

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18500279

研究課題名（和文）アルツハイマー病の病態進展過程におけるグリア細胞の役割

研究課題名（英文）Possible role of glial cells in the progression of Alzheimer's disease pathology.

研究代表者

森 隆（MORI TAKASHI）

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60239605

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経解剖学・神経病理学

キーワード：神経科学、脳神経変性疾患、神経病理学、細胞・組織、獣医学

1. 研究計画の概要

アルツハイマー病は脳の老化を背景に発症し、罹患脳においては老人斑や神経原線維変性などの特徴的病理所見が部位選択的に認められ、記憶障害を中心とした臨床症状を呈する。近年、脳内で異常蓄積されたアミロイド・蛋白に対する炎症反応、特に老人斑周囲のグリア細胞（ミクログリア/アストロサイト）の動態がアルツハイマー病の病態進展に重要な役割を演じている可能性、即ち「グリア細胞性炎症仮説」に注目が集まっている。研究代表者および研究分担者らは、これまで脳虚血に起因する梗塞巣周辺でのアストロサイト活性化とサイトカインネットワークの異常亢進が、遷延性の脳梗塞体積増大と神経症状の増悪に關与することを実験的に示してきた。また、アルツハイマー病の重要な危険因子として知られるアポリポ蛋白 E の E4 アイソフォームが、虚血性脳損傷においても梗塞病変と神経症状の重要な増悪因子となることを、遺伝子改変動物を用いて実験的に明らかにしてきた。さらに、その E4 アイソフォーム特異的な神経細胞の脆弱性に、アストロサイト活性化とアストロサイト特異的蛋白（S100B 蛋白）の異常亢進が關与していることを明らかにしてきた。このようにアストロサイト活性化が、脳梗塞とアルツハイマー病の間における共通機序として脳損傷の増悪に關与する可能性を世界に先駆けて提示したことが、我々の研究の最大の特徴であり、成果である。老年性痴呆は、高齢化が急速に進行している我が国においては極めて重要な社会問題であるが、その主要な原因であるアルツハイマー病と血管性痴呆との間に共通して存在すると想定される病因、

即ち「グリア細胞性炎症仮説」におけるアストロサイト活性化の役割をさらに詳細に追究することによって、そのいずれに対しても有効な新しい治療薬の開発が可能になると期待される。上に述べた経過を踏まえて、本研究課題は、アルツハイマー病と脳梗塞の両者におけるアストロサイト活性化の役割を、行動薬理的、神経病理学的、そして生化学的見地から詳細に探究し、既に部分的に薬効性が確認されている新規薬剤の臨床応用を目指す translational research の展開を最大の目的とする。さらに、S100B 蛋白がどのようなメカニズムでアルツハイマー病の病態の進展（増悪）にかかわっているかを明らかにすることを目的としている。

2. 研究の進捗状況

平成 18 年度は、活性化アストロサイトから分泌される蛋白（S100B 蛋白）に着目し、S100B 蛋白を抑制することが知られている arundic acid（ONO-2506：アストロサイト由来の S100B 蛋白の産生を抑制するアストロサイト機能改善薬）を 26 週間経口投与して、アルツハイマー病の病態モデル動物（Tg APPsw mice, line 2576）に対する行動薬理的改善効果及び神経病理学的 [脳アミロイドーシス（老人斑形成）とグリオーシス] 抑制効果を明らかにしてきた。平成 19 年度は、本薬剤の therapeutic time window [平成 18 度の研究（26 週間投与）より短い投与期間の設定] を検討し、12 ヶ月齢より 4 週間反復投与（10 mg/kg 経口投与）及び 12 ヶ月齢より 12 週間反復投与においても、本剤の有効性を確認してきた。平成 20 年度は、ヒ

ト S100B 蛋白を過剰発現させた遺伝子改変動物とアルツハイマー病の病態モデル動物を交配させ、病態進展における S100B 蛋白の関与を明らかにすることを目的として研究を行った。その結果、S100B 蛋白の遺伝的過剰発現がアルツハイマー病の神経病理学的な病態 [脳アミロイドーシス (老人斑形成) と グリオーシス] を進展 (増悪) させることを明らかにした。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

2. の研究の進捗状況に記載した結果より、アルツハイマー病の治療あるいは病態進展の遅延に対する S100B 蛋白を標的とした新たな治療法の確立が可能となる研究結果が得られた。

4. 今後の研究の推進方策

最終年の平成 21 年度は、S100B 蛋白がどのようなメカニズムでアルツハイマー病の病態を進展 (増悪) させるのかのメカニズムを解明するための研究 (特に原因蛋白の 1 つであるアミロイド 蛋白の産生過程への関与) を行う予定である。

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 6 件)

Takashi Mori, Terrence Town, Jun Tan, Nobumichi Yada, Yuko Horikoshi, Junki Yamamoto, Taiji Shimoda, Yoshihisa Kamanaka, Narito Tateishi, Takao Asano. Arundic acid ameliorates cerebral amyloidosis and gliosis in Alzheimer transgenic mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 318 (2): 571-578, 2006. (査読有)

William V. Nikolic, Yun Bai, Demian F. Obregon, Huayan Hou, Takashi Mori, Jin Zeng, Jared Ehrhart, R. Douglas Shytle, Brian Giunta, Dave Morgan, Terrence Town, Jun Tan. Transcutaneous β -amyloid peptide immunization reduces cerebral β -amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, 104 (7): 2507-2512, 2007. (査読有)

Jennifer R. Cracchiolo, Takashi Mori, Stanley J. Nazian, Jun Tan, Huntington Potter, Gary W. Arendash. Enhanced cognitive activity over and above social or physical activity is required to protect Alzheimer s mice against cognitive impairment, reduce A β deposition, and increase synaptic

immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem*, 88 (3): 277-294, 2007. (査読有)

Demian F. Obregon, Huayan Hou, Yun Bai, William Nikolic, Takashi Mori, Deyan Luo, Jin Zeng, Jared Ehrhart, Frank Fernandez, Dave Morgan, Brian Giunta, Terrence Town, Jun Tan. CD40L disruption enhances A vaccine-mediated reduction of cerebral amyloidosis while minimizing cerebral amyloid angiopathy and inflammation. *Neurobiol Dis*, 29 (2): 336-353, 2008. (査読有)

William V. Nikolic, Huayan Hou, Terrence Town, Yuyan Zhu, Brian Giunta, Cyndy D. Sanberg, Jin Zeng, Deyan Luo, Jared Ehrhart, Takashi Mori, Paul R. Sanberg, Jun Tan. Peripherally administered human umbilical cord blood cells reduce parenchymal and vascular β -amyloid deposits and suppress CD40-CD40L interaction. *Stem Cells Dev*, 17 (3): 423-440, 2008. (査読有)

Terrence Town, Yasmina Laouar, Christopher Pittenger, Takashi Mori, Christine A. Szekely, Jun Tan, Ronald S. Duman, Richard A. Flavell. Blocking TGF- β /SMAD 2/3 innate immune signaling mitigates Alzheimer-like pathology. *Nat Med*, 14 (6): 681-687, 2008. (査読有)

[学会発表](計 2 件)

Takashi Mori, Terrence Town, Jun Tan, Nobumichi Yada, Junki Yamamoto, Masamitsu Hoshikawa, Rika Shinagawa, Yoshihisa Kamanaka, Naoki Koyama, Takao Asano. A new therapeutic agent for Alzheimer disease: Arundic acid (ONO-2506) attenuates cerebral amyloidosis and gliosis in Alzheimer transgenic mice. *International Psychogeriatric Association (IPA) 2007 Osaka Silver Congress*, October, 2007, (Osaka, Japan).

Takashi Mori, Jun Tan, Yoshiko Nojima, Naoki Koyama, Yuko Horikoshi-Sakuraba, Masamitsu Hoshikawa, Rika Shinagawa, Yoshihisa Kamanaka, Gary W. Arendash, Terrence Town. Overexpression of S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer s disease. *38th Annual Meeting of Society for Neuroscience*, November, 2008, (Washington D.C., U.S.A.).