

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月17日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26117002

研究課題名（和文）脳タンパク質老化と神経回路破綻の可視化

研究課題名（英文）Visualization of brain protein aging and clarification of the mechanisms of neural circuit breakdown

研究代表者

祖父江 元（Sobue, Gen）

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：20148315

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 192,600,000円

研究成果の概要（和文）：健康加齢を対象とした大規模イメージング・ゲノムDNA・オミックスコホートコホートを1400例規模まで拡大することに成功した。この世界的にも類を見ないデータベースを用い、健康加齢において、認知機能を維持するための脳内神経回路のダイナミックな変化様式を明らかにするとともに、神経変性性認知症の早期診断や治療指標につながる回路変化と病態を明らかにした。また、iPSCや動物を用い、新規認知症モデルを作り、タンパク質の機能障害が認知症の最も早期の現象の1つであることを示すとともに、特定のタンパク質の機能喪失が病態の発現に重要であることを明らかにした。さらに、今後の治療法開発に繋がる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は予備軍を含め1000万人時代に近づき、その病態解明と予防法確立は、我が国の最重要課題で、世界の願いである。今回の研究では、認知症発症に健康脳の加齢変化、タンパク質蓄積、脳回路破綻や、その代償機転が深く関与していることを明らかにした。一方、時間軸レベルでの加齢・疾患関連の回路破綻や代償機序解明と、関連分子基盤探索に向けた、病態や分子基盤の理解に必須となる大規模加齢・疾患画像・ゲノム・オミックスコホートの作成に成功したことは、長い時間軸を経て発症する認知症の研究推進に直結する。さらに最先端神経回路可視化技術の応用と革新、ビッグデータ解析、集学的・学際的拠点形成へ先鞭を付けた。

研究成果の概要（英文）：We succeeded in expanding the large-scale imaging genomic DNA omics cohort for healthy aging to 1400 cases. Using this unique database, we will clarify the dynamic changes of the human brain networks to maintain cognitive function against healthy aging. We also developed novel imaging biomarker based on brain network findings for the early diagnosis and treatment of neurodegenerative dementia. Besides, using iPSCs and animals, a new dementia model has been successfully created to show that protein dysfunction is one of the earliest phenomena of the dementia process. We clarified that loss of function of a specific protein is vital for the onset of pathological conditions. Furthermore, we have obtained results that will lead to the development of future disease-modifying therapy of neurodegenerative dementia.

研究分野：神経内科学

キーワード：蛋白質 認知症 脳・神経 老化 高次機能 MRI PET 加齢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症の予防と制圧は 21 世紀医学の最も大きな課題であり、脳タンパク質老化が認知症に共通する分子機序であることは明らかである。しかし、脳タンパク質老化が、どのようなプロセスで起こり、どのように神経毒性を發揮し、神経回路をどう破綻するのかは不明である。我が国はタウをはじめとするタンパク質 PET プローブ開発と画像化に世界に先駆けて成功し、認知症関連脳タンパク質の高度蓄積にもかかわらず認知症を発症しない例もあることを示した。これは、PET を用いた異常タンパク質蓄積評価に加え、MRI を用いて神経回路を評価し、その関係を明らかにする必要性を示している。近年、米国 Human Connectome Project (2009 年～) や欧州 Human Brain Project (2013 年～) において神経回路の全容解明が試みられ、脳の細胞レベルとマクロレベルの大きなブラックボックスを解くブレイクスルーが生まれると期待されている。一方、コネクトームを解析するための統計的解析方法や放射線学的手法については、その精度向上と、ビッグデータ解析処理機能の両面から、さらなる革新が望まれている。領域代表の祖父江は、脳ポリグルタミンタンパク質の老化・凝集が引き起こす機序を球脊髄性筋萎縮症において明らかにし、その病態機序に基づき、凝集を抑制する分子標的治療の開発を世界に先駆けて進展させ(Lancet Neurol 2010, 2013, Neuron 2003, 2009, Nat Med 2003, 2005, 2009, 2012, 2012)、前頭側頭葉変性症・筋萎縮性側索硬化症の 1,000 名の全国コホートを作成し(JaCALS) 前方向的に臨床・ゲノム解析研究を行い、自然歴の多様性を規定するゲノム解析研究を推進している(Hum Mol Genet 2011)。また田邊、渡辺らとともにヒト MRI 脳機能イメージングで神経回路を描出する先端的な解析法の開発を推進している(Neuron 2008, Neuroimage 2010)。これらの経験を活かし、神経回路の老化変性と認知症に至る過程を解析できる健常高齢者および患者前向きイメージングゲノムコホートを構築する。さらに、神経回路破綻と脳タンパク質老化との関係を可視化し、神経変性型認知症にかかわる重要なタンパク質の老化変性過程と認知症発症過程を解析するとともに、高次脳機能・DNA・血漿データ等のバイオマーカーとの関係を明らかにする計画を立案した。

2. 研究の目的

神経回路の老化変性と認知症に至る過程を解析できる健常高齢者および患者前向きコホートを構築し、神経回路破綻と脳タンパク質老化の可視化を通じ、神経変性型認知症にかかわる重要なタンパク質の老化変性過程と認知症発症過程を解析する。さらに高次脳機能・DNA・血漿データ等のバイオマーカーとの関係を明らかにする。

- (1) 正常から認知症に至るヒトでのタンパク質老化と神経回路破綻過程の可視化。
- (2) 病的タンパク質蓄積にもかかわらず認知症を呈さない例の臨床画像特徴解明。
- (3) 各種タンパク質の分布と神経回路破綻・神経所見・高次脳機能・ADL との関連、縦断的变化、遺伝子異常・多型と臨床像・画像との関連解析を行う。さらに、タンパク質老化の早期病態の可視化、蓄積する病的タンパク質の可視化の感度と特異度向上、画期的バイオマーカーの開発を、分子、細胞、動物、ヒトの各レベルで推進する。

3. 研究の方法

- (1) 多数例の健常コホートの横断的解析結果をベースとして、安静時機能的 MRI の個別解析体制を整備する。さらに、前方向的観察結果から、解剖学および機能的神経回路の経時的变化や臨床因子との関係を検討する。
- (2) 高感度タンパク質 PET の縦断的検討も推進し、各種タンパク質の分布、それぞれの分布と安静時機能的 MRI や脳磁図で観察する神経回路の破綻との関係を検討する。
- (3) 放射線医学総合研究所、A01-2 谷内グループなどと連携して高感度タンパク質 PET コホートを構築し、新規プローブの作成・検証、他の施設における研究結果との突合や比較研究を推進、諸外国との対比や共同研究へと展開出来る共通基盤を打ち立てることを目指す。
- (4) タンパク質老化やその広がり、神経回路破綻に関連する遺伝子の探索を行う。タンパク質老化、神経回路破綻に係わる基礎的研究を推進する。

4. 研究成果

- (1) 大規模健常者イメージングゲノムコホートの構築と正常加齢での神経回路ならびにタンパク質老化の過程を可視化。
名古屋市、愛知県、千種区認知症連携の会、高年大学などの協力の下、健常高齢者を対象として、高次脳機能検査、コネクトーム画像(安静時機能的 MRI、拡散テンソル画像、安静時脳磁図)、脳容積画像、DNA および血漿採血を実施出来る体制を名古屋大学脳とこころの研究センターに設置した。研究開始から高齢者を中心として延べ 1400 名を超える撮像を行い、MRI、脳磁図、高次脳機能データを集積するとともに、95%以上の被験者から DNA と血漿を確保し、世界的にも類を見ないイメージング・

ゲノム・オミックスコホートの構築に成功した。さらに一部の参加者には高感度タンパク質 PET も行った。機械学習や先端的な統計画像解析を駆使し、健常加齢では、脳萎縮、安静時機能的回路変化、解剖学的回路変化のいずれにおいても、ハブを中心とした代償機転が働いており、認知機能の維持に関連している可能性を見出した。さらに、健常者においても、タウ・炎症 PET や β アミロイド PET の集積は、ハブを中心として始まることを明らかにした。

- (2) 正常から認知症に至るヒトでの神経回路破綻とタンパク質老化の可視化。
主成分分析 (principal component analysis, PCA) は、多数の成分から構成される観測信号を、互いに直交する成分へと統合する (絞り込む) 代表的なデータ駆動型多変量解析手法である。近年幅広く用いられている Scaled Subprofile Modelling (SSM) は PCA をベースとし、SPECT や PET で得られた数十万個を超えるボクセル内の糖代謝、脳血流、高感度タンパク質などのデータを、疾患と健常者を最も効率的に分類する空間共分散パターン (3次元ネットワーク) に絞り込む (描出する) ことを可能とする。我々は、タウならびに神経炎症に伴ってアストロサイトに増加する MAO-B に結合する THK5351 を用いてアルツハイマー病 (AD) と健常者を撮像し、SSM/PCA を用いて THK5351 の集積の分布パターンを解析した。SSM/PCA で得られた複数の component の中で、最もメジャーな主成分は、楔前部、後部帯状回、背外側前頭前野、下頭頂小葉など、Braak stage IV から V に相当する解剖学的領域に空間共分散パターンを示した。さらに、楔前部への THK5351 の集積と、それに伴う神経回路破綻が AD の発症と関連することを明らかにした。SSM/PCA は 1 例毎に、どの程度空間共分散パターンと一致しているかを示す指標 (subject score) を算出することが出来、AD に特異的であり、高次脳機能スコアとも良く相関することを明らかにした。高感度タンパク質 PET では non-specific binding を考慮する必要があるが、SSM/PCA は、その分離という観点でも優れており、今後、幅広く用いられると期待される。
- (3) 早期病態の可視化や画期的バイオマーカー開発につながる基礎的研究。
TDP-43 (J Neurol. 2016, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016, Neurobiol Aging. 2016, Mol Brain. 2015, JAMA Neurol. 2014)、FUS (Nat Commun. 2015, Genes Dev. 2015)、ポリグルタミン (J Neurosci. 2016, Hum Mol Genet. 2016, Mol Ther. 2016, Hum Mol Genet. 2015, Neurology. 2014, Hum Mol Genet. 2014) をはじめとするタンパク質の病態解明を通じ、バイオマーカー開発研究を推進した。とりわけ、タウの isoform の 4R-tau の増加が FUS の機能不全によって生じることで FTLD やタウオパチーなどの早期病態を引き起こすメカニズムを明らかにし (Cell Rep 2017) これを基盤にした核酸治療薬の開発を行った。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 45 件) (全て、査読有り)

主な物、抜粋。

- Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H., Modeling Sporadic Als in Ipsc-Derived Motor Neurons Identifies a Potential Therapeutic Agent, *Nat Med.*, 24(No10). 2018, 1579-1589, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0140-5>
- Bagarinao E, Tsuzuki E, Yoshida Y, Ozawa Y, Kuzuya M, Otani T, Koyama S, Isoda H, Watanabe H, Maesawa S, Naganawa S, Sobue G., Effects of Gradient Coil Noise and Gradient Coil Replacement on the Reproducibility of Resting State Networks, *Front Hum Neurosci*, 12, 2018, 148, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2018.00148>
- Watanabe H, Riku K, Kawabata K, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, G Sobue., Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis, *J Mov Disord*, 11(no3), 2018, 107-120, <http://dx.doi.org/10.14802/jmd.18020>
- Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura R, Naganawa S, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G., Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A Pet (Thk5351, Pib) and Resting Fmri Study, *Front Aging Neurosci*, 10, 2018, 304, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00304>.
- Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H, Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration: Insights from Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus, *Front Neurosci*, 12, 2018, 473, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00473>
- Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, Katsuno M, 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function, *Cell Rep*, 20(13), 2017, 3071-3084, [10.1016/j.celrep.2017.08.100](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.100).

Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G, An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan., *Neuroimage*, 169, 2017, 134-144, 10.1016/j.neuroimage. 2017.12.014.

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis., *J Neuropathol Exp Neurol*, 76(9), 2017, 759-768, 10.1093/jnen/nlx055.

Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G, Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes, *Cell Rep*, 18(5), 2017, 1118-1131, 10.1016/j.celrep.2017.01.013.

Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G, FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behavior via GluA1 mRNA stabilization., *Nat Commun*, 6, 2015, 7095, 10.1038/ncomms8098.

〔学会発表〕(計80件)

主な物、抜粋。

祖父江 元、日常診療における難治性疾患への対応とピットフォール、第115回日本内科学会講演会 京都(招待講演) 2018

祖父江 元、レジストリー・コホート研究が目指すもの - 病態解明・創薬に向けて、第59回日本神経学会学術集会 シンポジウム 札幌(招待講演) 2018

祖父江 元、神経変性疾患の disease-modifying therapy の開発、第41回日本神経科学大会 特別教育講演 神戸(招待講演) 2018

渡辺宏久、祖父江元、Neural network imaging and clinical features in patients with amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal lobar degeneration spectrum、BrainConnects 2017(招待講演)(国際学会) 2017

祖父江 元、認知症制御へ向けた脳タンパク質老化と神経回路の可視化、第29回日本医学会総会 2015 関西(招待講演) 2015

祖父江 元、Impact of aging on anatomical and functional human brain connectivity -toward early detection of dementia., 9th International Congress of the Asian Society Against Dementia (ASAD)(招待講演)(国際学会) 2015

祖父江 元、Perspectives on therapeutic research for ALS、3rd World Centenarians Initiative International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis(招待講演)(国際学会) 2015

〔図書〕(計3件)

渡辺宏久 他、医学書院、認知症疾患診療ガイドライン 2017、384

祖父江 元、渡辺宏久、勝野雅央、熱田直樹、小池春樹、福武敏夫、桑原 聡、園生雅弘、他、医学書院、標準的神経治療 しびれ感、2017、144、(63-66)

Watanabe H, Sobue G, Technical Considerations for MIBG Cardiac Scintigraphy、Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System、2016年、317

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

名称：タウのプライシングを制御するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途
発明者：祖父江 元、石垣診祐、佐橋健太郎、遠藤邦幸、関 正博、藤原健志、松田誠司
権利者：名古屋大学、神戸天然物化学株式会社
種類：特許
番号：2018-127872
出願年：2018年
国内外の別：国内

名称：TDP-43の発現量を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチド及びその用途
発明者：祖父江 元、石垣診祐、佐橋健太郎、永井義隆、前田和宏、武内敏秀、関 正博、藤原 健志、松田誠司
権利者：名古屋大学、大阪大学、神戸天然物化学株式会社

種類：特許
番号：2017-134890
出願年：2017年
国内外の別：国内

名称：疾患モデル動物および疾患治療剤
発明者：祖父江 元、石垣診祐、横井 聡
権利者：名古屋大学、神戸天然物化学株式会社
種類：特許
番号：2016-139308
出願年：2016年
国内外の別：国内

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
脳タンパク質と認知症制御
<http://www.protein-dementia.jp>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：渡辺 宏久
ローマ字氏名：(WATANABE, hirohisa)
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：脳とこころの研究センター
職名：特任教授
研究者番号（8桁）：10378177

(2)研究協力者

研究協力者氏名：伊藤 健吾
ローマ字氏名：(ITO, kengo)
研究協力者氏名：須原 哲也
ローマ字氏名：(SUHARA, tetsuya)
研究協力者氏名：勝野 雅央
ローマ字氏名：(KATSUNO, masahisa)
研究協力者氏名：熱田 直樹
ローマ字氏名：(ATSUTA, naoki)
研究協力者氏名：田邊 宏樹
ローマ字氏名：(TANABE, hiroki)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。