

厚生労働科学研究費補助金（長寿医療科学総合研究事業）
平成 20 年度 分担研究報告書

高齢者総合診療科外来での症例集積と臨床症状の検討

分担研究者 遠藤 英俊 国立長寿医療センター包括診療部長

研究要旨

アルツハイマー病（AD）は、客観的証拠に基づいた診断指標はなく、早期治療介入や新規治療法開発への大きな障害となっている。いかにADに移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図るかが研究の焦点である。本研究における血液超早期バイオマーカーの取得は、軽度認知障害（MCI）や早期ADの段階で客観的な根拠に基づいた診断を可能とし、治療介入の導入期間を著しく短縮するばかりでなく、治療効果判定の客観的指標ともなりうる事が予想される。本研究では健常高齢者群、MCI群、AD群、非AD型認知症群の比較から、MCIやAD特異的で、健常高齢者や非AD型認知症を感度よく差別化できる血液・尿マーカーを探索する。初年度である平成20年度は研究組織の立ち上げ、準備の段階で終了した。来年度以降症例集積を行っていく予定である。

A. 研究目的

アルツハイマー病（AD）は、少子超高齢化社会が目前に迫った本邦において、根本治療が切望される代表的疾患である。しかしながら客観的証拠に基づいたその診断指標はなく、早期治療介入や新規治療法開発への大きな障害となっている。いかにADに移行する前段階で患者を抽出し、根本治療導入までの期間短縮と介護予防推進を図るかが研究の焦点である。本研究における血液超早期バイオマーカーの取得は、軽度認知障害（MCI）や早期ADの段階で客観的な根拠に基づいた診断を可能とし、治療介入の導入期間を著しく短縮するばかり

でなく、治療効果判定の客観的指標ともなりうる事が予想される。これまで高齢者総合診療外来を開設し、ADや高齢者診療に取り組むと同時に地域連携による在宅介護システム構築に尽力し、本研究遂行上不可欠な臨床的診療システムを構築してきた。本研究ではこのシステムの全国展開と、患者追跡・神経心理検査を行う。

B. 研究方法

高齢者総合診療科外来にて健常高齢者群、MCI群、AD群、非AD型認知症群のリクルートとを行い、集団探索研究群からは血液・尿採取を、MCI前向き研究群では神経

心理学的検査 (MMS, WMS-R/Logical Memory II, ADAS-Jcog, CDR) と AD へのコンバートの有無を判定する。

C. 研究結果と D. 考察

本年度は研究組織の立ち上げ、準備の段階で終了した。外来レベルでのデータ取得を円滑に行なうためのプロセス作成、情報共有を行なった。来年度以降、症例集積を

行っていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

今年度はなし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

血液中のタウ蛋白質解析に関する研究

分担研究者 渡邊 淳 国立長寿医療センター 血管性認知症研究部
分子病態研究室長

研究要旨

アルツハイマー病は十分な診断法は確立されていないが、アルツハイマー病の脳脊髄液では既にタウ及びリン酸化タウが増加していることが明らかになっている。しかしながら、現在までのところ血液中での検出は非常に困難とされている。そこで、アルブミン等の血中の主要な蛋白質等の夾雑物を除去し、さらに濃縮することによって、抗タウ抗体で検出できないか検討を行った。本年度はアルブミンなど血液中に高濃度に含まれる主要な6つの蛋白質の抗体が固定化されたアフィニティーカラムを用いて血清もしくは血漿を精製、濃縮する方法を確立した。この方法で健常人の血清を濃縮し、抗タウ抗体によるウエスタンブロットを試みたが、検出されなかった。今後アルツハイマー病の血液を用いて、同様の方法でタウの検出を試みる予定である。

A.研究目的

アルツハイマー病は現在深刻な社会問題となっている。しかしながらその治療法のみならず、診断法までも確立していない。微小管結合蛋白質の一種であるタウ蛋白質はアルツハイマー病の病理学的特徴の一つである神経原線維変化の主要な構成成分であり、神経細胞死と密接に関連している。また、アルツハイマー病ではタウは異常なリン酸化をうけており、脳脊髄液中では total タウ及びリン酸化タウともに増加することが明らかとなっている。もし、血液中でタウを検出することができれば、より侵襲が少ないアルツハイマー病の診断が可能となることから、血液中でのタウの解析を試みた。

B.研究方法

貴重なアルツハイマー病の血液で解析する前に、健常人の血清を用いて条件検討を行った。血清はアルブミン、イムノグロブリン G、イムノグロブリン A、トランスフェリン、ハプトグロビン、アンチトリプシンといった血液中に高濃度に含まれる主要な6つの蛋白質の抗体が固定化されたアフィニティーカラムを用いて液体クロマトグラフィーで分離を行った。素通り画分と吸着した画分に分けた後、素通り画分については遠心フィルターによって5 kDa 以上の分子量の蛋白質を集め、SDS-電気泳動さらには抗タウ抗体と抗リン酸化タウ抗体を用いたウエスタンブロットを行った。

(倫理面への配慮)

当センターにおける臨床試料の解析については、倫理委員会によって法令(疫学研究・臨床研究に関する倫理指針)に定められた基準への適合性について審査・承認を得たうえでやっている。

C.研究結果

アフィニティーカラムによる分離によって、アルブミン等の血液中の主要な蛋白質はカラムに吸着し、除去することが可能となった。また、素通り画分については濃縮し、抗タウ抗体および抗リン酸化タウ抗体を用いたウエスタンブロットを行ったが、健常人の血清からは検出されなかった。

D.考察

本年度はタウ蛋白質検出のための条件検討として、健常人の血清を用いて解析を行なった。血清中のタウは脳脊髄液よりかなり濃度が低いことが予想されるので、今後アルツハイマー病の血清もしくは血漿を用いて、今回確立した方法で素通り画分をより多く集め、抗タウ抗体を用いたウエスタンブロット及びELISAを行い、タウの検出を試みる予定である。

E.結論

血液中のタウ蛋白質の検出を行うため

に必要となる、血清もしくは血漿を精製、濃縮する方法を確立した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

Minagawa H, Gong JS, Jung CG, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M. Mechanism Underlying Apolipoprotein E (ApoE) Isoform-Dependent Lipid Efflux from Neural Cells in Culture. J. Neurosci. Res. 2009, in press.

2. 学会発表

1. 渡邊 淳, 國本正子, 田平 武, R.N.Kalaria, 高橋慶吉. 家族性脳血管性認知症 CADASIL における血管変性メカニズムの解析. 第27回日本認知症学会, 前橋, 10月, 2009.

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書
アルツハイマー病のトリプトファン代謝異常に関する研究
研究分担者 滝川 修
国立長寿医療センター研究所

老人斑に集積した活性化ミクログリアによるトリプトファン代謝異常が老人斑による慢性的な刺激と炎症性サイトカイン IFN- γ による相乗作用によって惹起することを解明し、尿あるいは血液中のトリプトファン代謝産物がアルツハイマー病、特に、ミクログリアの活性化状態を診断する非侵襲性マーカーとして有力な候補であることを明らかにした。

A. 目的

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常の病態的意義を解明し、その代謝産物の診断マーカーとしての有用性を明らかにする。

B. 方法

アルツハイマー病モデルマウス (Tg2576) を使用した従来の解析から、トリプトファン代謝酵素 (IDO) 誘導と神経毒キノリン酸の産生増加を呈するトリプトファン代謝異常は、老人斑で慢性的に刺激されて活性化 (priming) を受けたミクログリアが炎症性サイトカイン等による二次的な炎症性刺激を受けて過剰な活性化状態になった時に生じることが示唆されている。本年度は老人斑と炎症性サイトカインによる相乗作用によるトリプトファン代謝異常をミクログリアのモデル細胞として THP-1 細胞と末梢血単球を使用して検討した。

C. 結果

老人斑の主成分であるアミロイド β ペプ

チド (A β) で 12-24 時間、THP-1 細胞を前処理 (priming) した後、炎症性サイトカインである IFN- γ で刺激した時に、顕著な IDO 誘導を認めた。前処理効果 (priming) は病原性の高い A β 42 にのみ認められ、A β 40 あるいは A β 25-35 は不活性であった。IFN- γ 以外の炎症性サイトカイン IL-6、IL-1 β 、TNF- α はあるいはこれらの組み合わせはいずれも無効であった。また、A β 42 と IFN- γ との同時添加による刺激では IDO 誘導の増強は認められず、A β 42 による 12-24 時間の前処理が必須であった。同様に A β 42 で前処理した末梢血単球も IFN- γ に対する応答性が増加し、IDO を強く誘導した。

D. 考察

アルツハイマー病発症・進行のリスクファクターである加齢や末梢性の感染は、いずれも脳内の炎症性サイトカイン IFN- γ を増加させることから、これらのリスクファクターは老人斑に集積したミクログリアのトリプトファン代謝を異常に亢進

させると考えられる。脳内のトリプトファン代謝の中間代謝産物（キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニンなど）は、その一部が血液循環に入り、尿中に排泄されることから、アルツハイマー病、特に、ミクログリアの活性化状態を診断する非侵襲性のバイオマーカーとなる可能性が示された。

E. 結論

尿および血液のトリプトファン代謝産物はアルツハイマー病の診断マーカーとなる可能性が示された。

F. 研究発表

1. Popov A, Driesen J, Abdullah Z, Wickenhauser C, Beyer M, Debey-Pascher S, Saric T, Kummer S, Takikawa O, Domann E, Chakraborty T, Krönke M, Utermöhlen O, Schultze JL. Infection of myeloid dendritic cells with *Listeria monocytogenes* leads to the suppression of T cell function by multiple inhibitory mechanisms. *J Immunol.* 181: 4976-4988, 2008

2. Ino K, Yamamoto E, Shibata K, Kajiyama H, Yoshida N, Terauchi M, Nawa A, Nagasaka T, Takikawa O, Kikkawa F. Inverse correlation between tumoral

indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. *Clin Cancer Res.* 14:2310-2317, 2008

3. Hara T, Ogasawara N, Akimoto H, Takikawa O, Hiramatsu R, Kawabe T, Isobe K, Nagase F. High-affinity uptake of kynurenine and nitric oxide-mediated inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in bone marrow-derived myeloid dendritic cells. *Immunol Lett.* 116:95-102, 2008

4. Hara T, Yamakura F, Takikawa O, Hiramatsu R, Kawabe T, Isobe K, Nagase F. Diazotization of kynurenine by acidified nitrite secreted from indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing myeloid dendritic cells. *J Immunol Methods.* 332:162-169, 2008

G. 特許

発明者：滝川 修、香川正太

発明の名称：アルツハイマー病モデル動物及びその作成方法

国内特許出願番号：特願 2008-333385

出願日：2008年12月26日

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

分担研究報告書

ヒト体液中 ATBF1 蛋白解析に関する研究

研究分担者: 鄭 且均 国立長寿医療センター研究所・

アルツハイマー病研究部・室長

研究要旨

アルツハイマー病(AD)では amyloid β 蛋白(A β)が中枢神経系でDNAダメージやシナプス障害を引き起こすことで神経細胞死が起こると報告されているが、A β の神経障害機構の詳細は未確定である。

最近、私たちはホメオティック因子 ATBF1(AT-motif binding factor1)を同定し、この分子が神経細胞分化と細胞周期に関わる重要な遺伝子の転写調節因子であることを明らかにしてきた。更に最近、ATBF1 が胎児中枢神経系ばかりでなく、AD 脳やアルツハイマー病モデルマウスの脳の神経細胞において顕著に発現が上昇していることを明らかにし、ATBF1 が A β の神経障害機構において重要な役割を果たしている可能性を見出した。ATBF1 はアルツハイマー病脳組織で発現量が増加する異常に加えて、神経細胞内で巨大 ATBF1 分子が異常な分解を受けていること、その結果、分解されて小断片として存在する ATBF1 断片がアルツハイマー病患者あるいはアルツハイマー病モデルマウスの脳髄液・血液中に異常に増加する可能性を見出した。本年度の研究から、1)AD 脳で ATBF1 が上昇する意義とその分子機構解明を明らかにすること、2)髄液・血液中 ATBF1 検出高感度システム系を構築する。

A. 研究目的:AD 脳で ATBF1 が上昇する意義とその分子機構解明を明らかにすること、2)髄液・血液中 ATBF1 検出高感度システム系を構築する。

B. 研究方法

- 1)ラット primary 神経細胞細胞を用いて、DNA ダメージを起こす因子である A β , etoposide, homocysteine を投与し ATBF1 の発現を Real-time PCR および western blot で調べた。
- 2)神経細胞細胞に ATBF1 siRNA を処理し

た後、A β による細胞死への影響を TUNEL assay で調べた。

- 3)神経細胞に A β を処理し、ATBF1 と ATM の結合を免疫沈降法を用いて調べた。

- 4)AD 患者の脳脊髄液ならびに血液における ATBF1 の発現を western blot で調べた

(倫理面への配慮)

本研究は、当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。特に動物実験につい

ては当施設の実験規則ならびに動物愛護の精神に則って行い苦痛の防止にも留意した。

C. 研究結果と D. 考察

1) AD 脳で ATBF1 が上昇する意義とその分子機構解明のための結果。

①ラット primary 神経細胞細胞に A β を投与することによって ATBF1 の mRNA と蛋白の発現が上昇した。

②ATBF1 siRNA を用いて ATBF1 の発現をノックダウンすることにより A β による神経細胞死が押さえられた。

③ATBF1 は神経細胞のアポトーシスを誘導する因子である ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) と結合した。

2) 髄液・血液中 ATBF1 検出高感度システム系を構築するため AD 患者の脳脊髄液ならびに血液における ATBF1 の発現を western blot で調べた結果、非特異的なバンドが複数あるため同定できなかった。現在 western blot で使用している ATBF1 の抗体は polyclonal 抗体であるため髄液・血液には使用が難しいと判断される。

E. 結論

1) AD 脳において ATBF1 の発現上昇は A β により引き起こされた DNA ダメージに対する反応であることを明らかにした。さらに、ATBF1 は神経細胞死を誘導する因子である ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) と p53 のシグナルを促進することによって神経細胞死を誘導することが分かった。

2) 髄液・血液中 ATBF1 を検出するため monoclonal 抗体の作製が必要と思ひ、来年度には monoclonal ATBF1 抗体作製を開始する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Kim HJ*, Jung CG*, Jensen MA, Dukala D, Soliven B. Targeting of myelin protein zero in a spontaneous autoimmune poloneuropathy.

* contributed equally.

J Immunol, 15;181(12):8753-60, 2008

Misumi S, Kim TS, Jung CG, Masuda T, Urakawa S, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H. Enhanced neurogenesis from neural progenitor cells with G1/S-phase cell cycle arrest is mediated by transforming growth factor beta1.

Eur J Neurosci, 28(6):1049-1059, 2008

Kim TS, Misumi S, Jung CG, Masuda T, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H. Increase in dopaminergic neurons from mouse embryonic stem cell-derived neural progenitor/stem cells is mediated by hypoxia inducible factor-1alpha.

J Neurosci Res, 86(11):2353-2362, 2008

Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival.

Ann Neurol, 63(1):61-71, 2008

2. 学会発表

Miura Y, Kawaguchi M, Kim TS, Shibamoto Y, Jung CG, Khanna KK, Asai K.

Regulatory mechanism of the subcellular localization of ATBF1 as a target of ATM/ATR.

The International Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008, April 25, 2008, Kyoto

阪本崇彰, 鄭 且均, ソウクン, 道川 誠
Effect of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) on Amyloid-beta ($A\beta$) metabolism.

文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究「統合脳」5領域 夏のワークショップ, 2008年8月9日, 札幌

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Yamaguchi T, Horike H, Kim TS, Michikawa M.

$A\beta$ enhance the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death.

第51回日本神経化学会総会、2008年9月12

日、富山

Jung CG.

The role of ATBF1 in neurogenesis, cancer and Alzheimer's disease.

Asia-Korea Conference on Advanced Science and Technology. 2008年10月25日, 東京.

Miura Y, Kim TS, Suzuki M, Kawaguchi M, Jung CG, Asai K.

Target genes of the transcription factor ATBF1 responsible for the cell-to-extracellular matrix molecules during neuronal differentiation of P19 cells.第31回日本分子生物学会年会 BMB2008、2008年12月12日、神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

ヒト体液中 ApoE- A β 複合体解析に関する研究

分担研究者: 道川 誠 国立長寿医療センター（研究所）・

アルツハイマー病研究部部长

研究要旨

アルツハイマー病の発症危険因子 ApoE4 と A β の相互作用に着目し、その複合体測定がアルツハイマー病の病態把握バイオマーカーとしての有用性を検証する。本年度は脳脊髄液中の両複合体測定系を構築し、ApoE4 陽性アルツハイマー病患者群で ApoE4-A β 複合体量が増加していることを明らかとした。来年度以降は、血液中での同複合体検証を行い、アルツハイマー病の病態把握バイオマーカーとしての有用性を検証する。

A. 研究目的

アルツハイマー病の発症危険因子 ApoE4 と A β の相互作用に着目し、その複合体測定がアルツハイマー病の病態把握バイオマーカーとしての有用性を検証する。

B. 研究方法

弘前大学より供給を受けた脳脊髄液（アルツハイマー病患者：ApoE4 群 15 例，non-ApoE4 群 22 例；健康者 ApoE3 若年群 7 例，高齢群 13 例）中，ApoE- A β 複合体を ApoE- A β ELISA にて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、当該施設の倫理委員会や利益相反委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果 と D. 考察

アルツハイマー病患者群でのみ ApoE-A β 42 複合体 [ApoE4 群 8/15(53.3%)，non-ApoE4 群 7/22(31.8%)] と ApoE- A β 40 複合体 [ApoE4 群 3/15(20.0%)，non-ApoE4

群 0/22(0.0%)] を検出した。健康者群ではすべて検出感度以下であった。ApoE- A β 複体の検出はアルツハイマー病に特異的なバイオマーカーであることが明らかとなった。しかしながら検出感度以下の症例が多数存在し、検出感度向上による特異度・感度の検証が必要と考えられた。

E. 結論

ApoE- A β 複体の検出はアルツハイマー病検出に有用なバイオマーカーである可能性が明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E

isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res*, in press.

Zou K, Maeda T, Michikawa M, Komano H. New amyloid plaques or a game of hide-and- seek? *Int J Biol Sci*, 4:200-201, 2008.

Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M. Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin $\beta 1$. *Biochemistry* 47(11): 3370-3378, 2008.

Zou K and Michikawa M
Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation? *Rev Neurosci*, 19: 203-212, 2008.

道川 誠

アルツハイマー病とスタチン

BioClinica 23 巻: 52-57, 2008 年

道川 誠、柳澤勝彦

アルツハイマー病—病態・治療と脂質—

BioClinica 23 巻: 33-29, 2008 年

道川 誠

Alzheimer 病研究の進歩と治療戦略
別冊・医学のあゆみ「老化と疾患」—病
態の理解と診断・治療の進歩
pp39-46, 2008 年

道川 誠

アポリポ蛋白 E

日本臨床 66 巻増刊号 1: 156-1162, 2008
年

道川 誠

コレステロール代謝とアルツハイマー病
臨床検査 52 巻 3 号:325-329, 2008

2. 学会発表

道川 誠

アルツハイマー病の制圧を目指して—そ
の臨床から予防・治療法開発の最前線ま
で

名市大薬友会 特別講演

2008 年 4 月 19 日、名古屋市立大学薬学部
水野会館

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

血液での鬱鑑別マーカー開発に関する研究

研究分担者 関山敦生 国立長寿医療センター研究所客員研究員

研究要旨

老年性認知症を代表するアルツハイマー病の認知症の正確な早期診断を目的として、アルツハイマー病のみならず、鑑別診断が困難とされる種々の老年性疾患についても検討をすすめている。平成21年度は、専門医でも誤判定を起こすことが知られる最大の課題、老年性うつ病に注目、老年性うつ病と老年性認知症とを判別するための血液中マーカーを探索した。結果、老年性うつ病は、老年性認知症はもちろん、中年のうつ病とも異なった血液中分子プロファイルを示すことが明らかになった。

A. 研究目的

老年性うつ病とアルツハイマー病とを鑑別するための血液中マーカーの確立。本年度は研究開始年であったので、対象群の構成、サンプル採取、分析、分析結果の数理統計学的解析のそれぞれを新たに行った、または改良を加えた。

B. 研究方法

研究分担者が構成した被験者のなかから、65歳以上を対象とした。認知症検査(MMSE)の他、心理テスト(Zung-SDS, HAM-D)のほか、Geriatric Depression Scaleに準拠した聴取を行い、抑うつ傾向を示したケースを選抜。炎症性身体疾患及びステロイドの使用者を除外。肥満、うつ病の既往者も除外した。静脈血を採血し遠心後、血清を分離。血液中生理活性分子濃度を、特にサイトカイン、ケモカインに注目して詳細に測定。分担研究者が新たに開発した多変量解析手法、および診断自動化プログラムによって、数理的に解

析。老年性認知症との相違を検出できるマーカー群の選定を行った。得られたデータは、健常高齢者とも比較し、老年性認知症群および老年性うつ病症状群との異同を検討した。

C. 研究結果

分担研究者が集めた対象は1211名。うち65歳以上は72名だった。このうちうつ病症状を示したのは13名であり、身体疾患や血液中C-reactive protein値などによって除外されなかったものは8名。これらと、分担研究者がすでに採取していた老年性認知症38名、および大うつ病患者100名の血液中生理活性因子の解析を行いデータを比較した。結果としては、TNF α およびCRP値が、老年性うつ病リスクに負の寄与をしていることが示唆された。一方でこれらは認知症リスクには正の寄与をしており、複数の生体防御関連分子を用いることで、老年性認知症と老年性うつ病とを鑑別できる可能性が示唆された。

D. 考察

結果は、少数の対象者から得られているが、中年のうつ病と老年性うつ病とでは異なった傾向が見られるなど極めて興味深く、病態生理解明に至る可能性すら有する。

E. 結論

さまざまな交絡因子の除外のため、及び結論的な結果を得るためには、新たにデザインされた、さらに多数を対象とした

研究が期待される。しかし、注目すべきポイントを明らかにすることができた。

F. 研究発表、知的財産等

本研究の基盤的技術である、血中サイトカイン等を用いた生体モニタリングに関する学会発表が平成22年度に行われる予定（米生物学的精神医学会、日本心理学会ワークショップ等で採択済み）。本研究の

成果の知財化予定は現在のところなし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

バイオマーカーを用いたアルツハイマー病診断に関する研究に向けた
[C-11]PIB PET, [F-18]FDG PET 検査実施の準備

分担研究者 加藤隆司 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部室長
研究協力者 伊藤健吾 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部部長
研究協力者 旗野健太郎 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部室長

研究要旨

バイオマーカーを用いたアルツハイマー病診断に関する研究計画の策定を行い、準備を進めた。予定症例数が限られ、比較的短い期間の本研究においては、脳糖代謝 PET およびアミロイド・イメージング PET は、病理診断を代替えるゴールドスタンダードに位置づけられる。そこで、アミロイド・イメージング剤としては、世界の事実上の標準である[C-11]PIB を採用した。PET 検査は、高度医療評価制度の下で行うことが、求められており、そのための準備を進めつつある。

A.研究目的

バイオマーカーを用いたアルツハイマー病診断に関する本研究において、診断のゴールドスタンダードは臨床診断である。しかし、臨床診断と病理診断が一致しないことは珍しくない。これが、認知症の臨床試験を行うことの根本的な問題の一つである。臨床試験の対象患者、対象健常者のすべてに病理診断を行うことは理想であるが、現実的な解と云えない。そこで画像がはたす役割が出てくる。臨床診断と FDG PET 診断を比較した場合、FDG PET の方が病理診断との一致率が高いという報告があるように、脳糖代謝画像は、脳内で起こっているアルツハイマー病の病理変化を、忠実に反映した結果である可能性が高い。近年は、アミロイドブラークに結合する PET 用製剤 PIB も実用化され、より直接的な病理変化を可視化することが可能になっている。

本研究のように比較的短期間かつ少数の症

例数でバイオマーカー診断能の結果を出すためには、[C-11]PIB PET, [F-18]FDG PET の画像を、診断のゴールドスタンダードとして活用することが期待される。

むろん、画像自体の診断能も同時に評価の対象とすることにはかわりはないが、その目的はどちらかと言えば二次的なものである。

本年度は、以上のような観点からの研究計画の立案策定と実施上の準備作業を行った。

実施に向けての準備は、薬剤合成のための準備と高度医療評価のための準備がある。

B.研究方法、結果、考察

研究計画の策定

FDG PET, PIB PET の対象者は、本研究の対象となる健常者、軽度認知障害(MCI, mild cognitive impairment)患者、アルツハイマー病(AD, Alzheimer's disease)患者のうち、MCI に絞り込むこととした。これは、短い経過期間、少数の症例数という限定された条件下で、バ

イオマーカの診断成績を出すためである。

アミロイドブラークのイメージング用製剤として [C-11]PIB(N-methyl-[C-11])2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole を採用することにした。長寿医療センターでは、この3年間[C-11]BF-227 PETアミロイド・イメージングの臨床評価を行ってきた。BF-227は、東北大学で開発された製剤である。しかし、BF-227はPIBと比較して実績が乏しく、国際的に事実上の標準となっているPIBの方が、ゴールドスタンダードとして用いるのに適していると考えた。BF-227アミロイドイメージングでの撮像、解析の経験は、PIBにも活用可能であると考えられる。

臨床PET検査は、高度医療評価制度の枠組みで行うようにと指示があったため、その申請のための準備を開始した。高度医療評価制度は、2008年4月に始まったばかりで、制度の細部や実際上の運用に関して調査を行っている。

なお、本制度の趣旨にPIB PETがなじむかどうかは疑問の点があるとの指摘もあり、これについても調査を行う予定である。

PIBの合成に関しては、薬剤委員会等で承認をえるための準備を開始している。

E. 結論

本研究の脳PET検査を、高度医療評価制度にのせるための調査研究を引き続き行い、一日も早く、臨床検査を開始したいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

加藤隆司ほか、認知症診療における核医学のシンポと課題 -アミロイドイメージング- 特集 核医学の最前線、映像情報 Medical 40(11):976-979, 2008

2. 学会発表

伊藤健吾, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, 加藤隆司, 福山秀直, 尾内康臣, 目黒兼一. MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究(SEAD-J) -登録データの初期解析結果- 第48回日本核医学会学術総会 2008年10月24-26(25)日 幕張メッセ 千葉県美浜区中瀬2-1

加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎, 新畑 豊, 加藤力雄, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PETアミロイドイメージングの長寿医療センターにおける初期検討. 第48回日本核医学会学術総会 2008年10月24-26(25)日 幕張メッセ 千葉県美浜区中瀬2-1

清水敬二, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, 加藤隆司, 松本圭一, 伊藤健吾. MCIを対象とする早期診断に関する多施設共同研究(SEAD-J)におけるPET画像の中央読影. 第48回日本核医学会学術総会 2008年10月24-26(25)日 幕張メッセ 千葉県美浜区中瀬2-1.

加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎. 長寿医療センターにおけるBF-227臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金・萌芽の先端医療技術推進研究事業「PETを用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及」班会議 2009年1月24日 仙台駅前 JAL CITY Hotel 宮城県仙台市

加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎. [C-11]BF-227

PETによるアミロイドイメージング：アルツハイマー病，軽度認知障害における検討 第13回ニューロイメージングカンファレンス 2009年2月7日 名古屋国際ホテル 名古屋市

伊藤健吾，加藤隆司 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献するPETイメージング。第

46回脳の医学・生物学研究会 2009年2月23日 名古屋大学医学部 名古屋市

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M.	Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology.	Brain Res	1250	232-41	2009
Xu W, Kawarabayashi T, Matsubara E, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Kuwano R, Abe K, Shoji M.	Plasma antibodies to Aβ40 and Aβ42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls.	Brain Res.	1219	169-179	2008
松原悦朗, 柳澤勝彦.	アルツハイマー病	Clinical Neuroscience	26	866-868	2008
松原悦朗	アルツハイマー病の抗体治療	臨床検査	52	297-300	2008
小長谷陽子, 渡邊智之, 鷺見幸彦, 太田壽城	新しい認知機能検査, TICS-Jの開発	日本医事新報	4408	72-76	2008
鷺見幸彦	認知症の診断と薬物療法	J Clin Reh	18	204-211	2008
服部英幸	高齢者うつ病	日本老年医学会雑誌	45	451-461	2008
Kazui H, Harada K, Eguchi YS, Tokunaga H, Endo H, Takeda M	Association between quality of life of demented patients and professional knowledge of care workers.	J Geriatr Psychiatry Neurol	21	72-78	2008
Minagawa H, Gong JS, Jung CG, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M.	Mechanism Underlying Apolipoprotein E (ApoE) Isoform-Dependent Lipid Efflux from Neural Cells in Culture.	J. Neurosci. Res.			2009 (in press)

Popov A, Driesen J, Abdullah Z, Wickenhauser C, Beyer M, Debey-Pascher S, Saric T, Kummer S, Takikawa O, Domann E, Chakraborty T, Krönke M, Utermöhlen O, Schultze JL.	Infection of myeloid dendritic cells with <i>Listeria monocytogenes</i> leads to the suppression of T cell function by multiple inhibitory mechanisms.	J Immunol.	181	4976-4988	2008
Ino K, Yamamoto E, Shibata K, Kajiyama H, Yoshida N, Terauchi M, Nawa A, Nagasaka T, Takikawa O, Kikkawa F.	Inverse correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival.	Clin Cancer Res.	14	2310-2317	2008
Hara T, Ogasawara N, Akimoto H, Takikawa O, Hiramatsu R, Kawabe T, Isobe K, Nagase F.	High-affinity uptake of kynurenine and nitric oxide-mediated inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in bone marrow-derived myeloid dendritic cells.	Immunol Lett.	116	95-102	2008
Hara T, Yamakura F, Takikawa O, Hiramatsu R, Kawabe T, Isobe K, Nagase F.	Diazotization of kynurenine by acidified nitrite secreted from indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing myeloid dendritic cells.	J Immunol Methods.	332	162-169	2008
Kim HJ*, Jung CG*, Jensen MA, Dukala D, Soliven B.	Targeting of myelin protein zero in a spontaneous autoimmune polyneuropathy.	J Immunol.	181	8753-8760	2008
Misumi S, Kim TS, Jung CG, Masuda T, Urakawa S, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H.	Enhanced neurogenesis from neural progenitor cells with G1/S-phase cell cycle arrest is mediated by transforming growth factor beta1.	Eur J Neurosci.	28	1049-1059	2008

Kim TS, Misumi S, <u>Jung CG</u> , Masuda T, Isobe Y, Furuyama F, Nishino H and Hida H.	Increase in dopaminergic neurons from mouse embryonic stem cell-derived neural progenitor/stem cells is mediated by hypoxia inducible factor-1alpha.	<i>J Neurosci Res.</i>	86	2352-2362	2008
Miron VE, <u>Jung CG</u> , Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP.	FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival.	<i>Ann Neurol.</i>	63	61-71	2008
Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M.	Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin $\beta 1$.	<i>Biochemistry</i>	47(11)	3370-3378	2008
Zou K <u>Michikawa M</u>	Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation?	<i>Rev Neurosci,</i>	19	203-212	2008
道川 誠	アルツハイマー病とスタチン	<i>BioClinica</i>	23 巻	52-57	2008
道川 誠、 柳澤勝彦	アルツハイマー病—病態・治療と脂質—	<i>BioClinica</i>	23 巻	33-29	2008
道川 誠	アポリポ蛋白 E	日本臨床	66 巻増刊号 1	156-1162	2008
道川 誠	コレステロール代謝とアルツハイマー病	臨床検査	52 巻 3 号	325-329	2008
道川 誠	高脂血症とアルツハイマー病	循環器科	64 巻、 第 6 号	540-546	2008