイオマーカーの開発.

   福森　亮雄,（代表）156 万円（総額 156 万円）
   平成 30 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）741 万円（総額 741 万円）
平成 30 年度 科学研究費助成事業　基盤研究）（B）（一般）.
ヒト脳内での 2 段階にわたるアミロイドβ蓄積の機序の解明.

4. 財団、その他
篠原　充,（代表）192 万円（総額 192 万円）
平成 30 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.

福森　亮雄,（代表）100 万円（総額 160 万円）
平成 30 年度 医学研究助成　大阪認知症研究会.
アルツハイマー病治療を目指す基質結合部位を標的とする選択的アミロイド産生阻害剤の開発.

篠原　充,（代表）100 万円（総額 100 万円）
堀科学芸術振興財団　第 28 回研究費助成事業第 4 部.
APOE 遺伝子多型と身体活動量、寿命との関係性の検討.

アルツハイマー病研究部

（１）構成員

部長　柳澤　勝彦（併任）
（～平成 30 年 9 月）
飯島　浩一
（平成 30 年 10 月～）

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
（～平成 30 年 9 月）
病態モデル動物解析室 木村　哲也

研究員
関谷　倫子

研究技術員
榊原　泰史

流動研究員
鯉沼　真吾
権　秀明
呼和　哈斯

研究生
柴本　翔平

研究補助員
土屋　由加子
近松　幸枝
竹井　喜美
岡田　健

（２）平成 30 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 30 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。本年度は、細胞内輸送小胞であるエンドソームの輸送メカニズムに着目し、ある特定の Rab によって Aβ の蓄積が有意に促進されることを見出した。さらにそれら Rab の機能を、遺伝学的手法や薬剤により阻害することで、エンドサイトーシス障害に伴う Aβ の蓄積を有意に抑制できることを、様々な病態モデルを用いて明らかにした。

発症機序解析研究室（室長 飯島浩一）においては、AD 発症機序を遺伝子ネットワークの変化として捉え、さらにそれらが AD 病理形成や認知機能低下に与える影響をモデル動物で調べることで、AD 発症メカニズムの理解に基づいた治療法開発に取り組んでいる。本年度は、AD 患者脳で神経変性と相関して変化する遺伝子ネットワークを同定し、それらネットワークの働きを薬物等により元に戻すことで、神経変性を抑止できることを、AD モデル動物を用いて実証した。

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、細胞内タウがグルタミン酸受容体の活性化を誘導する機序を見出し、認知障害と関連したシナプス障害重篤化のメカニズムの一端を明らかとした。さらに、これを基盤とする新たな治療薬と診断マーカー開発にも取り組んだ。

病因遺伝子研究室：木村 展之、鯉沼 真吾、土屋由加子、柴本 翔平

エンドサイトーシス障害に着目したアルツハイマー病変形成メカニズムの解明と新規薬剤開発に向けた研究

脳内におけるβアミロイド蛋白質（Aβ）の蓄積がアルツハイマー病（AD）発症の大きなリスクとなることは、これまでの遺伝学的エビデンスや AD 患者脳のバイオマーカー解析などから広く受け入れられている。このため、Aβの産生や重合を阻害することを目的とした薬剤の開発が世界的に行われているが、残念ながらヒトを対象とした臨床試験では、未だ有効な結果が得られていない。

当研究室はこれ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が老化に伴う Aβ の蓄積を引き起こす要因であることを明らかにした。このため、脳内におけるエンドサイトーシス障害を改善することができれば、老化に伴う Aβ 蓄積、および病変形成の進行・拡大を食い止める新しい AD 予防・治療法の開発につながる可能性が期待できる。そこで本年度は、エンドサイトーシスを支える細胞内輸送小胞であるエンドソームの輸送メカニズムに着目して、新たな研究活動を行った。

エンドソームがモーター蛋白質によって正しく輸送されるためには、Rab と呼ばれる低分子量 GTPase による機能調節（例：モーター蛋白質と輸送小胞との結合など）が不可欠であるが、AD 患者の脳内ではある特定の Rab の発現が異常に上昇していることが知られている。そこで、エンドソームの輸送に関わる様々な Rab を神経系培養細胞に発現させた結果、ある特定の Rab によって Aβ の蓄積が有意に促進されることが明らかとなった。一方、それら Rab の機能を阻害する薬剤を培養細胞に処理したところ、エンドサイトーシス障害に伴う Aβ の蓄積が有意に抑制されることが明らかとなった。そこで、同薬剤の in vivo での効果を検証するため、Aβ 病変が形成される AD モデルマウスに同薬剤を約 1 か月間にわたって腹腔投与したところ、脳内の Aβ 量が減少し、老人斑（＝重合した Aβ の脳内蓄積病変）の形成数も有意に低下することが明らかとなった。

これらの結果から、本研究で用いた薬剤をさらに改良することで、老化に伴う Aβ の蓄積を改善し、AD 発症リスクを低下させることができ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
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、アルツハイマー病（AD）発症機序の全体像を遺伝子ネットワークの変化として捉えることで、AD の病態を修飾する候補遺伝子を網羅的に同定し、さらにモデル動物による実験検証に基づいて、新たな診断マーカーと治療薬開発を目指し研究を進めている。

本年度も海外の共同研究者と連携して、AD 患者脳で神経変性と相関して変化する遺伝子ネットワークを同定し、さらに AD モデル動物を用いた実験から、ネットワークの機能を制御する遺伝子の働きを元に戻すことで、神経失調や神経変性を抑止できることを示した（論文投稿中）。また、次世代 AD モデルマウス脳における遺伝子発現変化を、AD 患者脳由来の遺伝子発現ネットワークと重ね合わせ、アミロイドベータペプチド（Aβ）の脳内蓄積が、神経炎症や神経変性を惹起する過程で変化する遺伝子ネットワークの同定を進めた（論文準備中）。

並行して、AD モデルマウスの認知機能の変化を詳細に解析し、脳内でのアミロイド斑の形成とそれに伴う神経炎症が記憶学習能の低下を引き起こすことを見出した（1,2）。一方で、脳内に Aβ が多量にあっても必ずアミロイド斑が形成されるわけではなく、その過程を促進する未知の病態修飾因子が存在する可能性も見出し報告した（1, 2）。

さらに、AD と類似した臨床症状を呈する加齢性海馬硬化症に着目し、そのリスク遺伝子の一つの機能欠損が、加齢依存的な神経変性を惹起するのか、また AD の病態を修飾するのか、について AD モデルショウジョウバエ、さらに AD モデルマウスを用い検討した（論文投稿準備中）。

その他 EDEM と呼ばれる小胞体タンパク質が、アミロイド前駆体タンパク質から産生される Aβ 量に影響を与えることを見出し、学会で発表した（論文準備中）。

加えて、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共同研究も進めた。本年度は、インスリンシグナル等の下流で働くリン酸化酵素、p70S6K1 の活性化が、異常リン酸化を受けたタウの分解を特異的に促進し、さらにタウが惹起する神経変性を顕著に抑制することを明らかにした（3）。

参考文献

1. Sakakibara Y. et al. *BMC Neurosci.*, 2018 Jul 28;19(1):46.
2. Sakakibara Y. et al. *BMC Neurosci.*, 2019 Mar 20;20(1):13.
3. Chiku, T. et al. *Neurobiol Aging*. 2018 Nov;71:255-264.

病態モデル動物解析研究室：木村 哲也、呼和 哈斯、岡田 健
病理的タウ蓄積がシナプス動態に与える影響の包括的検討と これに基づいた認知症治療薬の設計

先に、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 2014, Suzuki et al 2017）、さらに高齢脳における NMDA-LTD の誘導はタウのオリゴマー形成を誘導すること（Kimura et al.2017）などを示してきた。これらのことは、NMDA-LTD の非生理的活性化はシナプス障害だけでなく病理的タウのオリゴマー形成に直結したイベントであること明らかになった。AD では細胞外液中にタウオリゴマーが蓄積する。この細胞外タウオリゴマーに注目して、NMDA-LTD の誘導作用を検証した。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および AD から抽出したタウオリゴマーは NMDA-LTD 経路を活性化する能力を持つことが示唆された。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。

本研究結果は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。

さらに創薬に向けた取り組みも進めた。タンパク X とタウオリゴマーの相互作用を細胞およびタンパクレベルで検証しうる解析システムを開発し、タンパク X との相互作用を示すタウオリゴマー（高毒性タウオリゴマー）の高純度精製を実現した。これらにより、高毒性タウオリゴマーを認識し、タンパク X との結合を阻害するペプチドや抗体の開発が可能となり、これらを開始した。

タウオリゴマーは AD 患者の CSF 中に検出可能とされる。これのシナプス毒性を計測する目的でタンパク X との結合を利用した高毒性タウオリゴマー検出システムを開発した。現在までに、数 10pg/ml の感度を達成しており、AD 由来 CSF の解析を行う目処がたった。

参考文献：

河合昭好、呼和哈斯、木村哲也「タウオパチーの治療薬または予防薬のスクリーニング方法」（特願 2018-206594）

研究業績（アルツハイマー病研究部）

I.　論文発表等

1. 原著

Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, T., Saido, T.C. & Iijima, K.M.
Cognitive and emotional alterations in *App* knock-in mouse models of Aβ amyloidosis.
BMC Neurosci., 2018 Jul 28;19:46. doi: 10.1186/s12868-018-0446-8.

Yamasaki Y, Tsuda L, Suzuki A, Yanagisawa K.
Induction of ganglioside synthesis in Drosophila brain accelerates assembly of amyloid β protein.
Scientific reports, 8(1): 8345, 2018

Chiku, T., Hayashishita, M., Saito, T., Oka, M., Shinno, K., Ohtake, Y., Shimizu, S., Asada, A., Hisanaga, S., Iijima, K.M., & Ando, K.
S6K/p70S6K1 protects against tau-mediated neurodegeneration by decreasing the level of tau phosphorylated at Ser262 in a *Drosophila* model of tauopathy.
Neurobiol Aging, 2018 Nov;71:255-264. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.021. Epub 2018 Aug 3.

Takeuchi S, Ueda N, Suzuki K, Shimozawa N, Yasutomi Y, Kimura N.
Elevated Membrane Cholesterol Disrupts Lysosomal Degradation to Induce β-Amyloid Accumulation: The Potential Mechanism Underlying Augmentation of β-Amyloid Pathology by Type 2 Diabetes Mellitus.
Am J Pathol, 189(2): 391-404 doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.011.

Kasahara, Y., Sakakibara, Y., Hiratsuka, T., Moriya, Y., Lesch, K.P., Hall, F.S., Uhl, G.R., Sora, I.
Repeated methamphetamine treatment increases spine density in the nucleus accumbens of serotonin transporter knockout mice.
Neuropsychopharmacol Rep., 2019 Feb 4. doi: 10.1002/npr2.12049.

Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, T., Saido, T.C. & Iijima, K.M.
Amyloid-β plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits in *App* knock-in mouse models of Alzheimer's disease.

BMC Neurosci., 2019 Mar 20; 20:13. doi: 10.1186/s12868-019-0496-6.

2. 総説

飯島 浩一, 関谷 倫子

アルツハイマー病の発症機序研究～TREM2/TYROBP から見えてきたアルツハイマー病発症機序～ .

Animus 2018 No.96 p.13-17

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, 50: 745-752, 2018

木村 展之

アルツハイマー病理の促進機序.

月刊糖尿病 (in press)

3. 著書、Chapters

Matsuzaki K, Kato K, Yanagisawa K.

Ganglioside-Mediated Assembly of Amyloid β-Protein: Roles in Alzheimer's Disease.

Prog Mol Biol Transl Sci, 156: 413-434, 2018

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

柳澤 勝彦

ネイチャー・ダイジェスト 2018 年 4 月号, 脳のアルツハイマー病編を血液で検出可能に！ 15(4): 24-27

飯島 浩一

日経バイオテク, 2018 年 5 月 28 日号

研究室探訪　第 21 回　ヒトからハエ、またヒトへ　アルツハイマー病解明に挑む　国立長寿医療研究センター・飯島研究室.

Yanagisawa K.
Nature 559 S10-S12, 26 July 2018, Outlook: Alzheimer's disease, A tough spot "Blood will tell".

6. 特許申請、取得状況
発明者：河合 昭好、呼和 哈斯、木村 哲也
発明の名称：「タウオパチーの治療薬または予防薬のスクリーニング方法」
出願番号：（特願 2018-206594）
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
（シンポジウム）
柳澤 勝彦
認知症 これからの予防・診断・治療
2018 認知症で日本をつなぐシンポジウム、2018 年 9 月 16 日、東京

柳澤 勝彦
発症前にアルツハイマー病を捉えることの意味と方法
第 19 回関西・中部認知症研究会、2018 年 9 月 29 日、名古屋市

飯島 浩一
統合生物学的手法を用いてアルツハイマー病発症機序を読み解く.
第 91 回日本生化学会大会 シンポジウム 1S10m「多様性に富むアルツハイマー病発症リスク:最適化先制医療への最前線 」
2018 年 9 月 24 日, 京都市

飯島 浩一
早期診断から先制治療に向けたアルツハイマー病に対する新たな研究アプローチ.
第 41 回日本分子生物学会年会 セッションチェア、オーガナイザー
2018 年 11 月 30 日, 横浜市

2. 国際学会発表
（口答）

Oka M, Suzuki E, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Increasing glucose uptake in Drosophila brain neurons suppresses the reduction in ATP levels and rescues the decline in neuronal function during aging.
59th Annual Drosophila Research Conference, 2018/4/14, Philadelphia, USA

（ポスター）
Shinno K, Oka M, Hisanaga S, Suzuki E, Iijima KM, Ando K.
Roles of CaMKII in neurodegeneration caused by depletion of presynaptic mitochondria.
59th Annual Drosophila Research Conference, 2018/4/13, Philadelphia, USA

Shinno K, Oka M, Suzuki E, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Increasing glucose uptake prevents age-dependent reductions in ATP levels in the cell body in brain neurons and suppresses declines in neuronal functions in Drosophila.
Cell Symposia “Aging and Metabolism, 2018/9/25, Sitges, Spain

Kimura N, Takeuchi S, Ueda N, Suzuki K, Shimozawa N, Yasutomi Y.
Elevated membrane cholesterol aggravates endocytic disturbance, resulting in enhanced Aβ accumulation: a potential mechanism underlying exacerbation of Aβ pathology by type 2 diabetes mellitus.
Society for Neuroscience 2018, 2018 年 11 月 4 日, San Diego (USA)

Chiku T, Saito T, Oka M, Asada A, Iijima KM, Takashima A, Ando K.
Roles of cysteine residues in microtubule-associated protein tau in its proteostasis and toxicity in neurons.
The 2018 ASCB|EMBO Meeting in San Diego, 2018/12/10, San Diego, USA

Saito, T Oba, T Shimizu, S Iijima, KM Ando, K
Cdk5 regulates MARK4 activity and synergistically augments pathological tau phosphorylation.
The 2018 ASCB|EMBO Meeting in San Diego, 2018/12/10, San Diego, USA

Iijima KM, Quan X, Salkakibara Y, Sekiya M.
Studying mechanisms underlying hippocampal sclerosis of aging in *Drosophila*.
ADPD2019, 2019/3/27-28, Lisbon, Portugal

Sekiya M, Iijima KM.
Roles of EDEM family proteins in APP metabolism.
ADPD2019, 2019/3/27-28, Lisbon, Portugal

Kimura N, Takeuchi S, Ueda N, Suzuki K, Shimozawa N, Yasutomi Y.
Elevated membrane cholesterol disrupts lysosomal degradation, leading to enhanced Aβ accumulation: a potential mechanism underlying exacerbation of Aβ pathology by type 2 diabetes mellitus.
ADPD2019, 2019 年 3 月 29-30 日, Lisbon, Portugal

3.　国内学会発表
（口頭）
Kimura N, Endo K, Kondo H, Adachi E, Shimozawa N, Yasutomi Y, Uchihara T.
Age-Related Tau Pathology in Cynomolgus Monkey brain.
第 41 回日本基礎老化学会, 2018 年 6 月 1 日，東京

Kimura N, Takeuchi S, Ueda N, Suzuki K, Shimozawa N, Yasutomi Y.
Type 2 diabetes mellitus aggravates endocytic disturbance via elevated membrane cholesterol: mechanism underlying augmentation of age-dependent Aβ pathology.
第 61 回日本神経化学会, 2018 年 9 月 7 日，神戸市

Oka M, Suzuki E, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Increasing glucose uptake in Drosophila brain neurons suppresses the reduction in ATP levels and rescues the decline in neuronal function during aging.
13th Japan Drosophila Research Conference, 2018/9/10, Kyoto, Japan

Ishiguro A, Kimura N, Noma T, Kon T.
Molecular mechanisms of interaction between ALS causative proteins and an RNA G-quadruplex.
第 41 回日本分子生物学会, 2018 年 11 月 28 日，横浜市

（口頭＆ポスター）
木村 展之、 竹内 真吾、上田 直也、鈴木 恵子、下澤 律浩、保富 康弘
膜コレステロールの増加はエンドサイトーシス障害を増悪化する：２型糖尿病

による Aβ 病理増悪化メカニズムの解明.
第 91 回日本生化学会, 2018 年 9 月 25 日, 京都市

（ポスター）
榊原 泰史、関谷 倫子、斎藤 貴志、西道 隆臣、飯島 浩一
Aβアミロイドーシスモデルである App ノックインマウスにおける情動および認知機能に関する行動解析.
第 41 回日本神経科学大会, 2018 年 7 月 27 日, 神戸市

権 秀明、関谷 倫子、榊原 泰史、飯島 浩一
加齢性海馬硬化症発症機序の解明.
第 41 回日本神経科学大会, 2018 年 7 月 29 日, 神戸市

知久 朋樹、岡 未来子、斎藤 太郎、浅田 明子、飯島 浩一、安藤 香奈絵
アルツハイマー病関連たんぱく質タウの微小管結合領域に存在する Cysteine 残基がモノマーの蓄積と毒性に果たす役割.
第 61 回日本神経化学会大会, 2018 年 9 月 6 日, 神戸市

Shinno K, Oka M, Suzuki E, Hisanaga S, Iijima KM, Ando K.
Role of mitochondria in accumulation of aggregation-prone proteins in the cytoplasm.
13th Japan Drosophila Research Conference, 2018/9/10, Kyoto, Japan

飯島 浩一、権 秀明、榊原 泰史、関谷 倫子
加齢性海馬硬化症モデルショウジョウバエの解析.
第 37 回日本認知症学会, 2018 年 10 月 12 日, 札幌市

木村 展之、竹内 真吾、上田 直也、鈴木 恵子、下澤 律浩、保富 康弘
２型糖尿病による Aβ 病理増悪化機構 : 膜コレステロール増加とエンドサイトーシス障害.
第 37 回日本認知症学会, 2018 年 10 月 13 日, 札幌市

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
タウの蓄積と毒性における ESCRT complex の役割.
第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 28 日, 横浜市

浅田 明子、伊藤 圭哉、斎藤 太郎、久永 眞市、飯島 浩一、安藤 香奈絵
タウの蓄積におけるエンドソーム選別輸送（ESCRT）複合体構成因子 CHMP2B の役割.
第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 28 日, 横浜市

真野 叶子、岡 未来子、鈴木 えみ子、飯島 浩一、安藤 香奈絵
シナプス前終末でのタンパク質恒常性におけるミトコンドリアの役割.
第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 28 日, 横浜市

権 秀明、榊原 泰史、飯島 浩一、関谷 倫子
加齢性海馬硬化症発症機序の解明.
第 11 回 NAGOYA グローバルリトリート, 2019 年 2 月 15 日, 大府市

4. その他、セミナー等

飯島 浩一
アルツハイマー病の基礎研究の現状と今後の展望.
名古屋市立大学大学院薬学系研究科　創薬生命科学特別講義 I
2018 年 5 月 23 日, 名古屋市

Yanagisawa K.
Aβ assembly – from basic research to clinical application –.
132nd WPI-IIIS Seminar, June 21, 2018, Tsukuba, Japan

柳澤 勝彦
アルツハイマー病の新たな捉え方　－バイオマーカー研究の進展から－
Dementia Webinar－バイオマーカーによる認知症の鑑別診断－、2018 年 9 月 14 日、東京

柳澤 勝彦
Aβ 重合を考える —基礎研究から臨床応用まで—
千里ライフサエンスセミナーM3～アルツハイマー病研究の最前線、2018 年 9 月 19 日、豊中市

木村 展之
Traffic Jam Hypothesis: Endocytic Dysfunction & Alzheimer's Disease Pathology.

第 3 回 TMIG-NCGG 合同セミナー, 2018 年 10 月 26 日，東京都健康長寿医療センター

木村 展之
Traffic Jam 仮説：エンドサイトーシス障害とアルツハイマー病態.
新潟大学医学部大学院特別講義, 2018 年 12 月 19 日，新潟大学医学部

木村 展之
Endocytic Dysfunction & Age-Dependent Ab Pathology: Type 2 Diabetes Mellitus Enhances Endocytic Disturbance via Elevated Membrane Cholesterol.
名古屋市立大学合同研究ミーティング，2018 年 12 月 26 日，名古屋市立大学医学部

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
AMED・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.

2. 厚生労働省
なし

3. 文部科学省
飯島 浩一,（代表）143 万円（総額 481 万円）
日本学術振興会　科研費　基盤研究（C），課題番号 16K08637
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.

関谷 倫子,（代表）169 万円（総額 442 万円）
日本学術振興会　科研費　基盤研究（C），課題番号 18K07517
新規アルツハイマー病モデルショウジョウバエを用いた病態修飾グリア関連遺伝子の検索.

榊原 泰史,（代表）221 万円（総額 429 万円）
日本学術振興会　科研費　若手研究，課題番号 18K15381

アルツハイマー病関連タウタンパク質による神経変性を増悪化する新規遺伝子の機能解析.

木村 展之,（代表）140 万円
日本学術振興会　科研費（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.

4.　財団、その他
飯島 浩一,（代表）　692　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.

飯島 浩一,（代表）　300 万円（総額 300 万円）
公益財団法人　大幸財団
加齢性海馬硬化症発症機序の解明.

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

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

　　米野瑠璃子

（２）平成 30 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 AD 治療薬開発ならびに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 AD 治療薬としての統合失調症治療薬の可能性に関して

AD 治療薬を開発するため、当研究室ではショウジョウバエおよびマウスモデルを確立して探索を行ってきた。アミロイドβを同期的に発現させる系を用いて、薬剤スクリーニングを実施した結果、米国食品医薬品局（FDA）で承認されている薬剤を集めた FDA 既承認薬ライブラリー（780 種類）の中から、統合失調症として使われている薬剤（FDA1）が同定されてきた。FDA1 がマウスモデルに対しても機能を有するかどうかについて、当研究室で確立しているAβが内耳有毛細胞で発現している新規マウスモデルに投与して検定を行った。その結果、生後４ヶ月で見られる聴力低下が有意に抑制されることが確認された。この結果から、FDA1 の作用として、進化的に保存されたメカニズムが予想されている。現在、既存の AD マウスモデルに投与することにより、記憶・学習障害を抑制できるかどうかの検討を進めている。

② アルツハイマー病の重篤化メカニズム解析

これまでの解析で、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が AD にともなった神経変性の誘導に重要であることを突き止めている。本年度は pE-Aβが産生されるために必要なグルタミルシクラーゼ（QC）がどのように産生されるのかを検討した。その結果、QC の発現はAβ42 の作用に依存して約２倍に上昇することが確かめられた。Aβ42 の作用がどのようにして QC につながるのかを遺伝学的に検討した結果、Aβ42 は神経細胞表面に発現している受容体に結合する結果、細胞内シグナル伝達を活性かさせ、最終的に転写因子の活性を誘導する結果、発現が上昇していることを突き止めた。これらの結果から、Aβは自身の修飾を担う酵素の発現を誘導することにより毒性が強化されている可能性が予想され、新たな創薬標的としての可能性が期待されている。

研究業績（創薬モデル動物開発室）

I. 論文発表等

1. 原著

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, 8: 8345, 2018

2. 総説

該当なし

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, pp25-40, 2018.

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

津田玲生
新規モデル動物を用いたアルツハイマー病治療薬の開発
医学生物学電子顕微鏡技術学会第 34 回学術講演会ワークッショップ（招待講演）、2018 年 5 月 18 日、東京

津田玲生
Molecular commonarities between auditory hair cells and neurons in the study of age-related neuronal disorder
第 51 回日本発生生物学会年会ワークショップ（オーガナイザー）、2018 年 6 月 8 日、東京

2. 国際学会発表
Tsuda L.
Chemical genetic approach to evaluate the toxicity of amyloid-beta using mouse and Drosophila.
Asian Society for Aging Research Symposium.April 19, 2018, Republic of Korea

Lim YM., Yamasaki Y., Minami R., Tsuda L.
Chemical biological approaches to identify therapeutic drugs for Alzheimer's disease using mouse and Drosophila in vivo model systems.
14 th International conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases (AD/PD 2019), Mar 29, 2019, Risbon, Portugal

Yamasaki Y., Lim YM., Tsuda L.
Induction of ganglioside synthesis accelerates assembly of amyloidβprotein in the brain.
14 th International conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases (AD/PD 2019), Mar 29, 2019, Risbon, Portugal

3. 国内学会発表
Minami R, Lim YM, Tsuda L.
Analysis of neuronal dysfunction mechanism common to dementia and senile deafness.
第 41 回日本基礎老化学会大会、2018 年 5 月 31 日、東京

林永美、山崎泰豊、南竜之介、津田玲生
Charlatan, a Drosophila NREF/REST, is implicated in the neuronal diversity formation
第 13 回日本ショウジョウバエ研究会学術集会、2018 年 9 月 11 日、京都市

南竜之介、林 永美、津田玲生

新規アルツハイマー病（AD）モデルマウスにおける神経機能低下の分子メカニズム解析
第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 13 日、札幌市

南 竜之介、林 永美、津田玲生
加齢性神経疾患の研究における内耳有毛細胞と神経細胞との分子的共通性
第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月 30 日、横浜市

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
津田玲生,（分担）250 万円
AMED 難治性疾患実用化研究事業（受託研究）
モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究

2.　厚生労働省
該当なし

3.　文部科学省
津田玲生, (分担) 20 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？

林 永美,（代表）50 万円（総額 100 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）50 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

4.　財団、その他

津田玲生（代表）100 万円
ひと・健康・未来研究財団
機能性食品からのアルツハイマー病治療薬の同定

先進医療データ管理室

（１）構成員
室長　武田　章敬

（２）平成 30 年度研究活動の概要
認知症サポート医研修のあり方に関する調査研究

Ａ．研究目的
認知症サポート医養成研修の研修カリキュラムや教材をより実践的かつ現場のニーズに合わせた内容に改訂する。また、認知症サポート医フォローアップ研修に関しても検討を行う。
Ｂ．研究方法
①調査内容の検討：委員会を組織し、本調査研究を行うために必要な調査項目を検討する。
②認知症サポート医を対象としたアンケート調査を行う。
③新たな研修カリキュラムを開発し、試行・検証を行う。
④今後の方向性の検討：調査結果を踏まえ、認知症サポート医養成研修や認知症サポート医フォローアップ研修に関する課題を整理し、そのあり方に関して検討を行う。
Ｃ．研究結果
①平成 29 年度認知症サポート医養成研修修了者と平成 28 年度修了者で比較を行ったが、受講目的、所属の医療機関種類、主な診療科、認知症サポート医としての活動状況に大きな変化は見られなかった。しかし、認知症初期集中支援チーム、地域ケア会議、認知症カフェなどの地域資源の整備が進み、運転免許更新の診断書作成についても制度として定着しつつあることが推定された。
②平成 30 年度認知症サポート医養成研修受講者のうち 32.3%が認知症サポート指導料の算定要件取得のため受講したと回答した。認知症サポート指導料の算定要件取得のため受講した医師の主な診療科は神経内科と脳神経外科が多く、自分の地域の社会資源への関心がやや薄い傾向が認められた。
③地域の困難事例を題材としてグループワークを行う新たな研修カリキュラムに関しては、研修受講者からは概ね良好な評価が得られたが、その一方で委員会等において「かかりつけ医の役割の範囲を明確にした方が良い」等の指摘もあり、更なる改善が必要と考えられた。
Ｄ．考察
アンケート調査の結果、地域の資源の整備が進み、制度が変化する中での認知症サポート医の現状と課題が明らかになった。今後、専門医、認知症サポート医、かかりつけ医、その他の関係機関（地域包括支援センターや介護支援事業所等）の役割分担と連携のあり方につき更に検討を行い、より適切な認知症サポート医養成研修および認知症サポート医フォローアップ研修、かかりつけ医認知症対応力向上研修を模索し続ける必要がある。

研究業績（先進医療データ管理室）

I. 論文発表等

1. 原著

なし

2. 総説

武田章敬：

認知症サポート医の役割.

認知症トータルケア 日本医師会雑誌、 第 147 巻・特別号（2）: 311-312, 2018.

武田章敬：

認知症サポート医養成研修と認知症サポート医フォローアップ研修.

認知症トータルケア 日本医師会雑誌、 第 147 巻・特別号（2）: 381-382, 2018.

武田章敬：

地域包括ケアの視点から.

認知症の予防とケア Advances in Aging and Health Research 2018 : 255-265, 2019.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

武田章敬:

社会保険旬報, No.2729, 2018 年 11 月 11 日, 潮流 日本認知症学会が学術集会を開催「認知症学の展望」がテーマ.

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

認知症をとりまく医療と地域連携システム.

第 37 回日本認知症学会学術集会，シンポジウム 12 認知症の人と家族を支える医療とケア，2018 年 10 月 12 日，札幌

武田章敬

認知症の医療と多職種連携.

第 29 回日本老年医学会東海地方会，シンポジウム 認知症当事者のニーズとアンメットニーズ，2018 年 11 月 3 日，名古屋

2. 国際学会発表

なし

3. 国内学会発表

武田章敬，中野真禎，辻本昌史，鈴木啓介，山岡朗子，堀部賢太郎，新畑豊，鷲見幸彦，池田知雅，赤木明生，三室マヤ，宮原弘明，岩崎靖，吉田眞理

臨床的にパーキンソン病と診断されていた高齢女性例.

第 10 回日本神経病理学会 東海・北陸地方会, 2018 年 9 月 1 日，鈴鹿

武田章敬，中野真禎，辻本昌史，鈴木啓介，山岡朗子，堀部賢太郎，新畑豊，鷲見幸彦、鳥羽研二，粟田主一，岡島さおり，瀬戸裕司，鈴木邦彦

認知症サポート医の研修受講及び活動実態に関する調査.

第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日，札幌

武田章敬，高梨早苗，中野真禎，辻本昌史，鈴木啓介，山岡朗子，堀部賢太郎，新畑豊，鷲見幸彦、鳥羽研二，粟田主一，鈴木和代

全国の救急告示病院を対象とした認知症の人の身体疾患診療に関する調査.

第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日，札幌

4. その他、セミナー等

武田章敬

認知症になっても地域で安心して暮らすために.

中部ろうさい病院 第 15 回市民健康セミナー「認知症は怖くない！ぼけても安心して暮らせる地域社会へ」，2018 年 7 月 28 日，名古屋

武田章敬
ドクターに何でも聞いてみようー認知症専門医との座談交流会ー.
半田市 認知症介護家族交流会，2018 年 9 月 7 日，半田

武田章敬
第 3 章 制度・連携の知識 講義編，演習編.
平成 30 年度認知症サポート医養成研修会（第 2 回），2018 年 9 月 29 日 - 30 日，京都

武田章敬
第 2 章 診断・治療の知識 講義編，演習編.
平成 30 年度認知症サポート医養成研修会（第 3 回），2018 年 10 月 27 日，札幌

武田章敬
第 3 章-1 制度・連携の知識 講義編，第 3 章 制度・連携の知識 演習編.
平成 30 年度認知症サポート医養成研修会（第 5 回），2018 年 12 月 8 日，名古屋

武田章敬
認知症の介護.
名古屋大学医学部講義，2018 年 12 月 19 日，名古屋

武田章敬
認知症初期集中支援チームの流れとこれまでの状況.
平成 30 年度認知症初期集中支援チーム員研修会（第 5 回），2019 年 2 月 16 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）660 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