

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590958

研究課題名（和文）

血管性認知症に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文）

Development of new therapies for vascular dementia

研究代表者

上野 正樹 (UENO MASAKI)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：30322267

研究成果の概要（和文）：

血液脳関門障害血管では、オステオポンチンだけでなく CD36 や LDL 受容体の発現が増加していることが判明した。オステオポンチンに関しては、その部分的な合成ペプチド、その中和抗体、オステオポンチンを強制発現しているウイルスベクターの作成に成功した。CD36 に関しては、高血圧に基づく血液脳関門障害血管と、酸化ストレス亢進状態の老化促進モデルマウスの血管に発現が増加しており、その発現を抑制できる薬剤の候補が判明した。さらに、オステオポンチン治療と併用予定のアンジオテンシン受容体阻害剤 (ARBs) 投与にて、血液脳関門障害を含む種々の血管障害が軽減できる可能性が判明し、ARBs が併用薬剤として有用である事が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The expression of osteopontin, CD36, and LDL receptor (LDLR) was turned out to be increased in vessels showing blood-brain barrier (BBB) dysfunction. We could product synthetic peptides of osteopontin, an antibody for osteopontin, virus vector expressing osteopontin. The expression of CD36 was turned out to be increased in the vessels showing BBB dysfunction in brains of hypertensive rats and senescence accelerated mice. Drugs inducing the reduction of CD36 or LDLR expression may be useful for the therapy against vascular dementia. In addition, angiotensin receptor blockers (ARBs) reduced vascular damage including the BBB damage, suggesting that the usage of ARBs with osteopontin may be effective for the therapy against vascular dementia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1900000	570000	2470000
2011 年度	900000	270000	1170000
2012 年度	700000	210000	910000
年度			
年度			
総計	3500000	1050000	4550000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：臨床神経形態学

## 1. 研究開始当初の背景

認知症は老化に伴って発症する良く知られた疾患のひとつであり、高齢化社会を迎え、代表的認知症であるアルツハイマー病と脳血管性認知症の患者数はともに年々増加している。認知症患者数の増加に対してどのように対応していくかは、高齢化社会における大きな問題である。脳血管性認知症は、脳血管疾患の一型であり、脳の虚血あるいは出血を原因とする脳血管障害により生じ、大血管の循環障害に起因する多発梗塞性認知症と小血管性認知症に分類される。後者は、白質病変やラクナ梗塞の多発に従って病状が徐々に増悪していく。その小血管性認知症の実験動物モデルの血管において、血液脳関門が障害されており、それが認知症の原因である可能性が示唆され、さらに、その障害血管において、オステオポンチンなどの発現が亢進していることが我々のグループによって見出されてきたが、血管性認知症に対する効果的な治療法は確立されていない。

## 2. 研究の目的

血管性認知症の血液脳関門障害に対する新規治療法開発を目指した。

## 3. 研究の方法

脳血管障害や血管性認知症モデル動物の血液脳関門障害血管で発現が変化している物質を突き止め、その物質の発現を調節することで、血管障害の軽減を図ろうとした。具体的には、オステオポンチンの合成ペプチドや強制発現させたベクターや、オステオポンチンに対する抗体の投与、さらには、アンギオテンシン受容体阻害薬の投与によって、血液脳関門障害の軽減から認知機能の改善を図ろうとした。

## 4. 研究成果

(1) 血液脳関門障害血管において発現量に変化している物質を検索したところ、オステオポンチンだけでなく CD36 や LDL 受容体や P-蛋白といったアミロイドベータ蛋白の脳外への排出輸送体の発現が増加していることが判明した。オステオポンチンの発現亢進と関連して、マトリックスメタロプロテアーゼ 13 の発現も亢進していた。また、酸化ストレスが亢進しており、アミロイドが沈着している可能性が指摘されているマウス脳においても、オステオポンチンや CD36 などのアミロイドベータ蛋白の輸送体の発現が亢進しており、別の血液脳関門障害血管にお

いても、同様の結果が導き出された。

(2) オステオポンチンに関しては、マウスにおいて脳梗塞巣縮小効果が確認されている部分的な合成ペプチドのラットでのアミノ酸配列を持つ合成ペプチドの合成、オステオポンチンの中和抗体の作成、さらには、オステオポンチンを強制発現しているアデノウイルスベクターの作成に成功した。ただ、純度、力価などの性状の確認中である。尚、単独投与実験に関しては、いまだ成果はでない。

(3) CD36 に関しては、高血圧に基づく血液脳関門障害血管と、酸化ストレス亢進状態の老化促進モデルマウスの血液脳関門が障害されている血管において、CD36 の発現が増加しており、その発現を抑制することによって血液脳関門障害治療から認知機能改善へと向かえる薬剤の候補が判明した。現在、血小板凝集抑制薬の一部の薬剤が、この CD36 に結合することが知られている。

(4) 降圧薬でもあるアンギオテンシン受容体阻害薬が脳内のアンギオテンシンを減少させ、脳血管障害に対する効果が確認できた。さらに、アンギオテンシン受容体阻害薬は部分的には血液脳関門障害にも効果的であり、認知機能も改善させることができた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

① Ueno M, Wu B, Nakagawa T, Nagai Y, Onodera M, Huang C, Kusaka T, Kanenishi K, Sakamoto H. The expression of LDL receptor in vessels with blood-brain barrier impairment in a stroke-prone hypertensive model. *Histochem Cell Biol* 査読有 133, 2010, 669-676.

doi: 10.1007/s00418-010-0705-y

② Pelisch N, Hosomi N, Ueno M, Masugata H, Murao K, Hitomi H, Nakano D, Kobori H, Nishiyama A, Kohno M. Systemic canadesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain-angiotensin system. *Hypertens Res* 査読有 33, 2010, 161-164.

doi: 10.1038/hr.2009.200.

③ Pelish N, Hosomi N, Ueno M, Nakano D, Hitomi H, Mogi M, Shimada K, Kobori H, Horiuchi M, Sakamoto H, Matsumoto M, Kohno M, Nishiyama A. Blockage of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improve cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 24, 2011, 362-368.

doi: 10.1038/ajh.2010.241.

④ Liu G, Hosomi N, Hitomi H, Pelish N, Fu H, Masugata H, Murao K, Ueno M, Matsumoto M, Nishiyama A. Angiotensin II induces human astrocyte senescence through reactive oxygen species production. *Hypertens Res* 査読有 34, 2011, 479-483. doi: 10.1038/hr.2010.269.

⑤ Ueno M, Nakagawa T, Nagai Y, Nishi N, Kusaka T, Kanenishi K, Onodera M, Hosomi N, Huang C, Yokimise H, Tomimoto H, Sakamoto H. The expression of CD36 in vessels with blood-brain barrier impairment in a stroke-prone hypertensive model. 37, 2011, 727-737.

doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01172.x

⑥ Fu H, Hosomi N, Pelish N, Nakano D, Liu G, Ueno M, Miki T, Masagata H, Sueda Y, Itano T, Matsumoto M, Nishiyama A, Kohno M. Therapeutic effects of postischemic treatment with hypotensive doses of an angiotensin II receptor blocker on transient focal cerebral ischemia. *J Hypertens* 査読有 29, 2011, 2210-2219.

doi: 10.1097/HJH.0b013e32834bbb30

⑦ Sakamoto H, Wu B, Nagai Y, Tanaka S, Onodera M, Ogawa T, Ueno M. Platelet high-density lipoprotein activates transferring-derived phagocytosis activators, MAPPs, following thrombin digestion. *Platelets* 査読有 2011, 22, 371-379

Doi: 10.3109/09537104.2010.533797

⑧ Hosomi N, Sueda Y, Masugata H, Dobashi H, Murao K, Ueno M, Miki T, Kohno M, Nishiyama A, Matsumoto M. The optimal timing of antihypertensive medication administration for morning hypertension in patients with cerebral infarction. *Hypertens Res* 査読有 35, 2012, 720-724. doi: 10.1038/hr.2012.25.

⑨ Wu B, Ueno M, Kusaka T, Miki T, Nagai Y, Nakagawa T, Kanenishi K, Hosomi N, Sakamoto H. CD36 expression in the brains of SAMP8. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 査読有 56, 2013, 75-79.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2012.07.007>

⑩ Izuta S, Ueki M, Ueno M, Nishina K, Shiozawa S, Maekawa N. T-5224, a selective inhibitor of c-Fos/activator protein-1, attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice. *Biotech Lett* 査読有 2012, 34, 2175-2182.

Doi: 10.1007/s10529-012-1022-4

⑪ Nakamura S, Kusaka T, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Koyano K, Nakamura M, Okada H,

Okazaki K, Isobe K, Itoh S. Cerebral blood volume combined with amplitude-integrated EEG can be a suitable guide to control hypoxic/ischemic insult in a piglet model. *Brain Dev* 査読有 2012, in press

<http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2012.10.007>

⑫ Oomizu S, Arikawa T, Niki T, Kadowaki T, Ueno M, Nishi N, Yamauchi A, Hirashima M. Galectin-9 suppresses Th17 cell development in an IL-2<sup>+</sup> dependent but Tim-3-independent manner. *Clin Immunol* 査読有 143, 2012, 51-58.

Doi: 10.1016/j.clim.2012.01.004

⑬ Oomizu S, Arikawa T, Niki T, Kadowaki T, Ueno M, Nishi N, Yamauchi A, Hattori T, Masaki T, Hirashima M. Cell surface galectin-9 expressing Th cells regulate Th17 and Foxp3<sup>+</sup> Treg development by galectin-9 secretion. *PLoS One* 査読有 2012, 7, e48574.

Doi: 10.1371/journal.pone.0048574

[学会発表] (計 9件)

① Ueno M, Onodera M, Sakamoto H. Therapeutic targets for vascular dementia. BIT' s 1<sup>st</sup> annual world congress of NeuroTalk 2010, June 25-28, 2010, Singapore.

② 上野正樹、小野寺正征、松本晃一、阪本晴彦。血液脳関門障害血管における LDL 受容体の発現について。第 99 回日本病理学会総会、平成 22 年 4 月 27~29 日、東京。

③ 上野正樹、小野寺正征、阪本晴彦。血液脳関門障害血管における LDL 受容体の発現について。第 51 回日本神経病理学会学術研究会、平成 22 年 4 月 23~25 日、東京。

④ Ueno M, Onodera M, Sakamoto H. Gene analyses in vessels with blood-brain barrier impairment. XVIIth International Congress of Neuropathology, Sep 11-15, 2010, Salzburg, Austria.

⑤ 上野正樹、松本晃一、阪本晴彦。血液脳関門障害血管における CD36 の発現について。第 100 回日本病理学会総会、平成 23 年 4 月 28~30 日、横浜。

⑥ 上野正樹、池田研二、阪本晴彦。血液脳関門障害血管における CD36 の発現について。第 52 回日本神経病理学会学術研究会、平成 23 年 6 月 2~4 日、京都。

⑦ Ueno M. The mechanism of blood-brain barrier dysfunction in vascular dementia. The 2<sup>nd</sup> Congress of Asian Society of Neuropathology. Nov 4-6, 2011, Beijing, China.

⑧ 上野正樹。血液脳関門障害血管における分子メカニズム解明から血管性認知症の治療へ。第 57 回日本病理学会秋期特別総会、平成 23 年 11 月 17～18 日、東京。

⑨ 上野正樹、松本晃一、田中澄子、阪本晴彦。酸化ストレスとアミロイドベータ蛋白輸送体の発現との関係について。第 101 回日本病理学会総会、平成 24 年 4 月 26～28 日、東京。

〔図書〕 (計 2 件)

① Ueno M, Nakagawa T, Sakamoto H. Transporters in the blood-brain barrier. Intech, Alzheimer' s disease pathogenesis, 2011, pp87-106.

② Ueno M, Sakamoto H, Akiguchi I. Blood-brain barrier in SAMP8. Elsevier, The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): Achievements and future directions. 2012, pp145-154.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

上野 正樹 (UENO MASAKI)  
香川大学・医学部・准教授・  
研究者番号：30322267

### (2) 研究分担者

香川大学・医学部・教授  
阪本 晴彦 (SAKAMOTO HARUHIKO)  
研究者番号：60106549

### (3) 連携研究者

公益財団法人田附興風会・医学研究所第  
一研究部・研究主幹  
黄 政龍 (KOH SEIRYU)