

ンファレンスセンター、東京、2012
年10月15日

須原 遼、上高原 浩、高野俊幸、アミノ酸
含有セロビオースエーテル誘導体の
合成と水中での会合挙動、P37、セル
ロース学会第19回年次大会 愛知県
名古屋市 名古屋大学 野依記念学術
交流館、2012年7月12-13日

馬場啓弘、上高原 浩、高野俊幸、セルロ
ース誘導体とオリゴペプチド誘導体
からなるジブロックコポリマーの合
成とその性質、P01、セルロース学会
第19回年次大会 愛知県名古屋市
名古屋大学 野依記念学術交流館、
2012年7月12-13日

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
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成24年度 分担研究報告書

セルロース誘導体の薬物送達に関する研究

研究分担者：岡村 信行 東北大学大学院医学系研究科・准教授
研究代表者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者：濱中 大一 難治性疾患克服研究事業リサーチレジデント
研究協力者：小熊 歩 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：塚 英士 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

腸管吸収の高いセルロース誘導体化合物（CE）修飾体の選抜を行い、特定の疎水性修飾CEが極めて吸収が良好であることを発見した。また、腸管吸収を高める媒体の探索では、高脂肪食がCEの腸管吸収を高めることを発見した。さらに、CEの効果を高める媒体の探索では、生体毒性に乏しい両親媒性高分子体が、CEの予防効果を驚異的に増強させた。

A. 研究目的

セルロース誘導体化合物（CE）の実用化において、経口摂取での腸管吸収の向上ならびに実用的レベルの投与量を目指したバイオアベイラビリティの改善が必要である。本研究では、これまでに得られているCEの安全性試験や動態試験の結果を踏まえ、これらを改善するCE修飾体の選抜や媒体の探索を行った。

B. 研究方法

これまでの動態研究の結果や作用機序解明研究の成果を踏まえ、①腸管吸収の高いCE修飾体の選抜、②腸管吸収を高める媒体の探索、③CEの効果を高める媒体の探索を、マウス腸管を用いたビトロ実験やマウスを用いたビボ実験で実施した。また、④低分子化合物での最適化研

究の成果を踏まえ、低分子化合物の動態研究やビトロでの毒性研究を行い、低分子化合物の最適化を支援するデータを収集した。

（倫理面の配慮）

動物実験は所属機関の動物実験委員会の審査を受け、機関管理者の許可を得て動物実験指針を遵守して行った。プリオン感染実験における安全対策は、厚生労働省「遅発性ウイルス感染調査研究班」の指針、農林水産省「動物の伝達性海綿状脳症実験指針検討会」の指針、および国立大学法人動物実験施設協議会の指針に従った。

C. 研究結果

①腸管吸収の高いCE修飾体の選抜では、特定の疎水性修飾CEが極めて吸収が良

好であった。未修飾体の1.5倍以上の吸収効率であった。

②腸管吸収を高める媒体の探索では、高脂肪食と低脂肪食でCE腸管吸収の違いを検討したところ、高脂肪食で5倍程度腸管吸収が向上した。したがって、媒体として油性媒体の存在に加えて①の修飾により、飛躍的にCEの腸管吸収は向上すると考えられる。

③CEの効果を高める媒体の探索では、生体毒性に乏しい両親媒性高分子体が、CEの予防効果を驚異的に増強させた。脳内感染マウスでは、媒体なしのCEでは潜伏期期間がCEなしに比べて2～3倍に延長されるところを、両親媒性高分子体共存下ではマウスは寿命一杯まで発症が阻止された。

④低分子化合物の動態研究やビトロでの毒性研究では、低分子化合物でCEに比肩できる程度の高い予防的効果を発揮するものが発見できなかったため、研究は進まなかった。

D. 考察

これまでのCEに関する研究では、体内に投与した際には有効性は高いが毒性があり、一方、経口投与では安全であるものの腸管吸収の低さがネックとなり効果は極めて限られていた。今回、CEの腸管吸収を高める手段を発見したことで、CE実用化の障壁となっていた課題を解決することができる。CEの特定の疎水性修飾が腸管吸収に有効であり、かつ、媒体として脂質と両親媒性高分子体が腸管吸収とバイオアビリティを高めて飛躍的に有効性を増大させることを発見した。引き続き、CE効果の実用化に向けて地道に成果を積み重ねていくことが重要で

ある。

E. 結論

CE効果の実用化研究として、薬物送達研究を実施し、経口投与CEの腸管吸収を高め、かつCEの効果を高める手段を発見した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. A (18)F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. *Mol Imaging Biol*, in press, 2013

Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. Comparison of the binding characteristics of [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 40(1)125-132, 2013

Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with

or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 13(1)215-221, 2013

Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Hayashi A, Tashiro M, Hisanaga K, Fujii T, Takeda A, Yanai K, Iwata R, Mori E. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia. *Eur Neurol.* 68(3)137-143, 2012

Kasuya M, Meguro K, Okamura N, Funaki Y, Ishikawa H, Tanaka N, Iwata R, Yanai K. Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012 ;26(2):113-118.

原田 龍一, 岡村 信行, 古本 祥三, 谷内 一彦. 【アルツハイマー病の診断と治療の最先端】 アルツハイマー病診断薬 florbetapir([¹⁸F]AV45)について *PET Journal* 20 : 25-26, 2012

岡村 信行. 核医学の今(第1回) 認知症. *総合リハビリテーション* 40(10) 1321-1326, 2012

岡村 信行. 認知症早期診断のためのPETプローブ開発と臨床応用. *東北医学雑誌* 124(1)51-54, 2012

岡村 信行. アルツハイマー病におけるタウ蛋白画像化の試み. *老年期認知症研究会誌* 19(4)84-86, 2012

岡村 信行, 古本 祥三, 谷内 一彦. 老人斑を可視化するPETプローブの開発と臨床応用. *ナノ医工学年報* 5(1)121-130, 2012

岡村 信行. Basic Neuroscience 画像 認知症のアミロイド分子イメージング. *Annual Review 神経* 2012 :50-58, 2012

2. 学会発表
特になし

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
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成24年度 分担研究報告書

セルロース誘導体の作用機序解明に関する研究

研究代表者：逆瀬川 裕二 東北大学大学院医学系研究科・助教
研究代表者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者：瀨中 大一 難治性疾患克服研究事業リサーチレジデント
研究協力者：西澤 桂子 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：小熊 歩 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：河田 真樹 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：堺 英士 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：倉橋 洋史 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

これまでのCEの作用機序解明研究で有力と考えられた貪食細胞-胸腺細胞(非 $\alpha\beta^+$ T細胞)系とホルモン・サイトカイン系について、相互の関連解析や動作機構等を含む詳細な解析を実施して、プリオンに対する宿主制御系の解明をめざした。しかし、泡沫状貪食細胞-胸腺細胞(非 $\alpha\beta^+$ T細胞)系やホルモン・サイトカイン系は、直接的な実行因子群あるいは近傍因子群ではないことが強く示唆された。貪食細胞はCE作用の中心にあり、引き続き作用機序解明に向けて探索研究を積み重ねていくことが重要である。

A. 研究目的

本研究では、CEの効果の実用化に向けて、作用機序の解明につながる手掛かりを得るため、これまでに得られているCEに関する情報を踏まえ、CEのプリオン病予防効果に関連する因子群を探索した。特に、新生児期に胸腺を除去したTg7マウスではCE効果が驚異的に増強されることから、CEの作用を抑制する胸腺細胞の存在が推測されたため、免疫系の関連を中心に解析を行い、CEの作用機序解明につながる手掛かりを探った。

B. 研究方法

これまでの研究成果から、CEの作用機序として①泡沫状貪食細胞-胸腺細胞(非 $\alpha\beta^+$ T細胞)を軸とした免疫系の関与、②ホルモン・サイトカインといった体液性因子の関与が考えられることより、これらの点についてより詳細にCE作用制御メカニズムの解析を進めた。DNA マイクロアレイ・サイトカインマイクロアレイや遺伝子操作技術による遺伝子発現変動や、組換え蛋白質・特異抗体・選択的阻害剤投与等の可能な手段を用いて、プリオン感染細胞やプリオン感染マウスで解析を行い、メカニズムの解明を進める

とともに創薬の効率的な開発展開に使える標的を探索した。また、①②に関連した因子群の機能障害マウスも用いて、ビボでの検証を進めた。

(倫理面の配慮)

遺伝子組換え実験は、所属機関の承認を受け、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守し、安全対策と拡散防止措置をとった。動物を用いた実験は、所属機関の動物実験審査委員会の審査を受け機関管理者の承認のもと、動物愛護に十分配慮して実施した。プリオン感染実験における安全対策は、厚生労働省「遅発性ウイルス感染調査研究班」の指針、農林水産省「動物の伝達性海綿状脳症実験指針検討会」の指針、および国立大学法人動物実験施設協議会の指針に従った。

C. 研究結果

①泡沫状貪食細胞-胸腺細胞(非 $\alpha\beta^+$ T細胞)を軸とした免疫系の関与については、クロドロン酸リポゾームによるマクロファージ除去マウス、抗 $\gamma\delta$ T細胞受容体抗体投与マウス、 $\gamma\delta$ T細胞受容体遺伝子欠損マウス、IL-7 遺伝子欠損マウス、SCID マウス、ヌードマウス、NOD マウス、ベージュマウスを用いて詳細に検討したが、貪食細胞以外に免疫系細胞の関与を証明できなかった。また、CE低感受性マウスで新生時期胸腺摘除を行ったが、CE効果の増強は観察されなかった。

②ホルモン・サイトカインといった体液性因子の関与については、CE投与により各種サイトカイン(IL-2R α , c-MET, TNFSF5, CX3CL1, IL-23p19, CXCL5, uPAR, IFN α/β R1, CD123, CXCL2, OPG, OPN, PF4)

の減少やホルモン(プロラクチン、TRH)の減少が観察された。そこで、各サイトカインに対する中和抗体や各ホルモンを減らす薬剤をマウスに持続的に投与し、発症予防的効果を調べたが、極めて限定的な発症遅延効果しか観察されなかった。また、①とも関連してサリドマイド、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤を持続的に投与して、CEの発症予防的効果への影響を調べたが、影響は極めて限定的であった。また、NK細胞を活性化させるGalCer(C12)やGalCer(C26)を持続的に投与してCEの発症予防効果への影響を調べたが、結果は同様であった。さらに、ブスルファン投与による骨髄抑制の影響や、CE投与動物から採材した骨髄細胞や脾細胞の移植の影響を、CE投与マウスおよび非投与マウスで検討したが、いずれの処置も限定的なCE効果への影響や発症遅延効果にとどまった。以上の結果から、作用機序で主流に位置すると考えてきた泡沫状貪食細胞-胸腺細胞(非 $\alpha\beta^+$ T細胞)系やホルモン・サイトカイン系は、直接的な実行因子群あるいは近傍因子群ではないことが強く示唆された。

D. 考察

生体不活性物質として知られ、私たちの日常生活の極めて多様な分野で使われているCEが、プリオン感染動物で劇的な発症遅延効果を示す作用機序については、かなり熱心に解析を行ってきたが、未だに良く解っていない。特に、感染早期にCEを体内に単回投与すれば、ほぼ生涯にわたり発症が抑えられることや、CEを皮下に単回投与した1年後に、プリオンを脳内に直接感染させた場合であっても、発症は劇的に遅延するメカニズムは、

Bリンパ球やTリンパ球による獲得免疫が関与している可能性を示唆している。しかし、今回の研究で、CE感受性動物では胸腺除去によりCE効果が驚異的に増強されるが、泡沫状貪食細胞-胸腺細胞(非 $\alpha\beta^+$ T細胞)系やホルモン・サイトカイン系は、直接的な実行因子群や近傍因子群ではないことが示唆された。また、CE低感受性動物では胸腺除去でCE効果の増強が起こらないことから、このことは支持された。引き続き、CE効果の作用機序解明に向けて探索研究を積み重ねていくことが重要である。

E. 結論

CE効果の実用化研究として、作用機序解明研究を実施した。種々の検討を行ったが、貪食細胞以外に免疫系細胞の関与を示す所見はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

[国際学会]

Sakasegawa Y, Doh-ura K. Extracellular heat shock protein 90 enhances PrPres production in prion-infected neuroblastoma N2a cells. Asian Pacific Prion Symposium 2012 , Yokohama, July29-30, 2012

Sakasegawa Y, Goto Y, Hachiya N, Kaneko K, Doh-ura K. Dominant negative inhibition by GPI anchor-less

recombinant prion proteins is observed in persistently prion infected N2a cells in a culture medium-dependent manner. Prion2012, Amsterdam, May09-12, 2012

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
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成24年度 分担研究報告書

セルロース誘導体の毒性克服に関する研究

研究代表者：堂浦 克美	東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者：濱中 大一	難治性疾患克服研究事業リサーチレジデント
研究協力者：逆瀬川 裕二	東北大学大学院医学系研究科・助教
研究協力者：西澤 桂子	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：小熊 歩	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：河田 真樹	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：堺 英士	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：倉橋 洋史	東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

セルロース誘導体化合物（CE）の毒性克服研究として、CEの効果と毒性との関係、毒性と免疫反応との関係を解明した。その結果、CEの効果と毒性は切り離せることが強く示唆された。また、CEの毒性は免疫を抑制する手段では改善されないことがあらためて確認できた。

A. 研究目的

セルロース誘導体化合物（CE）の予防的効果を実用化することを目指して、これまでの研究成果を踏まえてCEの毒性克服研究として、CEの効果と毒性との関係、毒性と免疫反応との関係が明確となるように、以前とは異なる視点で検討を行った。

B. 研究方法

①CEの予防的効果に影響せずに、CEの毒性所見（貧血・血清脂質低下・諸組織中の泡沫状貪食細胞の出現）を抑える手段を開発するため、CEの効果の発現と毒性所見の発現が乖離するかどうかを検討した。さらに、②胸腺除去はCE効果を

を驚異的に増強することを前年度に発見したが、各種免疫機能の抑制下でCE投与量低減化を行い、効果と安全性の両者を確保できるかどうか調べた。

（倫理面の配慮）

動物を用いた実験は、所属機関の動物実験審査委員会の審査を受け機関管理者の承認のもと、動物愛護に十分配慮して実施した。プリオン感染実験における安全対策は、厚生労働省「遅発性ウイルス感染調査研究班」の指針、農林水産省「動物の伝達性海綿状脳症実験指針検討会」の指針、および国立大学法人動物実験施設協議会の指針に従った。

C. 研究結果

①CE効果と毒性との関係を明らかにするため、泡沫状細胞の局在とCEの分布との関係を解析した。その結果、泡沫状細胞の局在とCEの分布は必ずしも一致せず、泡沫状細胞の方が広範な組織に分布することが判明した。CEは、リンパ系組織や疎水性ホルモンを分泌する内分泌系組織に分布する傾向にあった。また、CEの毒性所見（貧血・血清脂質低下・諸組織中の泡沫状貪食細胞の出現）の程度とCEの予防効果とは必ずしも相関しないことが判明した。一方、CEの毒性所見は、I型ゴーシェ病の病理所見と類似性があるため、I型ゴーシェ病のサロゲイトマーカーをCE投与マウスで調べたところ、一部で共通点が見られた。そこで、 β グルコシダーゼ阻害剤（condurotol-B-epoxide）を持続投与して作製したI型ゴーシェ病モデルマウスで、プリオン病予防効果を調べたが、その効果は極めて限定的であった。以上の結果から、CE効果とCE毒性は切り離せることが示唆された。

②サリドマイド、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤による免疫抑制下でも、CEの毒性を克服できず、CE効果に影響しなかった。

D. 考察

CE実用化研究で最もネックとなっているのが、貧血・血清脂質低下・泡沫状貪食細胞といった毒性の出現である。これらの毒性の中で、特に泡沫状貪食細胞の出現は、その所見が消失するまでに休薬後半年以上を要するものであり、その出現中は様々な体液性免疫分子が変動することから、泡沫状貪食細胞の出現により

CEの効果因子と毒性因子が混在となって発現しているのではないかと推測されていた。それゆえ、CE投与による毒性を効果から分離することは困難ではないかと考えられた。しかし、今回の研究で、CEの効果発現と毒性発現を切り離すことが可能であることが示され、CE実用化の障壁となっていた課題が解決可能であることがわかり、CE実用化に向けて一歩前進出来たと言える。一方、毒性あるいは効果と免疫系が何らかの関係しているのではないかと考えられたが、今回の検討ではその関係性を明らかにすることは出来なかった。

E. 結論

CE効果の実用化研究として、毒性克服研究を実施し、CEの効果と毒性を切り離せることが強く示唆された。一方、毒性は、免疫抑制では改善しなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda H, Sasaki K, Minaki H, Masui K, Suzuki SO, Doh-ura K, Iwaki T. Protease-resistant PrP and PrP oligomers in the brain in human prion diseases after intraventricular pentosan polysulfate infusion. *Neuropathology*. 32:124-132, 2012
堂浦 克美. 神経ウイルス感染症の最前線
プリオン病研究の最前線
NEUROINFECTION 17 (1) 136-141, 2012

2. 学会発表

[国際学会]

Sakasegawa Y, Doh-ura K. Extracellular heat shock protein 90 enhances PrPres production in prion-infected neuroblastoma N2a cells. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July29-30, 2012

Kurahashi H, Doh-ura K. Applicational research from yeast prion to mammalian prion with Gp1 and Rnq1 Δ 100 that inhibit propagation of yeast prion. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July29-30, 2012

Hamanaka T, Doh-ura K. Melanin-like substances extracted from insect cuticle reduce the PrPres levels in prion-infected cells. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July29-30, 2012

Sakai E, Doh-ura K. Glycerol enhances the protease-resistance prion protein production in prion-infected neuroblastoma cells. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July29-30, 2012

Sakasegawa Y, Goto Y, Hachiya N, Kaneko K, Doh-ura K. Dominant negative inhibition by GPI anchor-less recombinant prion proteins is observed in persistently prion infected N2a cells in a culture medium-dependent manner. Prion2012, Amsterdam, May09-12, 2012

[国内学会]

堂浦 克美. ヤコブ病治療研究の現状と課

題. 第 6 回 食と医療の安全に関わるプリオン病の市民講座, 東京, 2012 年 12 月 2 日

坪井 義夫、堂浦 克美. プリオン病に対する治療法の開発. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 2012 年 5 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：コンフォメーション病医薬組成物

出願人：伊藤ハム株式会社, 東北大学

発明者：堂浦 克美

出願番号：特願 2008-512153

出願日：2007 年 4 月 20 日

特許番号（登録年月日）：第 4981036 号（2012 年 4 月 27 日）

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
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成24年度 分担研究報告書

既製品の薬効評価に関する研究

研究協力者：濱中 大一	難治性疾患克服研究事業リサーチレジデント
研究代表者：堂浦 克美	東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者：小熊 歩	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：河田 真樹	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：逆瀬川 裕二	東北大学大学院医学系研究科・助教
研究協力者：西澤 桂子	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：堺 英士	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：倉橋 洋史	東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

昨年度の成果を踏まえ、GM-CSF や糖代謝阻害剤（DPP4 阻害剤や SGLT 阻害剤）の効果を複数のプリオン病動物モデルで検討した。得られた結果は、いずれの薬剤の効果も、一部のプリオン病動物モデルに限定されており、効果の程度としてもセルロース誘導体化合物には及ばなかった。

A. 研究目的

これまでの研究成果を踏まえ、セルロース誘導体化合物の効果を代用できる既製薬を早期に患者に応用できるようにするため、サイトカイン製剤や糖代謝関連薬を中心とした既製薬の有効性評価を複数のプリオン病モデルで継続して検討した。

B. 研究方法

①GM-CSF や②糖代謝修飾剤（DPP4 阻害剤や SGLT 阻害剤）などの既製薬品について、発症予防効果や治療効果をプリオン感染マウスで検討した。プリオン株やマウス系統により効果に違いが見られる可能性があるため、少なくとも2種以上のプリオン株・マウス系統の組み合わせを用い

た。

（倫理面の配慮）

動物実験は所属機関の動物実験委員会の審査を受け、機関管理者の許可を受け動物実験指針を遵守して行った。プリオン感染実験における安全対策は、厚生労働省「遅発性ウイルス感染調査研究班」の指針、農林水産省「動物の伝達性海綿状脳症実験指針検討会」の指針、および国立大学法人動物実験施設協議会の指針に従った。

C. 研究結果

①GM-CSF の発症遅延効果は、以前に報告した一部のプリオン病動物モデルに限定されていた。新たに検討していた他の2

つのプリオン株・マウス系統の組み合わせでは効果は明らかではなかった。

②糖代謝修飾剤(DPP4阻害剤やSGLT阻害剤)についても、同様に発症遅延効果は以前に報告した一部のプリオン病動物モデルに限定されており、他の疾患動物モデルでは効果はなかった。

D. 考察

昨年度の研究成果を踏まえ、既製薬品が応用できないかどうかを複数のプリオン病モデル動物で検討したが、発症遅延効果や治療効果は一部のプリオン病モデル動物に限定されており、その効果の程度も低かった。セルロース誘導体化合物の効果を代替できるほどの効果ではなく、費用対効果や副作用対効果を考慮すると、これらの既製薬品をすぐに臨床応用に結びつけるには効果が不足している。一部の疾患モデルに限定されず、より効果が高い既製薬品を引き続き探索していくことが重要である。

E. 結論

セルロース誘導体化合物の効果に関連して、既製薬剤の有効性を複数のプリオン病モデルで検討したが、効果は一部の疾患モデルに限定しており、効果の程度も臨床応用に直結出来るほど高くはなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

[国際学会]

Hamanaka T, Doh-ura K. Melanin-like substances extracted from insect cuticle reduce the PrPres levels in prion-infected cells. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July29-30, 2012

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

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
(2012年4月1日～2013年3月31日迄)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>上高原 浩</u>	セルロースから作る新しいノニオン性界面活性剤.	セルロース学会	セルロースのおもしろ科学とびっくり活用	講談社	東京	2012	194-195

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
Honda H, Sasaki K, Minaki H, Masui K, Suzuki SO, <u>Doh-ura K</u> , Iwaki T.	Protease-resistant PrP and PrP oligomers in the brain in human prion diseases after intraventricular pentosan polysulfate infusion.	Neuropathology	32	124-132	2012
Furumoto S, <u>Okamura N</u> , Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, <u>Kudo Y</u> .	A (18)F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography.	Mol Imaging Biol		in press	2013
Harada R, <u>Okamura N</u> , Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, <u>Kudo Y</u> , Yanai K.	Comparison of the binding characteristics of [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	40 (1)	125-132	2013
Tomita N, Furukawa K, <u>Okamura N</u> , Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, <u>Kudo Y</u> , Arai H.	Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's	Geriatr Gerontol Int	13 (1)	215-221	2013

	disease patients with or without diabetes mellitus.				
Hiraoka K, <u>Okamura N</u> , Funaki Y, Hayashi A, Tashiro M, Hisanaga K, Fujii T, Takeda A, Yanai K, Iwata R, Mori E.	Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia.	Eur Neurol	68 (3)	137- 143	2012
Kasuya M, Meguro K, <u>Okamura N</u> , Funaki Y, Ishikawa H, Tanaka N, Iwata R, Yanai K.	Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study.	Alzheimer Dis Assoc Disord	26 (2)	113- 118	2012
Shiraishi T, Takano T, <u>Kamitakahara H</u> , Nakatsubo F.	Studies on electrooxidation of lignin and lignin model compounds. Part 1: Direct electrooxidation of non-phenolic lignin model compounds.	Holzforschung	66	303- 309	2012
Shiraishi T, Takano T, <u>Kamitakahara H</u> , Nakatsubo F.	Studies on electrooxidation of lignin and lignin model compounds. Part 2: <i>N</i> -Hydroxyphthalimide (NHPI)-mediated indirect electro-oxidation of non-phenolic lignin model compounds.	Holzforschung	66	311- 315	2012
Miyagawa Y, Takemoto O, Takano T, <u>Kamitakahara H</u> , Nakatsubo F.	Fractionation and characterization of lignin carbohydrate complexes (LCCs) of <i>Eucalyptus globulus</i>	Holzforschung	66	459- 465	2012

	residues left after MWL isolation. Part I: Analyses of hemicellulose-lignin fraction (HC-L).				
Nakagawa A, <u>Kamitakahara H</u> , Takano T.	Synthesis and thermoreversible gelation of diblock methylcellulose analogues via Huisgen 1, 3-dipolar cycloaddition.	Cellulose	19 (4)	1315- 1326	2012
Nakagawa A, Ishizu C, Sarbova V, Koschella A, Takano T, Heinze T, <u>Kamitakahara H</u> .	2- <i>O</i> -methyl- and 3,6-di- <i>O</i> -methyl-celluloses from natural cellulose: synthesis and structure characterization.	Biomacromolecules	13 (9)	2760- 2768	2012
Nakagawa A, Steiniger F, Richter W, Koschella A, Heinze T, <u>Kamitakahara H</u> .	Thermoresponsive hydrogel of diblock methylcellulose: Formation of ribbon-like supramolecular nanostructures by self-assembly.	Langmuir	28 (34)	12609- 12618	2012
Saito Y, Takano T, Sakakibara K, <u>Kamitakahara H</u> , Nakatsubo F.	Synthesis of (zinc(II) phthalocyanine)-containing cellulose derivative using phthalocyanine-ring formation reaction.	Cellulose	19 (6)	2105- 2114	2012
Kiyoto S, Yoshinaga A, Tanaka N, Wada M., <u>Kamitakahara H</u> , Takabe K.	Immunolocalization of 8-5' and 8-8' linked structures of lignin in cell walls of <i>Chamaecyparis obtuse</i> using monoclonal antibodies.	Planta	237	705- 715	2013

堂浦 克美	神経ウイルス感染症の最前線 プリオン病研究の最前線	NEUROINFECTION	17 (1)	136- 141	2012
原田 龍一, 岡村 信行, 古本 祥三, 谷内 一彦	【アルツハイマー病の診断と治療の最先端】アルツハイマー病診断薬 florbetapir ([18F]AV45) について.	PET Journal	20	25- 26	2012
岡村 信行	核医学の今(第1回) 認知症.	総合リハビリテーション	40 (10)	1321- 1326	2012
岡村 信行	認知症早期診断のためのPETプローブ開発と臨床応用.	東北医学雑誌	124 (1)	51- 54	2012
岡村 信行	アルツハイマー病におけるタウ蛋白画像化の試み.	老年期認知症研究会誌	19 (4)	84- 86	2012
岡村 信行, 古本 祥三, 谷内 一彦	老人斑を可視化するPETプローブの開発と臨床応用.	ナノ医工学年報	5 (1)	121- 130	2012
岡村 信行	Basic Neuroscience 画像認知症のアミロイド分子イメージング.	Annual Review 神経	2012	50- 58	2012
上高原 浩	セルロース系ブロックコポリマー・コオリゴマーの精密合成と機能発現.	Cellulose Communications	19 (2)	57- 62	2013

研 究 成 果 の 刊 行 物 ・ 別 刷



**セルロースの
おもしろ科学と
びっくり活用**

セルロース学会 編

講談社

セルロースから作る新しい
ノニオン性界面活性剤

「界面活性剤」というと難しく聞こえますが、簡単にいえば「洗剤」です。洗剤は日常生活から切り離すことができません。手を洗う、体を洗う、衣服を洗うなど使用量は多く、環境中に放出される量も多いです。

界面活性剤は、その化学構造により3種類に大別できます。アニオン性、カチオン性、非イオン（ノニオン）性の3種類です。アニオン性界面活性剤としては、動植物の油脂から得られる高級脂肪酸ナトリウム塩（石鹸）や、スルホン酸系の合成洗剤である直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩（LAS）があります。カチオン性界面活性剤としては殺菌消毒剤やヘアーリンスとして使用される4級アンモニウム塩型を挙げることができます。最後に代表的なノニオン性界面活性剤としては、近年台所用洗剤として使用量の増えているポリオキシエチレンアルキルエーテル（AE）があります。また、アルキルグリコシド（図1）も安全性の高いノニオン性界面活性剤の一つです。現在、日本ではPRTR制度（Pollutant Release and Transfer Register）[※]により、LASやAEは届け出の義務があります。

ところで、セルロースは水に溶けませんが、メチル化という化学処理をしたメチルセルロースは水に溶けます。そのメチルセルロースは界面活性剤として使用されていないものの、その水溶液は界面活性を示すことが知られていました。そして近年、このメチルセルロースをモデルに新しい低分子量のノニオン性界面活性剤が開発されました（図2）。このノニオン性界面活性剤の特徴としては、疎水部に一般的な炭化水素鎖ではなく、疎水化されたセロオリゴ糖が用いられている点です。つまり、界面活性剤分子