

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25290019

研究課題名(和文) 善玉アディポカインによる神経変性抑制効果およびシヌクレイノパチー治療への可能性

研究課題名(英文) Therapeutic potential of the anti-neurodegeneration effect of benign adipokines

研究代表者

橋本 款 (HASHIMOTO, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員

研究者番号：50189502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、インスリン抵抗性の改善が神経変性疾患の治療に有効であると考えられるようになってきた。我々は、抗糖尿病効果、抗炎症効果を持つアディポネクチン(APN)がシヌクレイノパチーの細胞・トランスジェニックマウスモデルにおいて治療効果を持つことを見出した(Sekiyama, 2014)。しかしながら、剖検脳においては、APNはレビー小体やタングルに集積すること、さらに、アルツハイマー病においては血清のAPNは高値を呈することを観察した。これらの結果は、APNは神経変性疾患を保護するだけでなく、危険因子となる可能性を示唆するものであり、このような二面性を理解することが治療の鍵になると思われる。

研究成果の概要(英文)：Growing evidence suggests that neurodegenerative diseases are associated with metabolic disorders, but the mechanisms are still unclear. We investigated autopsy brain of α -synucleinopathies including Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies, and analyzed the effects of adiponectin (APN) in cellular and in mouse models of α -synucleinopathies.

We observed that APN is localized in Lewy bodies derived from the brains of α -synucleinopathies. In neuronal cells expressing α -synuclein (S), aggregation of S was suppressed by treatment with recombinant APN in an AdipoR1-AMP kinase pathway-dependent manner. Concomitantly, phosphorylation and release of S were significantly decreased by APN. In transgenic mice expressing S, both histopathology and movement disorder were improved by intranasal treatment with globular APN.

Taken together, APN may suppress neurodegeneration through modification of the metabolic pathway in α -synucleinopathies.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：アディポネクチン 神経変性疾患 パーキンソン病 シヌクレイン アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた我が国において、神経変性疾患の患者数は増加の一途を辿っているが、根本的な治療法はなく、介護、莫大な医療費を含めて深刻な社会問題となっている。これまで、神経変性疾患の治療に関しては、ワクチン・抗体療法、化合物の臨床試験が活発におこなわれ、移植治療なども考慮されているが、いずれも決定打となっていないのが現状である。我々は、以前より、リコンビナント蛋白、培養細胞やトランスジェニックマウスを用いて、シヌクノパチー（パーキンソン病、レビー小体型認知症）のメカニズムの解明をおこなってきたが、最近、シヌクノパチーの新規治療戦略の開発に焦点を当てている。

2. 研究の目的

近年、インスリン抵抗性の改善が神経変性疾患の治療に有効であると考えられるようになってきた。我々は、抗糖尿病効果、抗炎症効果を持つアディポネクチン(APN)がシヌクノパチーの細胞・トランスジェニックマウスモデルにおいて治療効果を持つことを見出した(Sekiyama, 2014)。しかしながら、剖検脳においては、APNはレビー小体やタングルに集積すること、さらに、アルツハイマー病においては血清のAPNは高値を呈することを観察した。これらの結果は、APNは神経変性疾患を保護するだけでなく、危険因子となる可能性を示唆するものであり、今後の研究においては、このようなAPNの二面性を理解することが神経変性疾患の治療の鍵になると思われる。

3. 研究の方法

リコンビナント蛋白、培養細胞、及び、トランスジェニックマウスを用いて、シヌクノパチー（パーキンソン病、レビー小体型認知症）のメカニズムを解明する。

4. 研究成果

脂肪組織から分泌されて、インスリン感受性を亢進させるアディポカインの一つであるアディポネクチン(APN)が、脳において神経変性抑制効果をもつのではないかと仮定し、この仮説をシヌクノパチー細胞モデル / tg マウスの系を用いて証明した(Sekiyama et al, *Ann. Clin. Tran. Neurol.* 2014)。II型糖尿病や肥満などのメタボリック症候群では血清のAPNが低下することが知られていること、神経変性疾患のモデル動物に、外からAPNを補うと症状が改善することから、APNのloss of functionが病態に関与していると想定される。神経変性疾患においても血清APNの減少が予想される。しかしながら、これとは逆に、我々を含むいくつかの最近の報告はADにおいて、血清のAPNが増加することを観察している(Waragai et al, *J Alzheimers Dis.* 2016)。今後は、APNのもつ、神経変性に対する二面的効果に焦点を当てる必要がある。

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5件)

1. Takamatsu Y, Koike W, Takenouchi T, Sugama S, Wei J, Waragai M, Sekiyama K, Hashimoto M. (査読有) Combined immunotherapy with “anti-insulin resistance” therapy as a novel therapeutic strategy against neurodegenerative diseases **npj Parkinson’s disease** 2017; 3: 4 doi:10.1038/s41531-016-0001-1

2. Suzuki K, Yamaguchi A, Yamanaka S, Kanzaki S, Kawashima M, Togo T, Katsuse O, Koumitsu N, Aoki N, Iseki E, Kosaka K, Yamaguchi K, Hashimoto M et al. (15名中13番目) (査読有)

Accumulated alpha-synuclein affects the progression of GM2 gangliosidosis. **Exp Neurol.** 2016; 284 (Pt A):38-49. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.07.011.

3. Waragai M, Adame A, Trinh I, Sekiyama K, Takamatsu Y, Une K, Masliah E, Hashimoto M. (査読有) Possible involvement of Adiponectin, the Anti-Diabetes Molecule, in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis.** 2016; 52(4):1453-9. doi: 10.3233/JAD-151116.

4. Takamatsu Y, Koike W, Takenouchi T, Sugama S, Wei J, Waragai M, Sekiyama K, Hashimoto M. (査読有) Protection against neurodegenerative disease on Earth and in space. **npj Microgravity** 2016; 2: 16013. doi:10.1038/npjmgrav.2016.13

5. Sekiyama K, Takamatsu Y, Koike W, Waragai M, Takenouchi T, Sugama S, Hashimoto M. (査読有) Insight into the dissociation of behavior from histology in Synucleinopathies and in related neurodegenerative diseases. **J Alzheimers Dis.** 2016; 52(3):831-41. doi: 10.3233/JAD-151015.

〔学会発表〕(計5件)

1. 橋本款、高松芳樹 シヌクレイノパチーの病態に対する重力の影響 第51回日本認知症学会 2016年12月19日 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

2. Hashimoto M. Takamatsu Y, Masliah E, Waragai M, A possible involvement of adiponectin in the pathogenesis of Alzheimer's disease. 第39回日本神経科学会 2016年7月20日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

3. 関山一成、高松芳樹、橋本款 アディポネクチンは α シヌクレイノパチー細胞モデルの

インスリンシグナルを亢進し、神経変性を改善する。第38回日本神経科学会 2015年9月11日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

4. Waragai M, Sekiyama K, Takamatsu Y, Fujita M, Sekigawa A, Iwai N, Rockenstein E, Inoue S, La Spada A, Masliah E, Hashimoto M. Disease modifying therapy of adiponectin in models of α -synucleinopathies. in vitro and in vivo. Alzheimer's Association International Conference (AAIC2015) 2015年7月18日 (Washington D.C., USA)

5. Sekiyama K, Waragai M, Takamatsu Y, Hashimoto M. Adiponectin, the antidiabetic molecule, has a therapeutic effect in α -synucleinopathies. AD/PD 2015年3月19日 (Nice, France)

〔図書〕(計1件)

Takenouchi T, Sekiyama K, Tsukimoto M, Iwamaru Y, Fujita M, Sugama S, Kitani H, Hashimoto M. (査読有) Role of autophagy in P2X7 receptor-mediated maturation and unconventional secretion of IL-1b in microglia, Hayat, M.A. (Ed.) ISBN 2014; 2111-221.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計1件)

名称: "METHOD FOR TREATING AND/OR PREVENTING NEURO-DEGENERATIVE

DISEASE BY ADIPONECTIN RECEPTOR
AGONIST

発明者：橋本款、関山一成、関川明生、藤田
雅代、高松芳樹

権利者：公益財団法人東京都医学総合研究所

種類：

番号：USSN 13/90,065

取得年月日：2016年4月20日

国内外の別：国際特許 米国

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/parkinson/hashimoto/research.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 款 (HASHIMOTO, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・

認知症・高次脳機能研究分野・

副参事研究員

研究者番号：50189502

(2) 研究分担者

小柳 清光 (OYANAGI, Kiyomitsu)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：00134958

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし