

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21568

研究課題名(和文) アクアポリン4制御薬による新規正常圧水頭症治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Treatment for Normal Pressure Hydrocephalus with an Aquaporin-4 Modulator

研究代表者

五十嵐 博中 (Igarashi, Hironaka)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：20231128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：水頭症モデルマウスにTGN-07を投与することにより、神経徴候グレードおよびMRIにて測定した脳浮腫体積は有意に低下した。さらに、NODDI MRIによる軸索/樹状突起密度画像(Ficvf)ではTGN-073により皮質・白質の神経脱落が抑制されており、Free Water Imaging (Ffw) による自由水フラクションでは白質にて浮腫の抑制が確認された。またSPMにて計算された画像統計による白質体積の拡大の評価では白質の脳浮腫による体積増加はTGN-073投与にて抑制された。以上の結果より、TGN-073はカオリン水頭症の脳浮腫を改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は世界初の水チャンネル蛋白・アクアポリン4(AQP4)促進剤TGN-073の開発に成功し、この薬剤が脳の水動態(グリンファティック・システム)を促進させ脳実、質内の脳間質液の脳実質排泄障害により脳組織に水が貯留している病態である水頭症による脳浮腫・脳機能を改善することを確認した。使用したTGN-073は世界初のAQP4促進薬であり、この化合物をシーズとして種々のAQP4制御薬の開発が可能になると考えられる。またAQP4促進による脳浮腫水の排出亢進という創薬コンセプトも全く新しいコンセプトであり、水頭症以外にもアルツハイマー病をはじめとした脳異常蛋白蓄積疾患などに応用が広がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Treatment of hydrocephalus model mice with TGN-07 significantly reduced neurological sign grade and brain edema volume measured by MRI. Furthermore, axonal/dendritic density imaging (Ficvf) by NODDI MRI showed that TGN-073 suppressed neuronal loss in the cortex and white matter, and free water fraction by Free Water Imaging (Ffw) showed that edema was suppressed in the white matter. In addition, the white matter volume expansion evaluated by image statistics calculated by SPM showed that the volume increase due to brain edema in the white matter was suppressed by TGN-073 administration. These results suggest that TGN-073 ameliorates the brain edema in kaolin hydrocephalus.

研究分野：神経科学、磁気共鳴学

キーワード：グリンファティック・システム 脳浮腫 水頭症 MRI

1. 研究開始当初の背景

脳は水に富んだ臓器であり、脳実質における活発なエネルギー消費に伴う代謝と共に組織内および組織間の水の移動が生じていること、活発な代謝に伴う「排泄物」を除去する(脳実質排泄、Waste Clearance)に際して、溶媒としての水の移動が重要な役割を果たしていることが推測される。近年、脳組織内の水の動きに関して重要な報告がなされた。血管周囲の血管基底膜と血管を囲むアストロサイトの足突起の間の空間(血管周囲腔)に水の流れがあり、ここから組織内細胞間腔を流れる方向性を持った水の動き(組織間流、bulk flow)が生じ、この流れが「排泄物」をさらに血管周囲腔に運び髄液に流れ込むことにより脳の外に排泄する、体循環でのリンパの働きに相当する機構が存在するという報告であり、提唱者の Iliff らはこれを glymphatic system と名付けた。一方、Glymphatic system において、アストロサイトの足突起に豊富に存在する水チャンネル蛋白アクアポリン 4 (AQP4) が大きな役割を果たすことが解明されており、iNPH との関連として AQP4 ノックアウトマウスに水頭症を惹起すると正常マウスに比較して、症状・病理所見が悪化すること、マウスモデルおよびヒト病理所見において足突起の AQP4 が減少していることが報告されている。これらの報告より、申請者は「iNPH の病態には AQP4 の機能低下が関与しており、AQP4 の機能を促進させることにより脳病態、しいては神経機能を改善させることができる。」という作業仮説をたてた。

2. 研究の目的

脳のアストロサイトに豊富に存在し、脳内の水動態のコントロールに大きな影響を及ぼすと考えられる水チャンネル・アクアポリン 4 (AQP4) が特発性正常圧水頭症(iNPH)病態に及ぼす影響を解明し、新規無侵襲診断法および我々が独自に開発した AQP4 促進剤 TGN-073 による全く新規な正常圧水頭症の治療法の確立を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

実験には iNPH のモデル動物として頻用されている、カオリン大槽内注入マウスを用いる。マウスの大槽から極微量のカオリンを注入することにより、病態的に iNPH に類似した水頭症の作成が可能である。モデル作成後、治療群は教室で開発した世界初の AQP4 促進剤である TGN-073 の持続全身投与を Alzet 浸透圧ポンプ埋め込みにより行った(図 1-A)。対照群として同量の生食投与群を用いる。水頭症の脳病理、神経徴候が明確になる作成 72 時間後に教室に設備されている 7 テスラ前臨床 MRI を用いて、各種 MRI 測定法を用い脳浮腫・神経密度を評価するとともに、神経徴候をグレーディングした後、病理標本にて組織障害状態を判定する。

4. 研究成果

TGN-073 総計 400mg/kg 初日投与、以後 200mg/kg/day を 3 日間で投与することにより、神経徴候グレードおよび MRI にて測定した脳浮腫体積は有意に低下した(図 1 -A~D)。

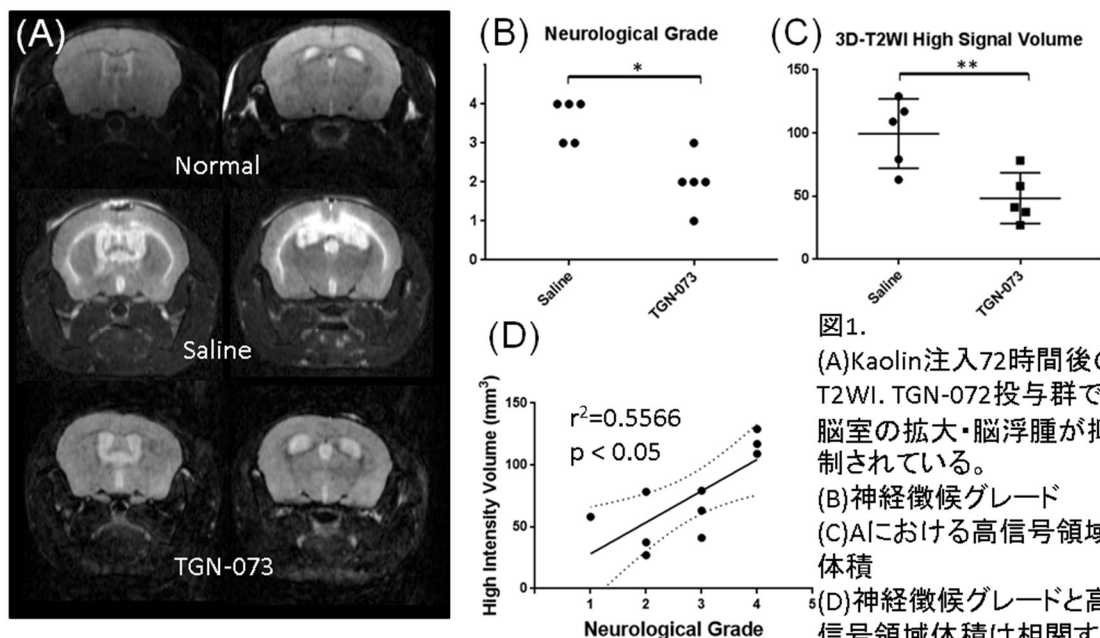


図1.
 (A)Kaolin注入72時間後のT2WI. TGN-072投与群では脳室の拡大・脳浮腫が抑制されている。
 (B)神経徴候グレード
 (C)Aにおける高信号領域体積
 (D)神経徴候グレードと高信号領域体積は相関する。

さらに、NODDI MRI による軸索/樹状突起密度画像(Ficvf)では TGN-073 により皮質・白質の神経脱落が抑制されており、Free Water Imaging (Ffw) による自由水フラクションでは白質にて浮腫の抑制が確認された。また SPM にて計算された画像統計による白質体積の拡大の評価では白質の脳浮腫による体積増加は TGN-073 投与にて抑制された。
 以上の結果より、TGN-073 はカオリン水頭症の脳浮腫を改善することが示唆された。

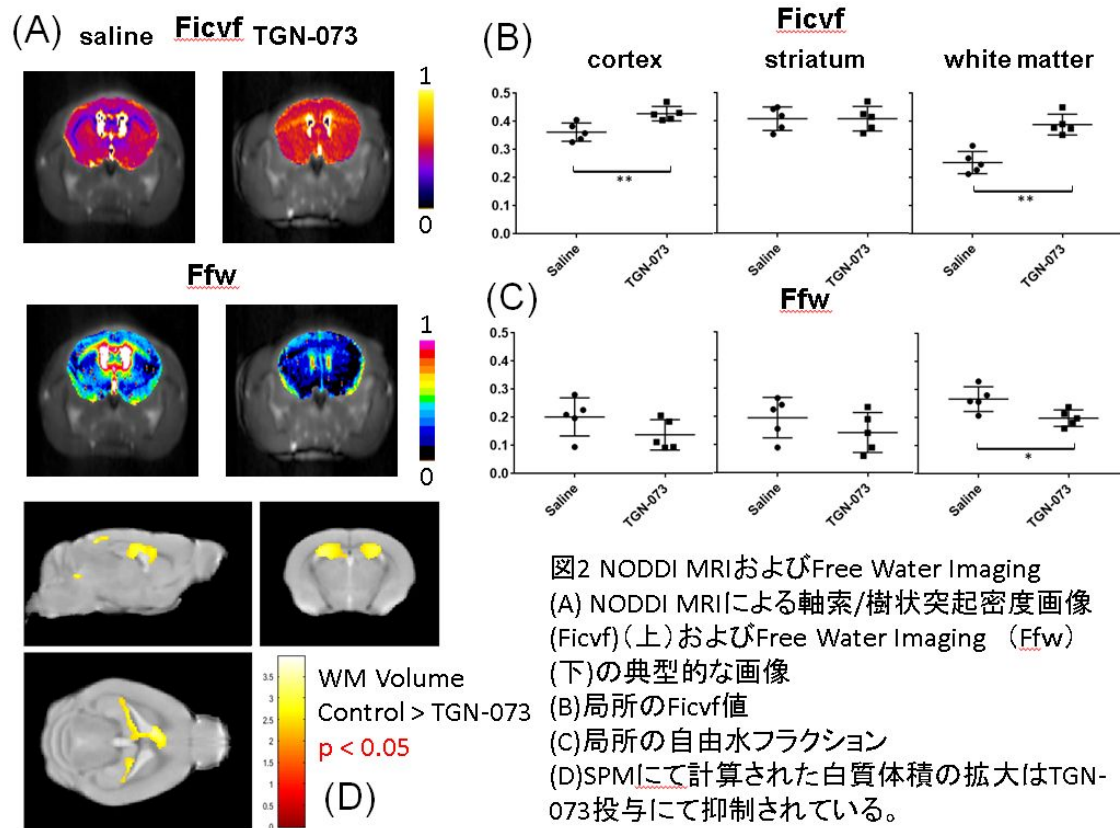


図2 NODDI MRIおよびFree Water Imaging (A) NODDI MRIによる軸索/樹状突起密度画像 (Ficvf) (上) およびFree Water Imaging (Ffw) (下)の典型的な画像 (B)局所のFicvf値 (C)局所の自由水フラクション (D)SPMにて計算された白質体積の拡大はTGN-073投与にて抑制されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Natsumeda Manabu, Igarashi Hironaka, Gabdul Khaev Ramil, Takahashi Haruhiko, Motohashi Kunio, Ogura Ryosuke, Watanabe Jun, Tsukamoto Yoshihiro, Okamoto Kouichirou, Kakita Akiyoshi, Nakada Tsutomu, Fujii Yukihiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Detection of 2-Hydroxyglutarate by 3.0-Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy in Gliomas with Rare IDH Mutations: Making Sense of “False-Positive” Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2129 ~ 2129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11112129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Taisuke, Manabe Ri-ichiroh, Igarashi Hironaka et al.	4. 巻 131
2. 論文標題 Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI140555	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueki Satoshi, Suzuki Yuji, Igarashi Hironaka	4. 巻 62
2. 論文標題 Retinal Aquaporin-4 and Regulation of Water Inflow Into the Vitreous Body	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 24 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.62.2.24	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi Hironaka, Ueki Satoshi, Kitaura Hiroki, Kera Tae, Ohno Ken, Ohkubo Masaki, Terumitsu-Tsujita Mika, Kakita Akiyoshi, Kwee Ingrid L	4. 巻 2020
2. 論文標題 Longitudinal GluCEST MRI Changes and Cerebral Blood Flow in 5xFAD Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Contrast Media & Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8831936	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 水頭症の予防又は治療薬及び水頭症の予防又は治療用医薬組成物	発明者 Huber J Vincent, 五十嵐 博中	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/ 43818	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------