

平成 31 年 4 月 26 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14958

研究課題名(和文)脳血管を標的としたTauopathyに対する新規治療薬の開発

研究課題名(英文)Development of a novel neurovascular treatment for tauopathy

研究代表者

齊藤 聡 (Satoshi, Saito)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：40732996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳アミロイド血管症は大部分のアルツハイマー病患者の剖検脳で認められる病態であるが、この脳アミロイド血管症は脳血管障害の原因となり、認知機能障害を増悪させる。更に脳アミロイド血管症は、tau蛋白のリン酸化を促進し、神経細胞死の原因となる。脳アミロイド血管症は β -amyloidとtauをつなぐ重要な因子の一つであり、我々は脳アミロイド血管症の治療を目指してきた。本研究の成果は、cilostazolおよびtaxifolinの脳アミロイド血管症に対する有効性を示した点である。現在 cilostazol/taxifolin併用療法の特定臨床研究・医師主導治験の準備を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は高齢社会における最大の課題の一つである。本研究はcilostazolとtaxifolinの併用療法の有用性を示し、認知症治療における新たな治療薬の可能性を見出した点が、社会的に重要である。

研究成果の概要(英文)：Recent investigations have revealed that the cerebral blood flow and the clearance of interstitial fluid from the neuron is much dependent on the state of cerebral microcirculation, suggesting that the maintenance of cerebrovascular integrity is important not only for prevention of cerebrovascular disease but also for amelioration of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD). Pathological hallmarks of AD are senile plaque, cerebral amyloid angiopathy (CAA), and neurofibrillary tangle. The former two changes are based on amyloidosis and the latter is tauopathy. CAA is observed in more than 80% of AD cases. CAA impairs cerebrovascular reactivity and causes both hemorrhagic and ischemic strokes, attributing to cognitive impairment. Most CAA is a consequence of A β elimination failure, mainly caused by disturbance of intramural periarterial drainage (IPAD) or glymphatic system. Therefore, facilitation of A β clearance would be a potential treatment for dementia.

研究分野：神経内科学

キーワード：アルツハイマー病 脳アミロイド血管症 シロスタゾール タキシフォリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで認知症は、アミロイド とタウが蓄積するアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と脳血管性認知症 (Vascular dementia: VaD) の二律背反で捉えられてきた。しかしながら、少数の若年性・家族性 AD を除き、高齢者の孤発性 AD は、神経変性疾患という一面と脳血管障害という一面を共に有している。何故ならば、高齢者では、程度の差こそあれ、神経変性と脳血管障害の両者が並存しているからである。脳血管障害は、それ自体が認知機能障害の原因となる。加えて近年、脳血管障害が神経変性を加速させることが、徐々に明らかになってきた。それ故、脳血管の健全性を維持することは、認知症治療薬開発研究においても非常に重要な課題であると言える。

2. 研究の目的

AD の主要な病理変化は、アミロイド が蓄積する老人斑および脳アミロイド血管症 (Cerebral amyloid angiopathy: CAA), そしてタウが蓄積する神経原線維変化である。CAA は時として、AD の主要な病理変化と位置付けられないこともあるが、各種の病理学的研究において、CAA は 80%以上の AD 剖検脳で認められることが明らかになっており、AD を特徴付ける代表的な病理変化の一つである。

まず本研究では、この CAA とタウとの関連を検証した。

タウは微小管結合蛋白質の一種で、微小管の重合促進と安定化に作用する。タウはリン酸化によって、微小管重合促進能が低下し、脳内に蓄積しやすくなる。そのため、タウを標的とした AD 治療薬の開発は、これまでリチウムやバルプロ酸などのタウのリン酸化酵素の阻害薬や、メチレンブルーなどのタウの凝集阻害薬などが主流であった。しかし、以前より慢性脳低灌流、低代謝等がタウ病理を促進させるとの報告があり、これらの因子と密接に関連する CAA が、タウ病理を増悪させている可能性について検証した。

つづいて本研究では、薬物による CAA の治療を目指した。脳血管への治療介入は、神経細胞を標的とした薬剤の開発より Drug Delivery の点で有利である。なぜなら、薬剤が神経細胞に到達するためには、血液脳関門を完全に通過する必要があるが、脳血管を標的とした薬剤は、内皮や壁細胞に到達すれば十分な有効性を発揮できる可能性があるからである。CAA がアミロイド病理のみならず、タウ病理とも関連があるとすれば、CAA の治療が、アミロイド・タウの両方の病態の増悪を予防することが期待される。

3. 研究の方法

本研究では、Swedish, Dutch, Iowa の 3 重変異を有するヒト APP 遺伝子を導入した CAA モデルマウス (Davis et al., *J Biol Chem* 2004), P301S 変異を有するヒト MAPT 遺伝子を導入したタウ過剰発現マウス (Yoshiyama et al., *Neuron* 2007) を使用し、解析した。

4. 研究成果

(1) CAA と Tau との関連

まず、CAA モデルマウスとタウ過剰発現マウスを交配し、Double transgenic マウスを作成した。Double transgenic マウスはタウ過剰発現マウスに比して、総タウ、リン酸化タウ、4-repeat タウの沈着が、有意に亢進していた。また、CAA モデルマウスに比して、アミロイド の沈着が有意に亢進していた。Laser speckle flowmetry を用いた脳血流量の解析では、CAA モデルマウスやタウ過剰発現マウスは、野生型マウスに比して、有意な脳血流量の低下はなかった。しかし、Double transgenic マウスでは野生型マウスに比して、有意な脳血流量の低下を認めた。さらに、5%二酸化炭素の吸入前後の脳血流変化量についても、CAA モデルマウスやタウ過剰発現マウスでは、野生型マウスとの間に有意な差異はなかったが、Double transgenic マウスでは、野生型マウスに比して、有意な脳血管反応性の低下を認めた。

以上の結果より、CAA とタウ病理は相乗的に作用していることが示された。

(2) 薬物による CAA への治療介入

孤発性 AD や CAA は、A β の脳外へのクリアランスの障害に起因する (Mawuenyega et al. *Science*. 2010)。そのため、我々は、以前から A β の排出を促進し、AD や CAA を治療することを目指してきた。その一例が PDE-III 阻害薬である cilostazol の認知症への応用である。既に我々は、軽度認知障害患者に cilostazol を投与する医師主導治験 (COMCID 治験) を開始している。しかし cilostazol 単剤で認知症を完全に制圧できるとは考えにくい。本研究では、cilostazol と併用する薬剤として taxifolin に注目し、CAA モデルマウスに taxifolin を投与した。

taxifolin 混餌食を投与された CAA モデルマウスは、コントロール食を投与された CAA モデルマウスに比べ、視空間記憶障害、脳血流、脳血管反応性が、有意に改善しており、taxifolin の優れた病態抑制効果が示された。病理学的にも taxifolin は、海馬微小血管のアミロイド の沈着を減少させることが示された。taxifolin が優れた病態抑制効果を示した具体的な機序として、*in vivo* および *in vitro* の両者の実験を通して、taxifolin によるアミロイド 凝集抑制効果、特にアミロイド のオリゴマー形成阻害作用が示された。

また本研究では、cilostazol と taxifolin の併用に、顕著な相乗効果があることを見出した。(図 A および B)。現在 cilostazol/taxifolin 併用療法のタウへの影響を評価するとともに、特定臨床

図 A: CO₂ による脳血管拡張能の評価
投与前を基準とした脳血流の増加率

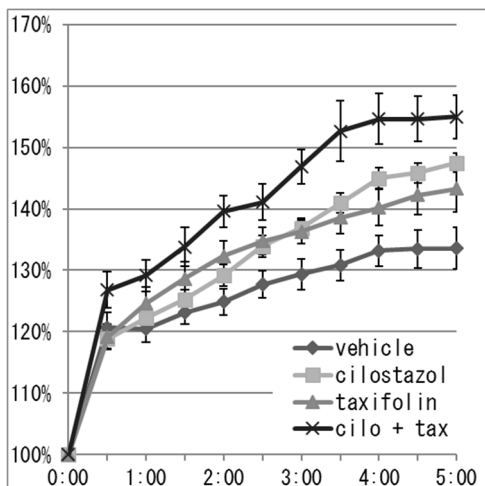
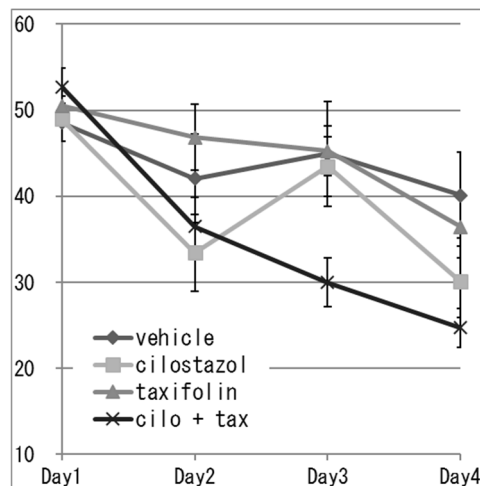


図 B: 水迷路試験による認知機能評価
ゴールまでの到達時間 (秒)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Inoue, T., Saito, S., Tanaka, M., Yamakage, H., Kusakabe, T., Shimatsu, A., Ihara, M. & Satoh-Asahara, N. Novel pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (in press).
2. Saito, S (corresponding author)., Yamamoto, Y., & Ihara, M. Development of a multicomponent intervention to prevent Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology.* (in press).
3. Tanaka, M., Saito, S (corresponding author)., Inoue, T., Satoh-Asahara, N., and Ihara M. Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Amyloid- - associated Neurodegenerative Diseases and Other Diseases: Recent Advances and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences.* (in press).
4. Saito, S (corresponding author)., Yamamoto, Y., Maki, T., Hattori, Y., Ito, H., Mizuno, K., Harada-Shiba, M., Kalara, R. N., Fukushima, M., Takahashi, R. & Ihara, M. Taxifolin inhibits amyloid-beta oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 5, 26, 2017 doi:10.1186/s40478-017-0429-5.
5. 齊藤聡、脳アミロイド血管症の新規治療薬の開発 *脳循環代謝*. 30: 23-28, 2018.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 齊藤聡 脳微小循環とアミロイド、そしてタウ 第 44 回日本微小循環学会総会. 2019-2-9. さいたま. Oral (Invited).

2. 齊藤聡 Novel Ci-Tax treatment reversed impaired cerebrovascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. 第61回日本脳循環代謝学会学術集会. 2018-10-20. 盛岡. Oral.
3. 齊藤聡 認知症と脳血管障害とCnm陽性S.mutans 第37回日本認知症学会学術集会. 2018-10-13. 札幌. Oral (Invited).
4. Saito, S., Yamamoto, Y., & Ihara, M. Novel Ci-Tax treatment reversed impaired cerebrovascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. 6th international CAA conference 2018-9-6. Lille. France. Poster.
5. 齊藤聡 血液脳関門の破綻を食い止めるには 脳アミロイド血管症の新規治療薬の開発 第60回日本脳循環代謝学会学術集会. 2017-11-4. 大阪. Oral (Invited).
6. 齊藤聡 慢性脳低灌流はタウ病理を加速させる: 脳アミロイド血管症とタウとの関連 第60回日本脳循環代謝学会学術集会. 2017-11-4. 大阪. Poster.
7. Saito, S., Yamamoto, Y., Maki T, Fukushima M, Takahashi R, Ihara M. Taxifolin inhibits amyloid- oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. XXIII World Congress of Neurology 2017-9-20. Kyoto. Japan. Poster.

〔図書〕(計1件)

1. 新井平伊編『アルツハイマー病 発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発』(分担「脳の”リンパ”機能を促進する新規アルツハイマー病治療薬の可能性」および表紙画像提供) エヌ・ティー・エス 2018年.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

1. 名称: A new drug for prevention and treatment of dementia.
 発明者: Saito, S., Ihara, M., Matsumoto, T. & Fukushima, M.
 権利者: Saito, S., Ihara, M., Matsumoto, T. & Fukushima, M.
 種類: 用途特許
 番号: P2016-100092
 出願年: 2019
 国内外の別: 国内外

取得状況(計0件)

〔その他〕

1. ホームページ等
 国循で認知症予防! ?
<http://www.ncvc.go.jp/about/excellence/11.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：猪原匡史

ローマ字氏名：Masafumi Ihara

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。