

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 24 年 6 月 4 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790835

研究課題名（和文）アルツハイマー病発症プロセスにおける神経炎症の役割の解明及び関連炎症性分子の同定

研究課題名（英文）The role of neuroinflammation and responsible molecules in Alzheimer's disease onset

研究代表者

季 斌 (Ji Bin)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号：80392223

研究成果の概要（和文）：本研究はポジトロン断層撮影（PET）を用いて、アミロイド及び神経炎症イメージングにより、抗炎症によるアルツハイマー病(AD)の治療の戦略の妥当性を検討する。MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1)の中和抗体を用いて、抗アミロイド抗体を用いるアミロイド免疫療法の効果向上と副作用である過剰炎症反応の軽減を試みた。その結果、抗MCP-1抗体との併用により、アミロイドの免疫療法の治療効果の向上と主なる副作用である神経炎症の抑制が認められた。

研究成果の概要（英文）：The present study have investigated the feasibility of anti-neuroinflammation therapy by positron emission tomography (PET) with amyloid and neuroinflammation tracers in Alzheimer's disease (AD). Here, an anti-MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) antibody was applied to anti-amyloid immunotherapy to verify whether anti-MCP-1 therapy is able to increase the therapeutic effect and attenuate the side-effect of anti-amyloid therapy. As results, co-administration of anti-MCP-1 and anti-A β antibodies have greatly increased the effect of anti-amyloid therapy and attenuated the occurrence of neuroinflammation compared the therapy with anti-A β antibody only in AD model APP23 mice expressing amyloid pathology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：MCP-1, Gila, TSP0, TSP0 ligand, Alzheimer's disease

1. 研究開始当初の背景:

本研究において、研究代表者らはTSP0の発現の低いミクログリアとTSP0の発現が高いミク

ログリア細胞株をADモデルマウス（APP23）に脳内移植したところ、TSP0の発現の低いミクログリアはモデルマウスの脳内アミロイド沈

着を除去する「善玉」であることが明らかになった。これに対して、TSP0の発現の高いミクログリアはむしろアミロイド病理を悪化させた「悪玉」ミクログリアであることが明らかになった。その原因を調べた結果、「悪玉」ミクログリアから分泌されるサイトカイン MCP-1に起因する可能性があることに突き止めた。その実験的根拠として、

- (1) アミロイド病理を悪化したミクログリア細胞株にMCP-1の発現がアミロイド病理を改善したミクログリア細胞株に比べ、約1000倍と異常に高い。
- (2) 表面プラズモン共鳴を利用して分子間相互作用を調べた結果、MCP-1はアミロイド分子との相互作用が確認された。
- (3) 抗MCP-1抗体（研究代表者ら独自に開発したもの）をもちいたAD死後脳及びモデルマウスの摘出脳の染色により、MCP-1はアミロイド沈着斑と位置的に一致した。

2. 研究の目的:

アミロイド病理の発生、進行における神経炎症の役割を検討し、その主なる責任分子を突き止めることにより、抗炎症というADの治療戦略の可能性を検討する。

3. 研究の方法: 生体投与に使用できない毒性のある抗MCP-1の独自抗体を精製し、生体毒性のない治療抗体を作製する。アミロイド病理モデルAPP23マウスにアミロイドのワクチン療法（抗Aβ抗体6E10を片側海馬に投与する）を施す際にこの治療抗体を用いて、脳内同じ

部位に注入する。治療を受けたマウス個体を投与前、投与後1週間、3週間にTSP0（18kDa-Translocator Protein）のPETプローブ^[18F]FE-DAA1106、及びアミロイドイメージングプローブ^[11C]PIB（Pittsburgh Compound-B）を用いて、脳内の神経炎症とアミロイド蓄積を生体イメージングで計測する。

4. 研究成果:

単なる抗Aβ抗体6E10をAPP23マウス（20-24カ月齢）に脳内投与した場合、未治療側では、アミロイドの蓄積は加齢に伴い上昇した。これに対して、治療側の脳内アミロイド蓄積は治療前に比べ、治療後1週間、アミロイドの病態進行ペースが遅くなり、未治療側に比べて、有意に低い水準であった。3週間後、未治療側との差を保持しながらも、上昇に転じた。TSP0発現は治療1週間後、未治療側に比べ、一旦上昇し、3週間まで、上昇した水準をそのまま保持した。抗MCP-1抗体と併用した治療法で治療したマウスの脳内では、未治療側におけるアミロイド蓄積が時間と共に上昇したが、3週間後、低下に転じた。治療側において治療後1週間、アミロイドの病態進行ペースが遅くなり、未治療側に比べて、有意に低い水準であった。3週間後、アミロイド蓄積がさらに低下した。また、TSP0発現は治療1週間後から、低下し続けた。その効果3週間持続した。以上の結果から、MCP-1をターゲットとする治療は炎症性反応の拡大や持続を抑えることで、アミロイド病理を

改善したと示唆された。

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 8 件)

- ① Higuchi, M., Iwata, N., Matsuba, Y., Takano, J., Suemoto, T., Maeda, J., Ji, B., Ono, M., SPS19fenbiel, M., Suhara, T., and Saido, T. C. Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in Alzheimer neuropathology. *FASEB J* 26, 1204-1217 (2012) fj.11-187740 [pii]10.1096/fj.11-187740
- ② Shimazawa, M., Ito, Y., Inokuchi, Y., Yamanaka, H., Nakanishi, T., Hayashi, T., Ji, B., Higuchi, M., Suhara, T., Imamura, K., Araie, M., Watanabe, Y., Onoe, H., and Hara, H. An alteration in the lateral geniculate nucleus of experimental glaucoma monkeys: in vivo positron emission tomography imaging of glial activation. *PLoS One* 7, e30526 (2012) 10.1371/journal.pone.0030526PONE-D-11-17806 [pii]
- ③ Higuchi, M., Maeda, J., Ji, B., Tokunaga, M., Zhang, M. R., Maruyama, M., Ono, M., Fukumura, T., and Suhara, T. PET Applications in Animal Models of Neurodegenerative and Neuroinflammatory Disorders. *Curr Top Behav Neurosci* (2011) 10.1007/7854_2011_167
- ④ Maeda, J., Zhang, M. R., Okauchi, T., Ji, B., Ono, M., Hattori, S., Kumata, K., Iwata, N., Saido, T. C., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M.,

SPS19fenbiel, M., Tomiyama, T., Mori, H., Fukumura, T., Suhara, T., and Higuchi, M. In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid-beta and PS19 pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J Neurosci* 31, 4720-4730 (2011) 31/12/4720

[pii]10.1523/JNEUROSCI.3076-10.2011

- ⑤ 須原 哲也, 樋口 真人, 前田 純, 季 斌;「認知症の分子イメージング」、*生物学的精神医学会誌*, 21 巻 4 号, pp. 261-266, 2011
 - ⑥ 季 斌, 樋口 真人, 須原 哲也;「アルツハイマー病のホールマークと神経炎症の分子イメージング」*最新医学*, 66 巻 10 号 pp. 77-83, 2011
 - ⑦ Higuchi, M., Maeda, J., Ji, B., Maruyama, M., Okauchi, T., Tokunaga, M., Ono, M., and Suhara, T. In-vivo visualization of key molecular processes involved in Alzheimer's disease pathogenesis: Insights from neuroimaging research in humans and rodent models. *Biochim Biophys Acta* 1802, 373-388 (2010) S0925-4439(10)00010-4 [pii]10.1016/j.bbadis.2010.01.003
 - ⑧ 季 斌, 樋口 真人, 須原 哲也;「アルツハイマー病の分子イメージング」、*Pharma Medica*, 日本、28 巻 7 号, pp. 39-43, 2010
- [学会発表] (計 2 件)
- ① 季 斌, 樋口 真人, 須原 哲也: 神経変性疾患における神経炎症の PET イメージング。第 23 回日本脳循環代謝学会総会シンポジウム; 2011 年 11 月 4 日、東京
 - ② 季 斌: Molecular imaging for

neuroinflammation. 第 34 回日本神経科学大会シンポジウム; 2011 年 9 月 17 日、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

季 斌 (Ji Bin)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号 : 80392223