

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

2019 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	26
3. 分子基盤研究部	32
4. アルツハイマー病研究部	41
5. 創薬モデル動物開発室	51
6. 先進医療データ管理室	55

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、市瀬 正則

研究技術員 池沼 宏

開発研究員 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

加地 英明

客員研究員

外山 宏、河津 省司

木村 裕一、旗野 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

Victor Villemagne

研究生

田島 稔久、田中 郁子

植木 美乃、加藤 志保

齊藤 千晶、岩田 香織

平野 雅規、宇野 正治

井狩 彌彦、中村 善行

鈴木 恵一、高野 一輝

山本 洋花、平松 倭加彦

深谷 直彦、新島 萌

河村 有香子、佟 箏

新城 美菜子、加藤 佑樹

浦 博貴、吉田 功

河野 博子、徳永 正樹

田中 美香

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

篠田 恭子、森部 千華

原田 翔平、服部 沙織

三宅 寛幸

(2) 2019 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。

研究活動では、中村室長が中心に進めている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、今年度 AMED の大型研究費に獲得して一層の研究加速が期待されている。

前年度臨床研究法の特定臨床研究に移行した PET 関連の臨床研究のうち先進医療 B は 2020 年度前半に終了予定である。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は確実に進捗し、新たに臨床研究も開始された。認知症の治療薬治験への貢献では治験薬 GMP 下で診断用 PET 薬剤の製造が継続され、PET 検査のために供給されている。

また、引き続きセンター内外の多くの研究者と共同研究を進めている。

分子探索子開発室：

小縣綾、池沼宏、山田貴史、鈴木正昭、市瀬正則、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

分子探索子開発室の目標は、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である。

令和元年度は、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して、①ミクログリア特異的に発現する分子を標的とした新規 PET リガンドの有効性評価②活性化ミクログリア・アストロサイトに高発現する分子を標的とした既存 PET リガンドを用いた定量 PET 検査の確立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 リガンドである $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の有効性評価を、昨年度に引き続き行った。まず、急性炎症モデルとして右線条体にリポ多糖を投与したラットに $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ を尾静脈投与し、PET 撮像を実施した。その結果、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ は投与側線条体において、対側に比べてわずかに高い取り込みを認め、非標識 NCGG401 の

前投与によって、その左右差は消失した。次に、アカゲザルでの PET 評価において、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の良好な脳移行性を確認したが、非標識体前投与による明らかな阻害効果は認めなかった。さらに、結合阻害試験では、ヒト CSF1R 過剰発現 lysate およびマウスミクログリア細胞株に高い親和性を認め、オートラジオグラフィーでは脳組織に僅かながら特異結合を認めた。以上の結果より、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 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 リガンドとして限定的なものの有用である可能性が示唆された。今後、臨床評価に向けて、安全性試験を実施する予定である。

② アルツハイマー病患者における炎症イメージングマーカーとして、トランスロケーター蛋白を標的とした PET 検査を実施し、モデル解析による TSPO 密度の定量解析を行った。まず、血液中および脳内の放射能濃度の測定によって、これまでの報告と同様の動態を示す結果が得られた。次に、放射性代謝物分析の条件検討を行い、撮像最後まで代謝物測定を可能にした。モデル解析によって得られた分布容積値は、視床で高く、尾状核で低い、これまでの報告と同様のパターンを示した。今後、症例を増やし、血液・髄液バイオマーカーとの比較に使用できるよう、データセットを整える方針である。

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

アミロイド PET 視覚読影における 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進行におけるアミロイド初期集積の評価：視覚読影における擬陽性判定のバイオマーカーからみた病態的意義。【目的】アルツハイマー病の病態進行(AD continuum)において最初に起きる事象は、アミロイドプラークの集積であると考えられている。アミロイドPETでの陽性/陰性判定(2分法)は、視覚読影基準の陰性と陽性とが、CERAD基準によるアミロイドプラーク密度の none-sparse と moderate-frequent にそれぞれ対応することを根拠としている。しかし、アミロイドプラークのより早期の集積をとらえるためには、異なる基準が必要である。J-ADNIでは、視覚読影を陰性、陽性、equivocalの3分法で行った。各判定特にequivocal判定の病態的意義を、アミロイド集積の縦断的变化とバイオマーカーから検討した。【結果】J-ADNIのPiBアミロイドPETの読影判定は、55例が陰性、70例が陽性、8例がequivocalであった。陰性判定は、認知機能正常群で最も多く、陽性判定は、Late MCI群、そしてAD dementia群で多かった。皮質平均SUV値、脳脊髄液CSF Aβ1-42、3年間の縦断的観察でのSUV値の年間変化量はいずれも、equivocal群が、陰性群と陽性群との中間的な値を示した ($F=8.4-174.9$, $p<0.001$)。【結語】Equivocal群が、アミロイドPETの視覚読影基準の陰性と陽性の中間、すなわちCERADの病理基準の

陰性と陽性の中間的な状態にあることを、複数のバイオマーカーが示しており、AD continuumにおける閾値下のアミロイド集積をとらえていることが示唆された。

(2)AMED層別化中村班の臨床PET検査にむけて、PET用薬剤MK-6240およびVizamylの院内合成の準備。【目的】分子探索子開発室と共同して、AMED層別化バイオマーカー研究で実施するPET検査に供するため、第二世代タウPET薬剤MK-6240とF-18標識アミロイドPET製剤Vizamylを院内合成するための準備を進めた。【結果】ホットラボの環境整備を行い、Vizamyl合成のために自動合成装置FastLab2 (GE Healthcare) を設置し、テスト合成により動作確認を行った。同装置により、VizamylとFDGを合成する予定である。また、当施設では、タウPET用の薬剤として採用したMK-6240 (Cerveau Technologies)は、異常タウタンパクへの親和性が高く、目立ったoff-target bindingが見られない有力な薬剤である。東京都健康長寿医療センター神経画像研究チームPET薬剤化学研究の豊原潤先生指導の下で、当施設の既存の自動合成装置(MPS-200 (住友重機械工業))に、合成の技術移転を受けた。MK-6240の合成テストを行い、求められた基準を満たしたことを確認した。さらに合成条件の最適化を進め、収率の向上を図った。

脳機能診断研究室: 中村昭範、MULNIAD study group 血液 A β バイオマーカーの AD の病態進行との関連

前年度までの研究で、我々はアルツハイマー病(AD)の原因物質のひとつであるAmyloid β (A β) 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(Composite biomarker: CB)の開発に成功し¹、このバイオマーカーが認知機能正常(CN)高齢者におけるA β 蓄積を、初期の段階から捉えられる可能性があることを報告した。今年度は、この血液A β バイオマーカーとADの病態進行との関連を検討する目的でMULNIAD study登録者(CN, MCI, AD)を対象に、CB値とFDG-PETによる脳局所糖代謝低下の指標(FDG-PET score²)、MRIによる内側側頭葉萎縮指標(VSRAD score³)、神経心理検査結果(MMSE, CDR-some of box, Wechsler Memory Scale–Revisedの論理記憶I, II:LM1, LM2)との相関を解析した。また、比較として、PiB-PETのmcSUVRとの相関も解析した。その結果、血液バイオマーカーはこれらの病態進行を反映する画像や心理指標と有意な相関があることが認められた(表1, 左)。また、これらの相関係数はそれほど高い値ではないものの、PiB-PETのmcSUVRとの相関と同程度の値であることも示された(表1, 右)。更に、FDG-PETや3D-T1 MRI画像を用いて血液バイオマーカー値との年齢調整した重回帰分析を行ったところ、血液バイオマーカーはADに特徴的な局所糖代謝の低下パターンや、MRIで捉え

られる内側側頭葉の脳萎縮と有意な相関があることも示された(図1)。以上より、血液A β バイオマーカーは、A β -PETと同程度にAD continuumの病態進行を反映する能力も有していると考えられた。

表1: 血液CBと他の病態進行指標との相関

	n	Composite biomarker		PiB-PET SUVR	
		r	p	r	p
PiB-PET	177	0.676	< 0.001	-	-
FDG-PET score	109	0.290	0.0022	0.235	0.0140
VSRAD score	107	0.422	< 0.001	0.441	< 0.001
MMSE	125	-0.405	< 0.001	-0.346	< 0.001
CDR-SOB	104	0.440	< 0.001	0.486	< 0.001
LM1	104	-0.388	< 0.001	-0.450	< 0.001
LM2	125	-0.472	< 0.001	-0.482	< 0.001

p<0.05 p<0.01 p<0.001

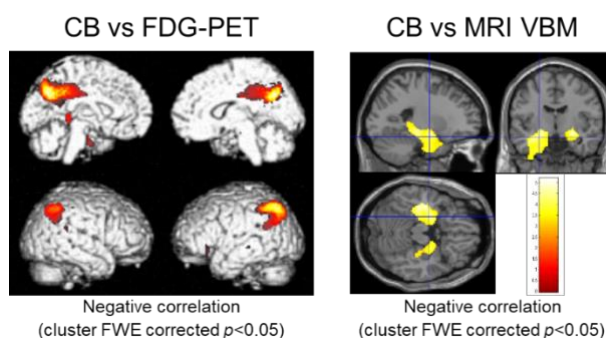


図1: 血液CBとFDG-PET画像(左)、MRI画像(右)との重回帰分析結果

参考文献

1. Nakamura A, Kaneko N, et al. Nature. 2018;554:249-254
2. Ito K, Fukuyama H, et al. J. Alzheimers. Dis. 2015; 45: 543–52.
3. Matsuda H, Mizumura S, et al. AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2012; 33: 1109–14.

病態画像研究室：文堂昌彦

特発性正常圧水頭症における髄液シャント手術効果のサロゲートマーカーに関する研究

特発性正常圧水頭症（iNPH）は脳脊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疾患である。しかし、髄液シャント手術後の効果予測は容易ではない。当研究室では、シャント手術予測における、新たなサロゲートマーカーについて研究をしている。

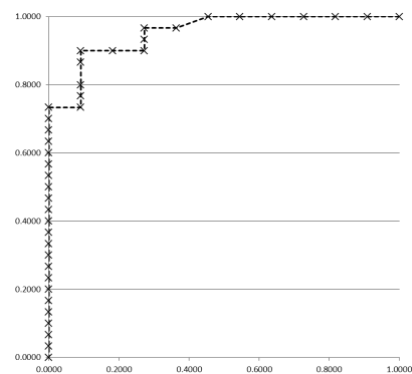
iNPH の歩行障害はパーキンソン病とその類縁疾患（パーキンソン病、レビー小体型認知症、進行性核上性麻痺など）と鑑別が困難な場合がある。これらの神経変性疾患には共通して黒質線条体ドパミン神経障害であるが、近年、 ^{123}I -CIT SPECT（DaTSCAN）を用いてドパミン神経障害を検査することができる。シャント手術を実施した 51 症例において、手術有効例、無効例で比較したところ、Specific Binding Ratio による ROC 解析では、cut off 2.78 で 0.942 という高い分離能が確認された（図）。

シャント手術を行った 40 症例に対してアミロイド PET（ ^{11}C -PiB PET）を実施したところ、アミロイド PET 集積群 22 例、非集積群 18 例であり、シャント手術 3 か月後には、両群とも重症度の改善が認められたが、シャント手術 1 年後にはアミロイド PET 集積群で症状の再燃が認められ、年齢、性、ApoE4 を共変量とした ANCOVA で、

両群間で有意差が（ $p < 0.05$ ）が確認された。

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、シャント手術を実施した 50 症例において、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。SMI とシャント効果（手術前後の重症度差）との間に有意な相関（ $p < 0.05$ ）が認められた。

iNPH のシャント効果予測におけるサロゲートマーカーとして、これまでに DaTSCAN、 ^{11}C -PiB PET、および SMI に可能性が期待された。この結果は今後さらなる症例数にて確認し、それぞれの因子間の比重も研究される必要がある。



図：SBR の ROC 解析結果

研究業績（脳機能画像診断開発部）

I. 論文発表等

1. 原著

Koyama H, Izumiseki A, Suzuki M.

Organozinc-aided, HMPA-free, Stoichiometric Three-Component Coupling for the General Synthesis of Prostaglandins and Stable Prostacyclin Analogs with Biological Significance.

Tetrahedron Letters. 2019 May 30; 60(22): 1467-1470.

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 May;34(5):744-754. doi: 10.1002/mds.27643.

Takenaka A, Inui Y, Kimura Y, Miyake C, Fujiyama Y, Yamada T, Hashizume N, Kato T, Ito K, Toyama H.

Microliter-ordered automatic blood sampling system for fully quantitative analysis of small-animal PET.

Ann Nucl Med. 2019 Aug;33(8):586-593. doi: 10.1007/s12149-019-01368-3.

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

Synthesis of (R,S)-isoproterenol, an inhibitor of tau aggregation, as an ^{11}C -labeled PET tracer via reductive alkylation of (R,S)-norepinephrine with [2- ^{11}C]acetone.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019 Aug 15;29(16):2107-2111. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.07.005.

Takahata K, Kimura Y, Sahara N, Koga S, Shimada H, Ichise M, Saito F, Moriguchi S, Kitamura S, Kubota M, Umeda S, Niwa F, Mizushima J, Morimoto Y, Funayama M, Tabuchi H, Bieniek KF, Kawamura K, Zhang MR, Dickson DW, Mimura M, Kato M, Suhara T, Higuchi M.

PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury.

Brain. 2019 Oct 1;142(10):3265-3279. doi: 10.1093/brain/awz238.

Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis.

Neuroimage Clin. 2019;24:101957. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101957.

Yamazaki T, Inui Y, Ichihara T, Uno M, Ota S, Toyoda A, Ishiguro M, Kato T, Ito K, Toyama H.

Clinical utility of the normal database of 123I-iodoamphetamine brain perfusion single photon emission computed tomography for statistical analysis using computed tomography-based attenuation correction: a multicenter study.

Ann Nucl Med. 2019 Nov;33(11):835-841. doi: 10.1007/s12149-019-01395-0.

Nihashi T, Ito K, Terasawa T.

Diagnostic accuracy of DAT-SPECT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Aug 19. doi: 10.1007/s00259-019-04480-8.

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

Links between physical frailty and regional gray matter volumes in older adults: A voxel-based morphometry study.

J Am Med Dir Assoc. 2019 Dec;20(12):1587-1592.e7. doi: 10.1016/j.jamda.2019.09.001.

Matsuda H, Yokoyama K, Sato N, Ito K, Nemoto K, Oba H, Hanyu H, Kanetaka H, Mizumura S, Kitamura S, Shinotoh H, Shimada H, Suhara T, Terada H, Nakatsuka T, Kawakatsu S, Hayashi H, Asada T, Ono T, Goto T, Shigemori K.
Differentiation Between Dementia With Lewy Bodies And Alzheimer's Disease

Using Voxel-Based Morphometry Of Structural MRI: A Multicenter Study.
Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2019 Sep 19;15:2715-2722. doi:
10.2147/NDT.S222966. eCollection 2019.

Ikoma Y, Kimura Y, Yamada M, Obata T, Ito H, Suhara T.
Correction of head movement by frame-to-frame image realignment for receptor
imaging in positron emission tomography studies with [¹¹C]raclopride and
[¹¹C]FLB 457.
Ann Nucl Med. 2019 Dec;33(12):916-929. doi: 10.1007/s12149-019-01405-1.

Okada Y, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Ishii K,
Ishii K, Senda M, Ito K, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging
Initiative.
Evaluation of PiB visual interpretation with CSF A β and longitudinal SUVR in J-
ADNI study.
Ann Nucl Med. 2020 Feb;34(2):108-118. doi: 10.1007/s12149-019-01420-2.

中村昭範、岩田香織、加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾
アルツハイマー病における中潜時体性感覚誘発脳磁場波形増大の病態メカニズ
ムの解析.
日本生体磁気学会誌 Vol 32-1, pp200-201, 2019

伊藤健吾、細野真
16 年間のアンケート調査から見た我が国における PET 検査の歩み.
Tracer, Isotope News No.767, P16-19 2020 年 2 月

2. 総説

加藤隆司、竹中章倫、木村泰之、中村昭範、伊藤健吾
2節 PETによる認知症の早期および鑑別診断、1章 認知症早期発見へ向けた
診断技術とその高精度化.
「**認知症の早期診断技術と進行抑制／予防薬・機能性食品の開発**」、(株)技術情
報協会、2019年4月26日発刊

伊藤健吾
アミロイドPET-保険収載への課題とIDEAS study.
CLINICIAN vol.66 no.674 p32-36、2019年7月

中村昭範

血液超早期診断の進歩.

臨床現場で役立つ最新の治療 カレントセラピー Vol.37 No.8 P81、2019年
8月

加藤隆司、竹中章倫、木村泰之、中村昭範、伊藤健吾

アルツハイマー病 In:認知症の画像診断～ルーチン検査から最新の画像診断ま
で～.

RadFan 17(13):18-21, 2019

3. 著書、Chapters

Ogata A, Kimura Y, Yasuno F, Ouchi Y, Fujita M.

PET/CT for Neuroinflammation.

**PET/CT for Inflammatory Diseases: Basic Sciences, Typical Cases, and
Review.** Chapter 8, Springer 2020

4. その他

中村昭範

女性セブン、10月10日号、「貧乏ゆすり」で健康に！冷え症や骨粗しょう症改
善も効果 正しいゆすり方とは

5. 新聞・報道等

中村昭範

日経バイオテク、2019年6月6日、「加速するアルツハイマー病の血液マーカー
探索 ISBAD2019が開催される」

中村昭範

日本経済新聞 朝刊、2019年11月29日、「認知症 発症前からの追跡」

中村昭範

日経産業新聞、2019年12月10日、「認知症の原因 安価に検査」

中村昭範

日本経済新聞 朝刊、2020年1月12日、「がん・認知症 早期発見せよ」

Nakamura A. (以下 海外メディア Web 版)

Bio Space, July 15, 2019, AAIC: A Potential New Biomarker for Alzheimer's Disease.

PR Newswire CISION, July 15, 2019, Advances In The Global Search For Blood Markers For Alzheimer's Disease And Other Dementias.

LABPULSE.com, July 15, 2019, AAIC update: Where blood-based dementia tests stand in 2019.

Neuro Central, July 15, 2019, AAIC 2019: Are we one step closer to finding a blood test for Alzheimer's?

Los Angeles Times, July 15, 2019, Blood test for Alzheimer's disease moves closer to becoming a reality.

Miet Spiegel News, July 15, 2019, Wissenschaftler in der Nähe auf Bluttest für Alzheimer.

NBC Los Angeles, July 15, 2019, Scientists Are Closer to Creating Blood Test That Screens for Alzheimer's Disease and Dementia.

Las Vegas REVIEW-JOURNAL, 15 July, 2019, Scientists close in on blood test to screen for Alzheimer's, dementia.

The Daily Journal, July 15, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

U.S. News CIVIC, July 15, 2019, Scientists Close in on Blood Test for Alzheimer's.

THE NEWS tullahomanews.com, July 15, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

KTSM.com, July 15, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

STAT. E-News.US, July 15, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

The Asahi Shimbun, THE ASSOCIATED PRESS, July 16, 2019, Scientists in U.S.,

Japan close in on blood test for Alzheimer's.

The Japan Times News web, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

KRCR News, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

WCTI News Channel ABC12, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

WGME, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

NBC MONTANA, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

NEWS4SA, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

FOX5, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

KMEG14 FOX44 SIOUXLAND NEWS, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

FOX32, July 16, 2019, Scientists close in on blood test for Alzheimer's.

CHICAGO SUN TIMES, July 16, 2019, Scientists close in on a blood test for Alzheimer's disease.

News GRAM, July 16, 2019, Scientists Closing in on Blood Test to Screen People for Possible Signs of Alzheimer's Disease.

News Beezer, July 16, 2019, Blood could be the key to Alzheimer's.

Xinhua, July 17, 2019, Scientists report significant advances in using blood tests as tool to diagnose Alzheimer's.

THE WEEK - Celebstarzone, July 17, 2019, Advances In The Global Search For Blood Markers For Alzheimer's Disease And Other Dementias.

Medscape, July 18, 2019, Alzheimer's Blood Test on the Horizon.

Flower Power, The First Daily Floral News Site, July 18, 2019, White Flowers, A Symbol of Hope for Alzheimer's Disease.

EVERYDAY HEALTH, July 22, 2019, Blood Biomarkers Show Promise for Identifying Alzheimer's Disease.

Learning English, July 25, 2019, Progress Made in Identification, Prevention of Brain Diseases.

PC Press, July 31, 2019, Bill Gates i Jef Bezos ulažu u detekciju Alchajmerove bolesti.

QUARTZ, Aug 2, 2019, There are a lot of promising blood tests for Alzheimer's—here's how to keep track.

中村昭範 （以下 国内メディア Web 版）

AGARA 紀伊民報、2019 年 7 月 16 日、「アルツハイマー病などの認知症用血液検査技術が世界的探求で前進」

共同通信 PRWire、2019 年 7 月 16 日、「アルツハイマー病などの認知症用血液検査技術が世界的探求で前進」

AFP BB NEWS、2019 年 7 月 16 日、「アルツハイマー病などの認知症用血液検査技術が世界的探求で前進」

岐阜新聞 Web、2019 年 7 月 16 日、「アルツハイマー病などの認知症用血液検査技術が世界的探求で前進」

ニコニコニュース、2019 年 7 月 28 日、「アルツハイマー病協会国際会議、ロサンゼルスで開催される」

認知症ネット、2019 年 7 月 28 日、「アルツハイマー病協会国際会議、ロサンゼルスで開催される」

Infoseek News、2019 年 7 月 28 日、「アルツハイマー病協会国際会議、ロサンゼルスで開催される」

@nifty ニュース、2019 年 7 月 28 日、「アルツハイマー病協会国際会議、ロサンゼルスで開催される」

6. 特許申請、取得状況

発明者 : 金子直樹、中村昭範 (Naoki Kaneko, Akinori Nakamura)

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.

Multiplex biomarker for use in evaluation of state of accumulation of amyloid in brain, and analysis method for said evaluation.

出願年月日 : 国内出願 平成 31 年 1 月 18 日 (登録済)

国際出願 2019 年 11 月 7 日 (承認国 Australia)

出願番号 : 特願第 6467512 号 (国内)

PCT/JP2016/076706 (国際)

2016322342 (承認国 Australia)

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 : 新飯田俊平、加藤隆司、中村昭範、伊藤健吾

発明の名称 : 海馬萎縮を検出するためのキット又はデバイス及び方法.

出願年月日 : 国内出願 2020 年 3 月 31 日

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

Kimura Y.

PET imaging of microglia.

The 5th NCGG-ICAH Symposium, Apr 11, 2019, Obu

Nakamura A.

Plasma Amyloid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Current Status and The Future.

13th International Congress of the Asian Society Against Dementia, and 6th Singapore International Neuro-Cognitive Symposium. Aug. 30, 2019, Singapore.

Nakamura A.

Electromagnetic Biomarkers for Earlier Stages of Alzheimer's Disease.

13th International Congress of the Asian Society Against Dementia, and 6th Singapore International Neuro-Cognitive Symposium. Aug. 30, 2019, Singapore.

Nakamura A.

Early detection of Alzheimer's disease using a blood-based biomarker.

1st China Japan Symposium on Cognition Disorder -Initiative of Mild Cognitive Impairment and prevention of Alzheimer's Disease -, Sep. 7, 2019, Shanghai, China.

Nakamura A.

Plasma amyloid beta biomarker: The potential for clinical applications.

AAIC satellite symposium, Sep. 25, 2019, Sydney, Australia

中村昭範

アルツハイマー病を発症前に捉えるバイオマーカー.

「食による生体恒常性維持の指標となる未病マーカー探索戦略」委員会、2019 年 5 月 21 日、東京

Nakamura A.

Preclinical biomarkers of Alzheimer's disease.

第 60 回日本神経学会学術大会、2019 年 5 月 23 日、大阪市

中村昭範

血液バイオマーカーによる認知症予防医療への貢献の可能性.

第61回日本老年医学会学術集会、2019年6月8日、仙台市

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の開発とその展開.

第32回北大阪もの忘れ研究会 2019年7月20日、大阪

中村昭範

血液バイオマーカーによるアルツハイマー病早期診断法の開発とその可能性.

第59回日本臨床化学年次学術集会、2019年9月28日、仙台市

加藤隆司

特別企画 2 : PET 症例検討会

第 55 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2019 年 10 月 18 日、名古屋市

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血液バイオマーカーの有用性.
第9回日本認知症予防学会学術集会 2019年10月19日、名古屋市

伊藤健吾

ランチョンセミナー14 アルツハイマー病の早期診断と治療に向けてーPET
と血液バイオマーカーへの期待ー.

第55回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2019年10月20日、名古屋市

伊藤健吾

シンポジウム4「早期の認知症診断をめぐって」

認知症の診療におけるPETへの期待.

第20回日本早期認知症学会学術大会、2019年10月20日、岐阜市

加藤隆司

特別企画6：認知症まるわかりセミナー 4) アミロイドPET.

第55回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2019年10月20日、名古屋市

加藤隆司

シンポジウム5 脳アミロイドPET診療を開始するにあたって：[C-11]PiBを用
いたアミロイドPET.

第59回日本核医学会学術総会、2019年11月2日、松山市

中村昭範

シンポジウム27 認知症バイオマーカー探索の新潮流：血液バイオマーカーの認
知症先制医療への貢献の可能性.

第38回日本認知症学会学術集会、2019年11月9日、東京

<2019年度日本認知症学会学会賞を受賞>

2. 国際学会発表

Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Ishii K,
Ishii K, Senda M, Ito K, Iwatsubo T, Japan Alzheimer's Disease Neuroimaging
Initiative.

The effect of APOE4 to the amyloid-beta accumulation evaluated using the
dynamic model of amyloid burden and accumulating speed: A J-ADNI study.

The 13th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, May 9-12 2019, Shanghai China

Takenaka A, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Arahata Y, Takeda A, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group.

The relationship between accumulation of [18F]THK-5351 and [11C]PiB in each cerebral region from cognitively normal to Alzheimer type dementia: a PET study. SNMMI (Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging) 2019 Annual Meeting, June 22-25 2019, California USA

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

Formulation of 11C-labeled (R,S)-isoproterenol and pharmacokinetic studies in rats.

Brain & Brain PET 2019, July 5 2019, Yokohama, Japan

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

PET imaging of colony stimulating factor 1 receptor in rat brains.

Brain & Brain PET 2019, July 5 2019, Yokohama, Japan.

Bamba C, Iwata K, Nakashima K, Kato T, Ito K, Nakamura A.

JART Is a Protective and Independent Measure from Pathological Change of Alzheimer's Disease.

Alzheimer Imaging Consortium, Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2019), July 13 2019, Los Angeles, USA.

Shimada H, Tagai K, Kubota M, Takahata K, Takado Y, Shinotoh H, Yamamoto Y, Sano Y, Seki C, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Ono M, Tempest P, Jang MK, Sahara N, Kawamura K, Zhang MR, Kuwabara S, Hattori N, Suhara T, Higuchi M.

In vivo tracking of tau pathologies with 18F-PM-PBB3 (18F-APN-1607) PET in AD and diverse non-AD tauopathies.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2019), July 13 2019, Los Angeles, USA.

Nakamura A, Kaneko N, Kato T, Ishii K, Ishii K, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka

K, Yanagisawa Y.

What Kind of Information Does the Plasma Amyloid- β Biomarker Tell Us?

Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2019), July 14-18 2019, Los Angeles, USA.

3. 国内学会発表

千田一嘉、新畑豊、鈴木啓介、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の老年内科学臨床研究倫理研修事業.

第 116 回日本内科学会総会、2019 年 4 月 27 日、名古屋市

中村昭範、岩田香織、加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group

アルツハイマー病における中潜時体性感覚誘発脳磁場波形増大の病態メカニズムの解析.

第 34 回日本生体磁気学会、2019 年 6 月 21 日、函館市

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高い倫理性をもつ臨床研究者養成セミナー.

第61回日本老年医学会学術集会、2019年6月7日、仙台市

仲野義和、島田斉、篠遠仁、平野成樹、木村泰之、市瀬正則、関千江、高堂裕平、高畑圭輔、久保田学、互健二、河村和紀、張明栄、須原哲也、桑原聡、樋口真人
PETを用いた大脳皮質基底核症候群の背景病理推定に関する検討.

第13回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、2019年7月25日、東京

島田斉、互健二、小野麻衣子、久保田学、高畑圭輔、高堂裕平、篠遠仁、山本保天、佐野康徳、関千江、平野成樹、木村泰之、市瀬正則、関大成、河村和紀、張明栄、桑原聡、服部信孝、須原哲也、樋口真人

18F-PM-PBB3 PETは発症前駆期より4リピータウオパチーの脳病理を捕捉し得る.

第13回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、2019年7月27日、東京

馬場千紗、岩田香織、中島和敬、加藤隆司、木村泰之、伊藤健吾、中村昭範
画像バイオマーカーからみたアルツハイマー病の病態進行におけるJARTスコアの意義.

第3回ヒト脳イメージング研究会、2019年9月6-7日、東京

池沼宏

タウ凝集抑制作用を認めるイソプロテレノールのマイクロドーズ試験を目指した¹¹C-イソプロテレノールの標識化合成と小動物評価.

第25回東海脳神経核医学研究会、2019年9月14日、名古屋市

Nakazawa T, Yamashita F, Kato T, Iwata K, Takenaka A, Shimizu H, Sakai Y, Watanabe H, Nakamura A, Ito K.

A Study on signal and distortion corrections of the difference between MRI scanners in the cerebral volume measurement.

歪みおよび信号ムラ補正による脳体積解析における機種間格差の補正の検討.

第47回日本磁気共鳴医学会大会、2019年9月20日、熊本市

Yamada M, Yamamoto H, Takano K, Umezawa E, Harada S, Shirakawa S, Ogiso N, Kimura Y, Ito K, Toyama H.

Integrated image analysis of structure and intracerebral perfusion of mice brain using a combined DKI-based IVIM analysis with DTI on preclinical MRI.

DKIに基づいたIVIM解析法とDTIを組み合わせた拡散MRIによるマウス脳の統合的画像解析.

第47回日本磁気共鳴医学会大会 2019年9月22日、熊本市

文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、木村泰之、岩田香織、伊藤健吾

特発性正常圧水頭症におけるアミロイド PET の術後変化.

日本脳神経外科学会 第 78 回学術総会 2019 年 10 月 9 日、大阪市

山本保天、高畑圭輔、久保田学、佐野康德、島田斉、高堂裕平、関千江、木村泰之、高野晴成、互健二、黒瀬心、竹内啓善、河村和紀、張明栄、三村將、樋口真人

ドーパミン生成能と、ドーパミン再取り込み機能およびドーパミン D2 受容体密度との関連性に関する検討.

第 49 回日本神経精神薬理学会 2019 年 10 月 12 日、福岡市

小縣綾、木村泰之、山田貴史、市瀬正則、阿部潤一郎、池沼宏、古山浩子、鈴木正昭、加藤隆司、伊藤健吾

Colony stimulating factor 1 receptorを標的としたミクログリア特異的PETイメー

ジングの開発.

第59回日本核医学会学術総会、2019年11月2日、松山市

池沼宏、古山浩子、木村泰之、阿部潤一郎、川角保広、小縣綾、山田貴史、加藤隆司、伊藤健吾、鈴木正昭

Improved (R,S)-[¹¹C]isoproterenol formulation toward clinical study.

第59回日本核医学会学術総会、2019年11月2日、松山市

岩田香織、中島和敬、岡田佑介、加藤隆司、竹中章倫、木村泰之、新畑豊、文堂昌彦、伊藤健吾、中村昭範、MULMIAD study group

アルツハイマー病における脳領域毎のアミロイド蓄積速度の解析.

第59回日本核医学会学術総会、2019年11月2日、松山市

岡田佑介、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、千田道夫、伊藤健吾、岩坪威

The effect of APOE4 to the amyloid PET positive rate: A J-ADNI Study.

第59回日本核医学会学術総会、2019年11月2日、松山市

竹中章倫、岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、中村昭範、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪威

MRI、FDG画像で解剖学的標準化する方法とCapAIBLとのアミロイドPET SUVR値の比較検討.

第59回日本核医学会学術総会、2019年11月2日、松山市

文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、木村泰之、岩田香織、伊藤健吾

特発性正常圧水頭症におけるアミロイド、タウPETの検討.

第38回日本認知症学会学術集会、2019年11月7日、東京

岩田香織、中島和敬、加藤隆司、新畑豊、文堂昌彦、木村泰之、竹中章倫、岡田佑介、武田章敬、伊藤健吾、中村昭範、MULMIAD study group

Alzheimer's disease continuumにおける脳領域毎のアミロイド蓄積速度.

第38回日本認知症学会学術集会、2019年11月9日、東京

<第38回日本認知症学会学術集会 学会奨励賞を受賞>

竹中章倫、岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、中村昭範、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

当施設で開発したPib PET皮質平均SUV値の算出法とCapAIBLとの互換性の検討.

第38回日本認知症学会学術集会、2019年11月9日、東京

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、千田道夫、伊藤健吾、岩坪威 Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

The effect of APOE4 to the amyloid dynamics and positivity rate: A J-ADNI Study.

第38回日本認知症学会学術集会、2019年11月9日、東京

馬場千紗、岩田香織、加藤隆司、中島和敬、木村泰之、櫻井孝、遠藤英俊、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範 MULNIAD study group

アルツハイマー病の病態進行におけるJARTスコアの意義.

第38回日本認知症学会学術集会、2019年11月9日、東京

鈴木恵一、古山浩子、池沼宏、沢田知辰、石井里咲、石井英樹、土居久志、木村泰之、鈴木正昭

脳移行性グルコース・ギンゴライド連結体の設計と PET プローブ化.

第 50 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2019 年 11 月 9 日、松本市

中村昭範

アルツハイマー病の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.

神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター講演 2019 年 11 月 28 日、神戸市

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 WEB アプリケーションの開発～.

日本臨床試験学会第11回学術集会総会、2020年2月14日、東京

田中誠也、鈴木啓介、川影美千代、馬田美和、柏田舞波、本田 愛、前田真弓、佐藤弥生、伊藤健吾、鷺見幸彦

特定臨床研究において一定の品質を担保するためのモニタリング体制の構築.

日本臨床試験学会第 11 回学術集会総会、2020 年 2 月 15 日、東京

<ポスター賞受賞/ 優秀ポスター特別賞>

4. その他、セミナー等

中村昭範

アルツハイマー病のバイオマーカー.

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 第22回イブニングセミナー、2019年
10月15日、鹿児島市

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、2019年12月9日、名古屋市

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、2019年12月16日、名古屋市

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

伊藤健吾, (分担) 130万円

長寿・障害総合研究事業.

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) 60万円

長寿・障害総合研究事業.

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) 21万円

長寿・障害総合研究事業.

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) 195万円

認知症研究開発事業.

認知症プレクリニカル期・プロドローマル期を対象とするトライアルレディコホート構築研究.

伊藤健吾, (分担) 14,755 万円 (調整費)

認知症研究開発事業.

認知症プレクリニカル期・プロドローマル期を対象とするトライアルレディコホート構築研究.

伊藤健吾, (分担) 65 万円

受託研究 (国立大学法人東京大学)

プレクリニカル期およびプロドローマル期アルツハイマー病に対するタウ PET の診断・評価の有用性を探索する臨床研究.

中村昭範, (代表) 20,000 万円

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業.

患者層別化マーカー探索技術の開発／医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発.

伊藤健吾, (分担) 代表一括

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業.

患者層別化マーカー探索技術の開発／医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発.

加藤隆司, (分担) 代表一括

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業.

患者層別化マーカー探索技術の開発／医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発.

中村昭範, (分担) 200 万円

認知症対策官民イノベーション実証基盤整備事業.

認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究.

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 442 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.

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.

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) 10 万円 (総額 494 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.

池沼宏, (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.

小縣綾, (分担) 80 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.

中村昭範, (分担) 20 万円

日本学術振興会科学研究費

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

脳の形態学的加齢変化に及ぼす生活習慣の影響：地域在住中高年者の 10 年間の追跡.

木村泰之, (分担) 120 万円

科学研究費補助金（基盤B）

アルツハイマー型認知症の脳内炎症の動態・役割の解明から治療へ：PET 炎症画像研究.

木村泰之, (分担) 19.5 万円

科学研究費補助金（基盤C）岐阜大学

高い脳内移行性を有する非循環式レチノイド類の¹¹C標準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）岐阜大学

高い脳内移行性を有する非循環式レチノイド類の¹¹C標準PETプローブの創製.

小縣綾, (代表) 143 万円

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）

TLR4 を標的とした ¹⁸F 標識 DNA アプタマーによる神経炎症イメージング.

4. 財団、その他

伊藤健吾, (分担) 374 万円

受託研究（国立精神・神経医療研究センター）

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者を対象としたフルテタモル（ ^{18}F ）注射液による PET データの定量評価に関する多施設共同研究.

伊藤健吾, (代表) 522 万円

共同研究（日本メジフィジックス（株））

FDG-PET によるアルツハイマー型認知症の診断に関する多施設共同研究.

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

小関 弘恵知

尾迫 麻未

研究補助者

アクタル シャーミン

西村 さやか

(2) 平成 31 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を抑える治療薬 (疾患修飾薬) の開発にも着手してきた。平成 31 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おいては、①平成 30 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 ($A\beta$) の種 $GA\beta$ (ganglioside-bound $A\beta$) 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。

$GA\beta$ を標的とする薬剤開発に関し

ては、既に薬効試験においてアミロイド蓄積に対する一定の効果を有する化合物 X を同定したが、更なる強力な薬効を有する化合物の同定に向け、新規なインビトロ評価系の立ち上げと化合物選択を行った。

タウオリゴマーを標的とする治療薬開発においては、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の確立、またシナプス毒性発現のメカニズム解明に基づくスクリーニング法を開発し、国際出願した。現在、他のアカデミア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) に加え、ヒト CSF 中のタウオリゴマー量と認知機能の相関を解析することからバイオマーカーとしての可能性も展開中である。

ミクログリアを標的とする治療薬開発においては、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・一酸化窒素等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。その結果ヒット化合物 Y を同定し、更にヒット周辺の構造最適化により、リード化合物 Z を同定し特許出願準備中である。

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A β 、後者はタウ蛋白で構成される。治療薬探索研究部長の河合は平成30年度に引き続きアミロイドの“種”であるGA β (ganglioside-bound A β)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お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国際出願をした。

アミロイドの“種”を標的とする治療薬の開発：

A β あるいはアミロイドを標的としたADの根本的な治療薬開発が精力的に進められているが、未だ臨床的有用性の認められた薬剤はない。昨年、アデュカヌマブ（抗A β 抗体）は大規模データセットの解析結果に基づき世界初の認知機能の低下を抑制する薬剤として承認申請を目指すと発表した。が、未だ結論は出ていない。

我々はGA β (ganglioside-bound A β)がA β 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、GA β を標的とする低分子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、製薬企業等との協業に向けての話し合いを行ってきた。

同時に、更なる強力な薬効を有する化合物の同定を目指し、人の脳内でのA β 42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行った。本評価法は、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A β 42重合過程を定量的に観察することが可能であることを示した知見に基づくものである（Oikawa et al., PLOSone, 2015）。本評価系においてA β 42重合を有意に抑止する低分子化合物が複数得られた。今後、動物モデルでの薬効の検証を含め、更なる展開を試みる予定である。

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、それが強いシナプス障害を直接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線維変化（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、脳脊髄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によってキャンセルされることを明らかにした。

H31 年度は木村室長と協同して細胞外タウオリゴマーの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グルタミン酸受容体との結合）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。加えて、本タウオリゴマーのバイオマーカーとしての可能性も追求した。

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 XX 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。FDA にて承認済みの既存薬ライブラリー約 1800 化合物を本 ELISA 法にて評価したが、有意に阻害する低分子ヒット化合物を見出すことはできなかった。

中分子化合物に関しては AMED の BINDS（東大 菅）を通して、10¹² の特殊環状ペプチドライブラリーからタウオリゴマーの C 末端に結合する強力なバインダーを引き続き探索中である。

抗体に関しては、タウオリゴマー特異的かつ C 末端特異的な抗体の同定を目指し、シナプス毒性を有するタウオリゴマーを抗原としてマウスに免疫した後可能性のあるハイブリドーマを得た。引き続き、所望の活性を有する抗体の探索を続ける予定である。

バイオマーカーとしての可能性に関しては、バイオバンクより CSF 試料（30 検体）の供与を受け、既に確立した ELISA 法にて高シナプス毒性タウオリゴマーの測定と解析をおこなった。その結果、ヒト CSF 中でシナプス毒性を有するタウオリゴマーが検出され、かつそのタウオリゴマー量は AD の進行と共に増大する傾向がみられたため認知症の新たなバイオマーカーになり得ることが明らかになった。

医薬化合物開発室：今村 真一

アルツハイマー病（AD）の病理学的特徴には、老人斑（アミロイドβ）と神経原線維変化（タウ）の蓄積が挙げられるが、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炎症が、AD 病態の進行との関連性において注目を集めている。医薬化合物開発室長の今村は、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。ミクログリア細胞を用いた炎症メディエーター産生評価系による化合物スクリーニングにより見出したヒット化合物に関して、本年は各種の構造展開を行い、新規かつ強力な活性を有するリード化合物を見出した。今後、リード化合物の最適化（薬物動態や安全性などを含む）を行い、早期の候補品同定を目指していく予定である。

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：Yanagisawa K, Kawai A.

発明の名称：Novel Oxadiazole derivative and Pharmaceutical Containing Same

出願人：National Center for Geriatrics and Gerontology

登録日：January 21, 2020

特許番号：U.S. Patent No. 10538516

発明者：柳澤勝彦、河合昭好

発明の名称：新規オキサジアゾール誘導体及びこれを含む医薬

出願人：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

登録日：令和2年2月28日

特許番号：特許第6668329号

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：2019 年 10 月 31 日

出願番号：PCT/JP2019/042743

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

河合昭好

アルツハイマー病の根本治療薬の開発を目指して.

金城学院大学薬学部卒後教育セミナー 特別講演、令和元年 8 月 4 日、名古屋市

河合昭好

アルツハイマー病の根本治療薬の開発を目指して.

アンメットニーズ創薬分子研究センター 第 1 回セミナー、特別講演 令和 2 年 1 月 29 日、名古屋市

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

なし

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

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・事務補助員

廣川 順子、下平 明美

森川 信子、田尻 友美

荒田 えり、山本 美帆

佐藤 友巳、岳野 章絵

神藤 由香、大塚 和子

(2) 2019 年度研究活動の概要

里が当研究部部長として着任し、約 3 年半が経過した。研究部では「認知症の創薬」を目標に切磋琢磨しつつ、成果を発表し始めた。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(Shinohara, Sato, et al.投稿)。そのうち、発現変化の大きい 4 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、解析中である。また糖尿病合併 AD モデルの解析により、アミロイド β ($A\beta$) 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(Shinohara, Sato, et al. **FASEB J**, 2020)。今後は、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、糖尿病の認知機能低下に与える影響が APOE 遺伝子型に依存することが判明した(Shinohara, Sato, et al. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, 2020)。

② 加齢による認知症促進の因子の解明

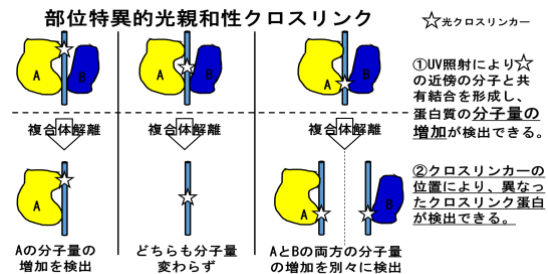
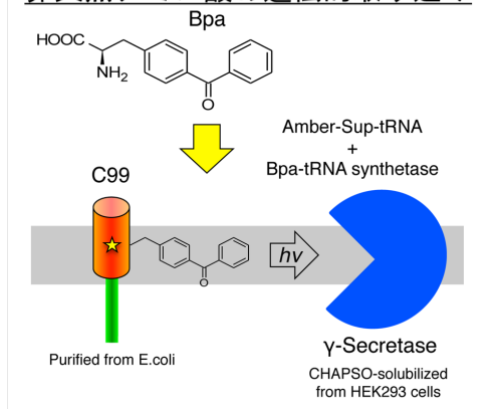
数年をかけて独自に作成してきた時間・空間的 $A\beta$ 発現マウスの系が完成した。 $A\beta$ を若年期と老年期にそれぞれ発現させることで $A\beta$ に対する生体防御反応の変化を検出する。ヒトのサンプル・データの解析も併せて、加齢による認知症促進因子の解明を行う。

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

認知症病態解析室では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や培養細胞を用いて、そのADとの関連を解析してきた。また、アルツハイマー病(AD)の血液バイオマーカーペプチドに関する研究や、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を行っている。さらに部位特異的光クロスリンク^{4,5}を用いた分子間結合を可視化する技術をその研究に活用している。

まず、遺伝子XがADの病態を促進する可能性を見出している。最初の発見は、培養細胞において、遺伝子Xを過剰発現させると、培養液中に放出されるAβ量が増加した。この結果から、Aβ量の増加が起こるメカニズムを調べるために、①産生・分解のどちらに影響しているか？②遺伝子Xの産物のどの部位が主な役割を果たしているのか？③そのAβの増加効果はマウスでも見られるのか？④は遺伝子X

非天然アミノ酸の遺伝的取り込み



を抑制することで治療になるのか？を解明する研究を進めてきた。

また、長寿研より2018年にNatureに報告されたADの血液バイオマーカーのAPP669-711の産生機構を解明してきた。APP669-711のC末端は室長らの以前の報告から、γセクレターゼで切断されることがわかっていたが、今回アミノ末端の切断酵素を探索した。そのために、アミノ末端断端を特異的に認識する抗体を作成し、アミノ末端切断を可視化する測定系を作成した。現在、それを用いてプロテアーゼYがその責任酵素である事を発見しつつある。

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. et al. **BioSpektrum** 24(1):34-36 2018
5. Fukumori A. Steiner H: **EMBO J.**, 35(15), 1628-43, 2016

標的治療薬開発室：室長 篠原 充
危険因子にも着目したアルツハイマー病の治療標的の同定と
治療薬の開発

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 3 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 β 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。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 3 年間で研究の基盤作りが進み、成果を出し始めることが出来た。一例として、ヒトや AD マウスモデルの A β 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できる一連の ELISA 評価系を構築し、糖尿病合併アルツハイマー病マウスモデルを解析することで、その寿命の低下に脳内のグリア細胞の変化が特異的に寄与している可能性を学術誌に報告した（文献 1）。また糖尿病と APOE のアルツハイマー病における想定される関係性につ

いて総説を英文著書として発表したほか（文献 2）、両者の認知機能低下に及ぼす関係性を探るために、全米のデータベースを解析したところ、APOE4 多型非保因者のみ糖尿病の認知機能低下への影響が認められ、血管変性に関係する可能性を学術誌に報告できた（文献 3）。現在もそれらに関連する研究を引き続き行うとともに、並行して AD 発症機序理解のためのヒト剖検脳の解析や、新規治療法開発のための APOE や A β を標的とした創薬研究を進めている。

今後ともこれまでの努力をより一層続け、競争的資金の獲得を続けるとともに、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 et al., **The FASEB Journal**. 34(2):2425-2435, 2020
2. Shinohara & Sato. **Diabetes Mellitus, A risk factor for Alzheimer's disease**, Springer Nature Singapore Pte Ltd. 85-101, 2019
3. Shinohara et al., **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**. 12(1): e12006,2020

研究業績（分子基盤研究部）

I. 論文発表等

1. 原著

Shinohara M, Tashiro Y, Suzuki K, Fukumori A, Bu G, Sato N.

Interaction between APOE genotype and diabetes in cognitive decline.

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.

2020 Feb 6;12(1): e12006.

Shinohara M, Tashiro Y, Shinohara M, Hirokawa J, Suzuki K, Onishi-Takeya M,
Mukouzono M, Takeda S, Saito T, Fukumori A, C. Saido T, Morishita R, Sato N.

Increased levels of A β 42 decrease the lifespan of *ob/ob* mice with dysregulation of microglia and astrocytes.

The FASEB Journal. 2020 Feb;34(2): 2425-2435.

2. 総説

里 直行

糖尿病による認知症促進機構.

老年精神医学雑誌 第 30 巻 第 9 号（通巻 390 号）, 2019 年 9 月 20 日発行

里 直行

糖尿病による認知症・アルツハイマー病促進のメカニズム.

日本内科学会雑誌 第 108 巻 第 9 号, 2019 年 9 月 10 日発行

里 直行

生活習慣病と認知症予防.

カレントセラピー 通巻 439 号, 2019 年 8 月 1 日発行

里 直行, 猪原匡史, 富本秀和.

認知症と血管因子のホットトピックス（鼎談）.

最新医学 第 74 巻 第 6 号, 2019 年 6 月 10 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. Eds: Yusaku Nakabeppu & Toshiharu Ninomiya.

Springer Nature Singapore Pte Ltd. 85-101, 2019.

里 直行

認知症と血管因子の関連-最近の知見.

認知症の最新医療 第9巻第2号（通巻33号）, 2019年4月25日発行

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

Sato N.

Bidirectional Interactions between obesity/diabetes and Alzheimer's disease.

The 15th International Symposium on Geriatrics and Gerontology,

Feb.15th,2020,Obu city

里 直行

神経変性を予測する血液バイオマーカーとしての Neurofilament light(NFL)概説.

第9回日本認知症予防学会学術集会 シンポジウム7 講演,2019年10月19日,
名古屋市

Sato N.

Bidirectional interactions between obesity/diabetes and Alzheimer's disease.

Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Alzheimer's Disease

(Symposium), Oct.11,2019, Tokyo,Japan

里 直行

糖尿病と認知症の基礎研究の最近の進歩.

第34回日本糖尿病合併症学会 シンポジウム2, 2019年9月27日, 大阪市

里 直行

暮らしの中でできること ～マイエブリサイズとコグニマップ.

世界アルツハイマーデー記念講演会, 2019年9月21日, 大府市

里 直行

暮らしの中でできること～マイエブリサイズとコグニマップ.

認知症介護指導者大府ネットワーク 2019 年度総会研修会, 2019 年 5 月 16 日, 大府市

里 直行

糖尿病による認知症・アルツハイマー病促進のメカニズム.

第 116 回日本内科学会総会・講演会 シンポジウム 1, 2019 年 4 月 26 日, 名古屋市

Shinohara M.

Implications from Alzheimer's disease risk factors.

The 5th NCGG-ICAH Symposium, Apr.11,2019,Obu city

2. 国際学会発表

Shinohara M, Tashiro Y, Shinohara M, Hirokawa J, Suzuki K, Onishi-Takeya M, Mukouzono M, Takeda S, Saito T, Eukumori A, C.Saido T, Morishita R, and Sato N.

Increased Levels of A β 42 Decrease the Lifespan of Ob/Ob Mice with Dysregulation of Microglia and Astrocytes.

Alzheimer's Association International Conference 2019 ポスター発表
July 16, 2019, Los Angeles, United States

3. 国内学会発表

篠原 充

サンドイッチ ELISA を活用した剖検脳研究からの知見.

第 38 回日本認知症学会学術集会 ホットトピック徹底討論「A β , ApoE, タウの病態形成における役割再考」, 2019 年 11 月 8 日, 東京都

篠原 充, 田代善崇, 鈴木 香, 竹屋-大西美幸, 武田朱公, 齊藤貴志, 福森亮雄, 西道隆臣, 森下竜一, 里 直行

ob/ob マウスにおける A β 42 の増加は寿命を短くさせる.

第 38 回日本認知症学会学術集会 ポスター<基礎 A β 、APP、presenilin>, 2019 年 11 月 7 日, 東京都

福森亮雄

ケミカルバイオロジーを用いたアミロイド産生酵素の切断メカニズム解析.

名古屋大学 脳とこころの研究センター 第4回 拡大ワークショップ, 2019年9月18日, 名古屋市

篠原 充

危険因子にも着目したアルツハイマー病の治療標的の同定と治療薬の開発.

第 8 回 大阪大学神経難病フォーラム, 2019 年 8 月 30 日, 吹田市

篠原 充, 田代善崇, 鈴木 香, 竹屋美幸, 武田朱公, 齊藤貴志, 福森亮雄, 西道隆臣, 森下竜一, 里 直行

ob/ob マウスにおける A β 42 の増加は寿命を短くさせる.

第 61 回日本老年医学会学術集会 一般演題、口述, 2019 年 6 月 7 日, 仙台市

4. その他、セミナー等

篠原 充

アルツハイマー病の危険因子APOEの作用機序、治療法の開発状況について.

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 脳機能イメージング研究部内セミナー, 講演, 2020年1月16日, 千葉市

里 直行

老化の生化学.

大阪大学大学院医学系研究科 講義, 2020年1月29日, 吹田市

福森 亮雄

認知症.

大学大学院医学系研究科 講義, 2019年11月13日, 豊中市

篠原 充

脂質と老化.

大阪大学大学院薬学系研究科 講義,2019年8月6日,吹田市

里 直行

アルツハイマー病の基礎研究.

第13回老年医学サマーセミナー,2019年8月3日,大府市

里 直行

タンパク質と老化・老化関連疾患.

名古屋市立大学医学部 ,講義,2019 年 6 月 13 日,名古屋市

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）470 万円

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）481 万円（総額 481 万円）

2019 年度科学研究費助成事業 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？

里 直行（分担）58.5 万円

2019 年度科学研究費助成事業 基盤研究（B）.

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.

篠原 充（代表）507 万円（総額 507 万円）

2019 年度科学研究費助成事業 基盤研究（B）.

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.

福森 亮雄（代表）156 万円（総額 156 万円）

2019 年度科学研究費助成事業 基盤研究（C）.

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.

福森 亮雄（分担）6.5 万円

2019 年度科学研究費助成事業 基盤研究（C）.

精神疾患の病因解明を目指す、血中抗 NMDA 受容体抗体測定法の開発と測定.

里 直行（分担）13 万円

2019 年度科学研究費助成事業 基盤研究（C）.

神経病理学的背景に基づいたアルツハイマー病関連因子の探索.

4. 財団、その他

篠原 充（代表）150 万円（総額 150 万円）

2019 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）50 万円（総額 50 万円）

公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団 第 34 回基礎医学医療研究助金.

基質部位を標的とする副作用の少ない新規アルツハイマー病治療薬の開発.

福森 亮雄（代表）100 万円（総額 100 万円）

ひと・健康・未来研究財団 2019 年度研究助成.

認知症発症予防を目指す、天然物由来で、副作用の少ないアミロイド β 産生阻害剤の開発.

福森 亮雄（代表）50 万円（総額 50 万円）

一般財団法人 愛知健康増進財団 2019 年度【医学研究・健康増進活動等の助成事業】.

基質結合部位を標的とする副作用の少ないアルツハイマー病治療薬の開発.

篠原 充（代表）100 万円（総額 100 万円）

2019 年度 横山臨床薬理研究助成基金.

長寿遺伝子 APOE を標的とした健康長寿の実現方法の開発.

アルツハイマー病研究部

(1) 構成員

部長 飯島 浩一

室長

病因遺伝子研究室 木村 展之
発症機序解析研究室 関谷 倫子
病態モデル動物解析室 木村 哲也

研究技術員

榑原 泰史

研究開発費研究員

茨木 京子

流動研究員

鯉沼 真吾

権 秀明

研究生

柴本 翔平

山城 梨沙

研究補助員

土屋 由加子、近松 幸枝

竹井 喜美、坪川 陽子

岡田 健

(2) 2019 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。2019 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、神経細胞内輸送系の障害

と AD 中核病変形成の関係を調べている。本年度は、老齢のカニクイザル脳において、神経細胞内のタンパク質分解経路の一つであるオートファジー活性が低下していること、さらに培養神経細胞を用いて、遺伝学的、薬理的にオートファジー活性を阻害すると、エクソソームを介して細胞内の $A\beta$ が細胞外に放出されることを見出した。以上の結果から、老化に伴うオートファジー活性の低下が、 $A\beta$ 病理形成を惹起する可能性が示された。

発症機序解析研究室 (室長 関谷倫子) 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、それらが $A\beta$ 病理形成や認知機能低下に与える影響をモデル動物で検証することで、AD の新たな病態マーカーや治療薬の開発に取り組んでいる。本年度は、グリア細胞の遺伝子ネットワークに着目し、それらが $A\beta$ 病理形成や神経変性の増悪化に果たす役割を調べた。さらに国内外の情報生物学者との共同研究を推進し、AD の神経変性のメカニズムの一端を解明した。

病態モデル動物解析室 (室長 木村哲也) においては、タウ病変と神経シナプス毒性との関係について研究を進めた。本年度は、高感度 ELISA システムを構築し、タウオリゴマーが脳脊髄液に存在し、さらにその量は認知機能低下と相関傾向にあることを見出し、新規バイオマーカーや治療薬標的としての可能性を示した。

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に着目したアルツハイマー病研究：
老人斑形成につながる β アミロイド蛋白質の動態

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 β アミロイド蛋白質 ($A\beta$) の神経細胞内蓄積を引き起こす要因であることを明らかにしたが、それら細胞内に蓄積した $A\beta$ がどのようなメカニズムで細胞外へ排出されて老人斑形成に至るのかについては不明である。そこで本年度は、ヒトに近縁な霊長類であり老年性にアルツハイマー病 (AD) の二大病変が再現されるカニクイザル、および各種培養系を用い、老人斑形成メカニズム解明を目的とする検索を行った。

近年、アルツハイマー病変の形成におけるオートファジーの重要性が指摘されている。そこで、様々な年齢のカニクイザルを用いてオートファジー関連因子の検索を行った結果、エンドサイトーシス障害が生じる時期に一致してオートファゴソーム形成の制御因子である ATG5 や LC3 の蛋白質発現量が低下することを発見した。続いて、あらかじめ軸索輸送モーター蛋白質 Dynein をノックダウンしてエンドサイトーシス障害を誘導した Neuro2a 細胞に薬剤を用いてオートファゴソーム形成を促進した結果、 $A\beta$ の細胞外分泌が低下し、細胞内蓄積が顕著に増悪した。逆に ATG5 をノックダウンしてオートフ

ァゴソーム形成を抑制した細胞では、 $A\beta$ の細胞外分泌が有意に促進され、細胞内蓄積が著しく改善された。

オートファゴソームは多胞体（内部にエクソソームとなる微小胞が多数形成された後期エンドソーム）とも融合することが知られている。そこで、オートファゴソーム形成がエクソソーム放出に及ぼす影響を検索した結果、両者は負の関係性にあることが判明した。最後に、カニクイザル脳実質からエクソソーム画分を抽出して分析した結果、老齡カニクイザル脳由来のエクソソームには多量の $A\beta$ が局在することが判明した。

老人斑には大量のエクソソームが局在することが知られている。このため、細胞内に蓄積した $A\beta$ は、エクソソームによって細胞外へ排出され老人斑形成に至る可能性が示唆された。一方、オートファジーはリン酸化 Tau の分解にも重要な役割を果たすことから、細胞内に蓄積した $A\beta$ を排出するためにオートファゴソームの形成を抑制することが、最終的にリン酸化 Tau の蓄積を促進して神経原線維変化の形成につながる可能性も考えられ、 $A\beta$ 病理から Tau 病理への移行におけるオートファジーの新たな重要性が示唆されることとなった（論文投稿中）。

発症機序解析研究室：関谷倫子，近松幸枝，坪川陽子
ショウジョウバエモデルを利用したアルツハイマー病発症機序の解明
並びに創薬標的の探索

発症機序解析研究室では、情報解析、ショウジョウバエ、培養細胞、マウスモデルを活用し、アルツハイマー病の発症機序解明と、創薬ターゲットの同定を目標としている。

高齢化の進む我が国において、認知症患者数の急増は深刻な社会問題であり、その原因であるアルツハイマー病の発症メカニズムの解明、治療薬標的の同定は急務である。これまでに蓄積したデータや、最近のゲノムワイド関連解析により同定されたリスク遺伝子などから、アルツハイマー病の発症と病態の増悪化において、グリア細胞機能の関与が指摘されている。本研究室では、グリア細胞機能とアルツハイマー病の発症、病態増悪化との関係を明らかにするために、まずショウジョウバエモデルを用いた遺伝子スクリーニングを計画した。本年度は、グリア細胞機能に関連する遺伝子のスクリーニングを行うため、それに適した新規アルツハイマー病モデルショウジョウバエの確立と、作製したモデルの表現系解析を行った。

新規のモデルではA β 42を細胞外に効率よく分泌するが、細胞外への蓄積（老人斑）は認められず、また細胞内にA β 42を蓄積する既存のモデルとは異なり、神経変性を誘導することも無かった。これらの結果は、A β 産生を

上昇させたAPPノックインマウスでの報告と良く一致し、新規ショウジョウバエモデルは既存のモデルと比べ、より忠実にA β 42の脳内代謝を模していると考えられた（学会発表）。現在、このモデルを用いて、グリア細胞機能、および血管系機能に関する新規遺伝子の同定を目指しスクリーニングを進めている。

また国際共同研究では、マウントサイナイ医科大学の研究者と連携して、アルツハイマー病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、ネットワーク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（論文リバイス中）。

さらに大阪大学・新潟大学の研究者との共同研究では、アルツハイマー病患者脳の遺伝子発現データとタンパク質間相互作用ネットワークデータから、疾患の進行とともに崩壊するネットワークの中心にある遺伝子を同定し、その遺伝子が加齢依存的な神経変性に関わることを明らかにした（1）。

参考文献）

1. Kikuchi M. et al. *Human Molecular Genetics.*, 2020, 29(5):817-833.

病態モデル動物解析室：木村 哲也、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）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オリゴマーの形成に直結したイベントであること明らかになった。

AD 脳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。その結果、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脳から抽出したタウオリゴマーはNMDA-LTD 経路を活性化することが示された。さらに、この過程に関わる機能タンパク質 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端を明らかにし、さらに、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した。

次に高毒性タウオリゴマーが認知

症患者の脳脊髄液に存在するかを調べる目的で、エライザベースの検出システムを開発した。数 pg/ml の感度を達成した本システムを用いて、当センターに保存されていた正常水頭症患者由来脳脊髄液を解析したところ、タンパク X と結合する高毒性タウオリゴマーが脳脊髄液に存在し、MMSE の減少と共に、その量が増大する傾向を示した。

この新たなバイオマーカーは、直接的な神経シナプス毒性を持つ点で、他のバイオマーカーと区別される。今後、脳脊髄液で見出した高毒性タウオリゴマーの動態を調べ、これを制御する薬剤の開発を行う。なお、本研究の成果である新たなバイオマーカーの検出方法等については特許化を行った（参考文献）。

参考文献：

「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およびタウオパチーの診断方法」
（PCT/JP2019/042743）、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：河合昭好 木村哲也 呼和ハス （2019）

研究業績（アルツハイマー病研究部）

I. 論文発表等

1. 原著

Saito, T, Oba, T, Shimizu, S, Asada, A, Iijima, KM & Ando, K.

Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262.

Hum Mol Genet., 2019, 28(18): 3062-3071.

Kikuchi, M.*.#, Sekiya, M.*, Hara, N.*, Miyashita, A., Kuwano, R., Ikeuchi, T., Iijima, K.M.# & Nakaya, A.

Disruption of a *RAC1*-centred network is associated with Alzheimer's disease pathology and causes age-dependent neurodegeneration.

Hum Mol Genet., 2020, 29(5): 817-833.

*Co-first authors

#Co-corresponding authors

Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini S, Hone E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Nakaya T, Meijer L, Maeda M, Yamamoto T, Masters CL, Rowe C, Ames D, Yamamoto K, Martins RN, Gandy S, Suzuki T.

Decrease in p3-Alc β 37 and p3-Alc β 40, products of Alcadein β generated by γ -secretase cleavages, in aged monkeys and Alzheimer's disease patients.

Alzheimer's & Dementia, 5: 740-750, 2019

2. 総説

飯島浩一

アルツハイマー病の治療法確立に向けた基礎研究の展望.

日本医事新報 No. 4958 2019.5.4 特集 18 医療の近未来予想図 page 24

木村展之

アルツハイマー病理の促進機序.

月刊糖尿病, 2(11): 14-19, 2019

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、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および
タウオパチーの診断方法

出願番号：PCT/JP2019/042743

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)

Sekiya M.

A *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

The 5th NCGG ICAH symposium,

2019/4/12, Obu (Japan)

木村展之

老化に伴うエンドサイトーシスの破綻とアルツハイマー病.

第 125 回日本解剖学会, 2020 年 3 月 26 日, 宇部市

(備考：コロナウイルス感染症対策のため、誌上開催となった。)

Kimura N.

Traffic Jam Hypothesis: Endocytic Disturbance & Alzheimer's Disease Pathology.

NEURO2019 (日本神経化学会、日本神経科学会合同大会), 2019 年 7 月 28 日, 新潟市

木村展之

Traffic Jam 仮説：老化に伴う細胞内膜輸送系の変化とアルツハイマー病態.

第 31 回日本老年学会, 2019 年 6 月 6 日, 仙台市

2. 国際学会発表

(口答)

Quan, X., Sekiya, M., Sakakibara, Y. and Iijima, K.M.

Sur deficiency increases vulnerability to age-related neurodegeneration in *Drosophila*.

Neuroscience 2019, 2019/10/19, Chicago, USA

(ポスター)

Sekiya, M., Sakakibara, Y., Chikamatsu, S. and Iijima, K.M.

A novel *Drosophila* model of Alzheimer's disease.

AAIC2019, 2019/7/17, Los Angeles, USA

Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, T., Saido, T.C. and Iijima, K.M.

Amyloid- β plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits and synaptic degeneration in *App* knock-in mouse models of Alzheimer's disease.

AAIC2019, 2019/7/17, Los Angeles, USA

Sakakibara, Y., Sekiya, M., Saito, T., Saido, T.C. and 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.

AsCNP2019, 2019/10/13, Fukuoka, Japan

Kimura N, Koinuma S, Shimozawa N, Yasutomi Y.

Upregulation of autophagy interrupts exosome secretion to augment endocytic disturbance and enhance intracellular accumulation of Abeta.

Society for Neuroscience 2019, 2019/10/20, Chicago

3. 国内学会発表

(口頭)

権秀明, 関谷倫子, 榊原泰史, 飯島浩一

スルフォニル尿素受容体欠損がもたらす老年性神経変性への脆弱性, *Sur* deficiency increases vulnerability to age-related neurodegeneration in *Drosophila*.

第 92 回日本生化学会大会, 2019/9/18, 横浜市

(ポスター)

榊原泰史, 関谷倫子, 斎藤貴志, 西道隆臣, 飯島浩一

Amyloid- β plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits in *App* knock-in mouse models of Alzheimer's disease, アルツハイマー病モデルである *App* ノックインマウスにおける認知機能障害はアミロイド β 斑の形成とグリオースに起因する.

第 42 回日本神経科学大会, 2019/7/25, 新潟市

関谷倫子, 榊原泰史, 近松幸枝, 飯島浩一

新規アルツハイマー病モデルショウジョウバエの作製.

第 38 回日本認知症学会学術集会, 2019/11/8, 東京

飯島浩一, 榊原泰史, 斎藤貴志, 西道隆臣, 関谷倫子

Cognitive deficits and synaptic degeneration in *App* knock-in mouse models of AD

第 38 回日本認知症学会学術集会, 2019/11/8, 東京

木村展之, 鯉沼真吾, 下澤律浩, 保富康弘

オートファジーの促進はエンドサイトーシス障害を増悪して細胞内 $A\beta$ の蓄積を増加する.

第 38 回日本認知症学会, 2019 年 11 月 7 日, 東京

木村展之, 鯉沼真吾, 下澤律浩, 保富康弘

エクソソームを介したオートファジーによる細胞内・外 $A\beta$ レベルのコントロール.

第 92 回日本生化学会, 2019 年 9 月 19 日, 横浜市

Koinuma S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Kimura N.

Autophagy Induction Augments Intracellular Accumulation of $A\beta$ via Reduction in Exosome Secretion.

NEURO2019 (第 62 回日本神経化学会、第 42 回日本神経科学会合同大会), 2019 年 7 月 25~26 日, 新潟市

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

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

木村 展之, (代表) 140 万円 (総額 410 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.

関谷 倫子, (代表) 156 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 16K07517

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.

権 秀明, (代表) 338 万円 (総額 416 万円)

日本学術振興会 科研費 若手研究, 課題番号 19K17022

スルフォニル尿素受容体: TDP-43 蓄積を誘発する新規要因の発見と機序解析.

4. 財団、その他

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.

木村 展之, (代表) 200 万円 (総額 200 万円)

平成 31 年度 藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会

老化に伴うエンドサイトーシス系の障害が AD 病変蛋白質の伝播に及ぼす影響の解明.

木村 哲也, (代表) 150 万円 (総額 150 万円)

認知症創薬研究助成金

高毒性タウオリゴマーを認識し、その病理的活性を抑止する抗体の作成.

創薬モデル動物開発室

(1) 構成員

室長 津田 玲生

流動研究員

南 龍之介

開発研究員

林 永美

研究補助員・事務補助員

東 貴美

加藤 晶子

(2) 2019 年度研究活動の概要

当研究室では独自に開発した動物モデルを用いてアルツハイマー病(AD)の発症メカニズム解析, および治療薬開発を行なっている.

① AD 発症メカニズム解析

本年度の発症メカニズム解析に関しては, 孤発性 AD (SAD) の発症に対する解析モデルを確立し, AD の発症における栄養摂取の役割を明らかにすることに成功した. 具体的にはショウジョウバエを用いて, 栄養摂取の低下と加齢に伴うアミロイド β (A β)の毒性発揮との関係を分子レベルで明らかにした. 遺伝学および阻害薬等を用いた詳しい解析から, 蛋白質摂取および脂質代謝が重要な役割を果たしていることが明らかになり, 分子レベルで SAD の発症メカニズムを理解することができた (投稿準備中).

② AD 治療薬開発

AD 治療薬開発に関しては, これまでのショウジョウバエを用いた薬剤スクリーニングで同定していた低分

子化合物に関する解析を進めた. これまでショウジョウバエモデルを用いて天然物ライブラリーからカテキン類(E3)を含む5つのポリフェノール化合物を同定することができている (特願 2020-62873). この中で, E3 は A β に結合することにより分解を促進していることが示唆された. そこで, E3 をマウスモデルに投与したところ, 微弱ながら効果が確認できた. マウスに対する効果が弱い要因としては脳内移行性が低いことが予想されることから, E3 と類似した機構で A β に結合する化合物をコンピューター上で検索したところ, 約400万種類の化合物候補の中から6個に絞り込むことに成功している. これらをショウジョウバエモデルに投与することにより, 行動異常に対する抑制効果を検討したところ, 2 個が抑制効果を示した. 現在, これらについてマウスモデルによる作用検定を実施している.

本年度の研究により, 薬剤スクリーニングから A β に直接作用する薬剤が同定できることを示すことができ, これまでに確立した動物モデルの妥当性が確認できた. 今後はこれらの候補薬剤を出発点として, 有効な治療薬を開発していきたい. さらに, 本年度の研究で明らかにした SAD の発症メカニズムに関しては, 創薬標的になる可能性が高いことから, 新たな薬剤検索システムの開発も行いたい.

研究業績（創薬モデル動物開発室）

I. 論文発表等

1. 原著

該当なし

2. 総説

津田玲生

第4章第2節 モデル動物を用いた機能性食品の認知症における評価.

認知症の早期診断技術と進行抑制／予防薬・機能性食品の開発, pp120-pp130, 技術情報協会, 2019年4月26日発刊

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

発明者：津田玲生、林 永美、立崎 仁、國吉智子

発明の名称：アミロイド β 42 蓄積抑制用組成物、並びに、アルツハイマー型認知症予防治療用組成物及び脳アミロイドアンギオパチー予防治療用組成物.

出願年月日：国内出願 2020年3月31日

出願番号：特願 2020-62873（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、常盤植物化学研究所（株）

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

津田玲生

孤発性アルツハイマー病の発症における加齢と蛋白質代謝の役割.

第5回生体調節研究所 内分泌代謝シンポジウム、11月14日、前橋市

2. 国際学会発表

該当なし

3. 国内学会発表

津田玲生、山崎泰豊、林 永美

ショウジョウバエの脳神経で発現させたガングリオシドの機能解析.

第 52 回日本発生生物学会年会、5 月 15 日、大阪市

津田玲生

アミロイド β によるシナプス機能低下と加齢の関係.

第 42 回日本基礎老化学会大会、6 月 6 日、仙台市

南竜之介、林永美、津田玲生

聴覚機能を用いたアミロイド β ($A\beta$) によるシナプス機能低下の分子機構解析.

第 38 回日本認知症学会学術集会、11 月 8 日、東京

林永美、南竜之介、津田玲生

創薬モデル動物を用いたアルツハイマー病治療薬の開発.

第 38 回日本認知症学会学術集会、11 月 8 日、東京

津田玲生、南竜之介、林永美

Development of therapeutics for Alzheimer's disease using chemical biological approaches.

第 42 回日本分子生物学会年会ワークショップ、12 月 4 日、福岡市

南竜之介、林永美、津田玲生

Importance of nutrients in the late onset of Alzheimer's disease associated with aging.

第 42 回日本分子生物学会年会ワークショップ、12 月 4 日、福岡市

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

該当なし

2. 厚生労働省

該当なし

3. 文部科学省

津田玲生（分担）100 万円

日本学術振興会科学研究費

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？

津田玲生（分担）50 万円

日本学術振興会科学研究費

基盤研究 C

新規モデル系を用いたアルツハイマー病の神経変性の制御機構の解析.

4. 財団、その他

津田玲生 300 万円

キリンフォールディング株式会社との共同研究

ショウジョウバエを用いた食品由来成分の加齢性難聴及び認知症に関する薬剤効果.

先進医療データ管理室

(1) 構成員

室長 武田 章敬

(2) 2019 年度研究活動の概要

A. 研究目的

① 認知症サポート医養成研修の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。

② 認知症診療における画像バイオマーカーの活用方法を明らかにする。

B. 研究方法

① 専門家委員会を組織し、研修受講者を対象としたアンケートを実施した上で課題を整理し、認知症サポート医のあり方に関して検討を行う。新たな研修教材を開発し、試行・検証を踏まえて改訂を行い、周知する。

② SAT (Study on dementia with Amyloid and Tau PET) の対象症例を中心に臨床症状と脳画像検査、その他の検査、臨床経過、治療への反応性等から最も考えられる疾患名を推定し、その疾患に関する既知の神経病理学的知見をもとにその画像所見が何を意味しているかを検討する。

C. 研究結果

① 令和元年度認知症サポート医養成研修受講者に対して行ったアンケート調査では、精神科の医師の受講が減っていること、受講目的で「認知症初期集中支援チームに協力するため」「認知症サポート指導料の算定要件取得のため」が減少傾向にあることが示された。認知症サポート医の役割を

検討した結果、地域包括支援センターや自治体と地域の医師との間の連携を推進していくこと等が求められた。意思決定支援に関して、新たな教材を使用したグループワークを予備的に行い、概ね良好な評価を得た。研修教材の改訂において、BPSD 治療等に関する新たな知見や認知症の本人の思いや希望を理解することを助ける資料を加え、介護保険制度の改定、診療報酬改定、成年後見制度の利用促進を目的とした様々な施策の変更、新たに取りまとめられた意思決定支援ガイドラインの活用等に対応するものとした。

② 典型例、非典型例につき検討を行い、特に非典型例については複数の検査の組み合わせにより可能性の高い背景病理が推定された。

D. 考察

① 検討を通じて認知症サポート医に求められる役割がより明確なものとなった。認知症サポート医を取り巻く制度や状況は現在も変化し続けており、今後も研修教材の更なる改善を行っていくよう努める必要がある。

② 若年症例であっても重複病理が示唆される症例は少なくなく、アミロイド PET 陽性であってもアルツハイマー病理が症状の主原因でない可能性があることが示され、詳細な評価と神経病理学的知見を活用して包括的に判断することが不可欠であることが示された。

研究業績（先進医療データ管理室）

I. 論文発表等

1. 原著

なし

2. 総説

武田章敬

一般救急医療における認知症医療はどうあるべきか.

精神医学, 第 61 巻 9 号 : 1001-1009, 2019.

武田章敬

医療面を多角的に考える 1) 認知症の施策.

治療, 第 101 巻 10 号、特集 認知症診療, 全部まるミエ!? 第一線の現場で活かせること : 1150-1153, 2019.

3. 著書、Chapters

阿部康二, 池田学, 浦上克哉, 江澤和彦, 瀬戸裕司, **武田章敬**, 渡辺憲 著 :

第 2 章認知症の診断と評価指標.

かかりつけ医のための認知症マニュアル (第 2 版), 公益社団法人日本医師会編 : 19-39, 2020 年 3 月.

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

武田章敬

認知症の医療・介護・福祉.

第 21 回日本認知症学会教育セミナー. 2019 年 4 月 21 日, 東京.

武田章敬

パーキンソン病.

第 3 回日本老年薬学会学術大会. 教育講演 3, 2019 年 5 月 11 日, 名古屋.

武田章敬

介護家族・救急病院から見た認知症の救急医療・急性期医療の課題.

第 34 回日本老年精神医学会. シンポジウム 6 認知症とせん妄の救急医療・急性期医療, 2019 年 6 月 8 日, 仙台.

武田章敬

認知症の社会環境・資源・倫理.

第 38 回日本認知症学会学術集会. 専門医試験対策講座 9, 2019 年 11 月 8 日, 東京.

2. 国際学会発表

なし

3. 国内学会発表

武田章敬, 池田知雅, 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, 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 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2019 年 7 月 16 日, 名古屋.

4. その他、セミナー等

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, 2019 年 9 月 6 日, 半田.

武田章敬

第 3 章-1, 2 制度・連携の知識 講義編, 第 3 章 制度・連携の知識 演習編.

2019 年度認知症サポート医養成研修会 (第 3 回), 2019 年 9 月 28 日 - 29 日, 名古屋.

武田章敬

認知症の人を地域で支える一意思決定支援を中心にー.

大分県認知症初期集中支援チーム員合同研修. 2019 年 10 月 11 日, 大分.

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.

認知症の総合アセスメント (認知症、行動・心理症状、せん妄の基礎知識).

2019 年度認知症初期集中支援チーム員研修会 (第 3 回), 2019 年 10 月 19 日, 神戸.

武田章敬

認知症の介護.

名古屋大学医学部講義, 2019 年 12 月 3 日, 名古屋.

武田章敬

第 2 章 診断・治療の知識 講義編, 演習編.

2019 年度認知症サポート医養成研修会 (第 6 回), 2020 年 1 月 25 日, 東京.

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) 120 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