

自己評価報告書

平成23年 4月 1日現在

機関番号：13301
研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2008～2011
課題番号：20390242
研究課題名（和文） 脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血のリスク評価法および予防法の開発
研究課題名（英文） Development of methods for risk assessment and prevention of cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage
研究代表者
山田 正仁（YAMADA MASAHIRO）
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：80191336

研究分野：神経内科学

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：脳アミロイドアンギオパチー，アミロイド，脳内出血，アミロイドβ蛋白，脳画像，診断マーカー，試験管内モデル，動物モデル

1. 研究計画の概要

脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は高齢者に好発する脳血管へのアミロイド沈着症であり脳出血等の原因となる。CAA 関連脳出血のリスク評価法は確立しておらず、また予防法もない。本研究の目的は次の2点である：(1) CAA 関連脳出血発症リスクの評価法の確立：CAA 関連脳出血を将来生じるリスクの評価を、(a)脳画像（MRI、アミロイドイメージング）、(b)バイオマーカー（脳脊髄液および血液中のアミロイド関連蛋白や遺伝子多型解析）、(c)その他の随伴する疾患ないしは病態（高血圧の合併など）の3つの観点から行い、それらを統合したリスク評価法を提案し、その有用性を検証する。(2) CAA 及びCAA 関連脳出血の予防法の開発：新たに開発するCAAの*in vitro*モデル及び*in vivo*モデルを用い、CAA に対して有効な化合物をスクリーニングし、さらに*in vivo*のモデル動物を用いてその効果を確認する。

2. 研究の進捗状況

(1) CAA 関連脳出血リスク評価法開発

世界初のCAA 関連脳出血の全国調査を行い、わが国におけるCAA 関連脳出血の疫学、危険因子、臨床像、予後等を報告し、出血リスク評価法構築のための基盤データを得た。

地域在住ボランティアおよびアルツハイマー病（AD）/CAA 患者の臨床データ（神経心理検査を含む）、画像データ（MRI/FDG-PET/PIB-PET）、血液および脳脊髄液サンプルの収集・蓄積が数百名規模で進行

した。地域在住ボランティアから認知機能正常者を抽出し正常対照とした。MRI/FDG-PET/PIB-PETの3者を用いた画像解析研究では、ADにおけるCAAの合併パターンなどが明らかになり、更に、CAA合併例に特徴的な脳代謝の変化、脳アミロイド沈着パターンの解析が進行した。さらに、収集したサンプルを用い、CAAのリスクであるアポリポ蛋白E遺伝子型等の生化学・遺伝子マーカーの解析が進行した。

(2) CAA 及びCAA 関連脳出血の予防法の開発

CAAの*in vitro*モデル構築を目的とした研究で、生体条件に近づけるため試験管内Aβ重合反応のAβペプチドを低濃度にする、気液界面で線維の重合核を形成することを見いだした。反応容器の気液界面をなくすことでこの問題を回避し、生体内のAβ線維形成をより正確に模倣しうる反応系を構築した。*In vitro*研究により、天然フェノール化合物（ミリセチン、NDGA、フェルラ酸、クルクミン、ロスマリン酸）にAβ凝集（オリゴマー及び線維形成）抑制作用があることを解明した。これらのフェノール化合物をCAAモデルである脳アミロイドシスマウスに投与したところ、Aβ斑およびCAAを抑制ないしは軽減する傾向を認め、一方、CAA 関連脳出血は認めなかった。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

CAA 関連脳出血リスク評価に関しては、全

国調査によって明らかにしたCAA関連脳出血の実態に関するデータ(国際誌に報告)を参考に、患者及び地域健常高齢者の臨床及び画像データやサンプルの収集が順調に進展している。CAA関連脳出血例の血液・脳脊髄液サンプル収集については、研究代表者の施設だけでは数が不十分であったで、全国の諸施設に協力を依頼し、貴重なCAAサンプルをご送付いただく方式を確立し、検体収集を継続している。こうしたCAAの大規模研究は世界的にみても稀なものとなっている。

予防法開発については、*in vitro*実験系の構築、それに基づくA β 凝集抑制作用化合物の探索、さらに*in vivo*動物モデルによる抗アミロイド効果の検討にまで研究は進み、その成果を国際誌に報告した。

4. 今後の研究の推進方策

CAA関連脳出血リスク評価法に関しては、臨床、画像データ、生化学・遺伝子マーカー等を統合した検討を行う。

予防法に関しては来年度までに作用機序の分子メカニズムを含めた基礎的検討を終える。

5. 代表的な研究成果

(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)

①Morinaga A, Hasegawa K, Nomura R, Ookoshi T, Ozawa D, Goto Y, Yamada M, Naiki H. Critical role of interfaces and agitation on the nucleation of A β amyloid fibrils at low concentrations of A β monomers. *Biochem Biophys Acta - Proteins and Proteomics* 1804:986-995, 2010. 査読有

②Ikeda T, Ono K, Elashoff D, Condron MM, Noguchi-Shinohara M, Yoshita M, Teplow DB, Yamada M. Cerebrospinal fluid of Alzheimer patients promotes amyloid β -protein oligomerization. *J Alzheimers Dis* 21:81-86, 2010. 査読有

③Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 17:823-829, 2010. 査読有

④Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid β aggregation pathway. *Am J Pathol* 175:2557-2565, 2009. 査読有

[学会発表] (計2件)

①Yamada M, Hamaguchi T, Ono K, Hirohata M, Morinaga A, Ikeda T, Takasaki J, Murase A. The effects of phenolic compounds on A β aggregation and cerebral A β plaques and angiopathy. The 2nd International CAA Conference. May 15, 2010, Ronald Reagan UCLA Medical Center University of California (USA)

②Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: Epidemiology, clinical features and genetic risk factors. The 11th International conference on Alzheimer's disease and Related Disorders. July 26-31, 2008, Hyatt Regency McComick Place (USA)

[図書] (計3件)

① 山田正仁:アミロイドーシス。山口 徹、北原光夫、福井次矢(編)今日の治療指針2011年版。医学書院、東京、pp656-657、2011。

② 山田正仁、石田千穂:脳アミロイドアンギオパチー。篠原幸人、小川 彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男(編集)脳卒中治療ガイドライン2009。協和企画、東京、pp261-262、2009。