

















































科学研究費補助金（基盤B）

血中A $\beta$ 除去によるアルツハイマー病治療システム腎不全患者における予備的臨床研究.

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<sup>11</sup>C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<sup>11</sup>C標識PETプローブの創製.

#### 4. 財団、その他

なし











## 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。

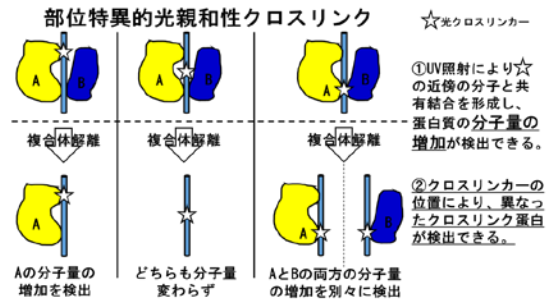
#### ② 加齢による認知症促進の因子の解明

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<sup>1-4</sup>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<sup>5</sup>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



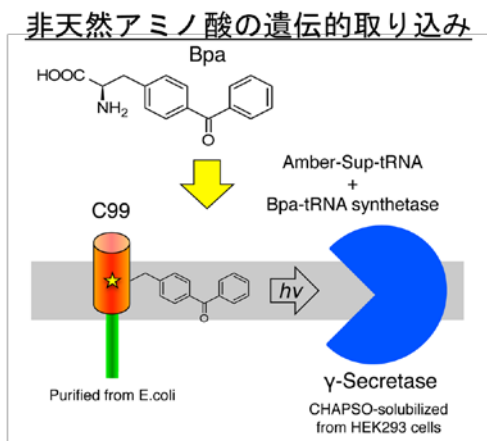
ルで同定した<sup>6</sup>。さらに、エクソサイトと呼ばれる触媒部位以外の基質結合部位を同定した。このエクソサイトを標的とするAβ選択的阻害剤の開発を目指している。

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 A $\beta$  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十分できたと考える。一例として、解析に必要ないくつかの ELISA を導入し、ヒトや AD マウスモデルの A $\beta$  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  $\epsilon$ 2 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- $\beta$  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 International 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 $\beta$ 蛋白を切り出す $\gamma$ 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

$\gamma$ 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 $\beta$  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  $\beta$  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 A $\beta$  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 A $\beta$  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  $\beta$  アミロイド蛋白質 ( $A\beta$ ) 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、 $A\beta$  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  $A\beta$  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  $A\beta$  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  $A\beta$  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  $A\beta$  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、 $A\beta$  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  $A\beta$  量が減少し、老人斑（=重合した  $A\beta$  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  $A\beta$  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（A $\beta$ ）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A $\beta$ 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のか、またADの病態を修飾するののか、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A $\beta$ 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 A $\beta$  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  $\beta$  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, Shimosawa N, Yasutomi Y, Kimura N.

Elevated Membrane Cholesterol Disrupts Lysosomal Degradation to Induce  $\beta$ -Amyloid Accumulation: The Potential Mechanism Underlying Augmentation of  $\beta$ -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- $\beta$  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, Iijima K, Hirai M, Yamamoto N, Yanagisawa K. & Sato T.

Responsibility of lipid compositions for the amyloid  $\beta$  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  $\beta$ -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, Shimosawa N, Yasutomi Y.

Elevated membrane cholesterol aggravates endocytic disturbance, resulting in enhanced A $\beta$  accumulation: a potential mechanism underlying exacerbation of A $\beta$  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 A $\beta$  accumulation: a potential mechanism underlying exacerbation of A $\beta$  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 A $\beta$  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 A $\beta$  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

A $\beta$  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 A $\beta$  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.

A $\beta$  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

A $\beta$  重合を考える – 基礎研究から臨床応用まで –

千里ライフサイエンスセミナー 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 $\beta$ 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 A $\beta$  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 $\beta$  42 (A $\beta$  42) 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-A $\beta$  が AD に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-A $\beta$  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 A $\beta$  42 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。A $\beta$  42 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、A $\beta$  42 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化させ、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、A $\beta$  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  $\beta$ -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 amyloid $\beta$ protein 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, 鷺見幸彦, 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, 鷺見幸彦, 鳥羽研二, 栗田主一, 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, 鷺見幸彦, 鳥羽研二, 栗田主一, 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