

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07460

研究課題名(和文) ドラッグ・リポジショニングによるアルツハイマー型認知症新規治療薬の基礎研究

研究課題名(英文) Behavioral study on the novel anti-dementia drug repurposed as treatment for the Alzheimer's disease

研究代表者

柳井 修一 (Yanai, Shuichi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60469070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：PDE3阻害剤であるシロスタゾールを長期投与することにより、アルツハイマー病モデルマウスで認められる記憶障害を改善することを明らかにした。現在抗血小板薬として臨床で用いられているシロスタゾールをアルツハイマー型認知症治療薬として用いることができる可能性を示唆している。また、単独では効果を持たない濃度のシロスタゾールとドネペジルを組み合わせることにより、アルツハイマー病モデルマウスの記憶・学習機能が向上することを明らかにした。この結果は、他の疾患で有効性が確認されている多剤併用療法がアルツハイマー型認知症認知症の治療にも有効である可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存薬剤の主標的分子や作用機序を新規疾患へ展開するドラッグ・リポジショニングに立脚した国内外の研究の多くは、培養細胞等を用いた「分子・細胞レベル」の研究である。動物の「行動レベル」で認知症を対象としたドラッグ・リポジショニング研究は世界的に少ない。本研究で用いたシロスタゾールは既存薬と作用点異なるため、アルツハイマー型認知症治療薬の選択肢を広げるとともに、既存の認知症治療薬との併用における有力な候補薬剤となることが期待される。認知機能低下を改善し、認知症の重篤症状を先送りすることは、個人の健康寿命ロスとQOLの低下を防ぐだけでなく、患者の家族を含む社会全体にとっての重要課題と言える。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we revealed that the PDE3 inhibitor cilostazol improved the impaired learning and memory function in a mouse model of Alzheimer's disease. This results suggest that cilostazol might be a possible therapeutic intervention for the treatment of Alzheimer's disease. In addition, sub-effective doses of cilostazol and donepezil in combination recovered memory function. These results suggest that the combination therapy comprising two or more drugs may offer a new pharmacological approach for treating cognitive disorders, as the combination therapy demonstrated to be an effective strategy for treating some types of diseases.

研究分野：行動科学

キーワード：アルツハイマー病 記憶・学習 ドラッグ・リポジショニング シロスタゾール ドネペジル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界有数の超高齢化社会となった我が国では、高齢化とともに認知症患者数が急激に増加している。認知症は健康寿命ロスが極めて大きいことが知られている。例えば、消化器系癌の健康寿命ロスが2.5年であるのに対し、認知症のそれは5.0年である。認知症の大半を占めるアルツハイマー病では、CREBの生理活性が低下していることが知られている。従って、cAMP/cAMP依存性キナーゼ - CREBシグナル伝達系を活性化する phosphodiesterase (PDE) 3 阻害剤のシロスタゾールはアルツハイマー型認知症の治療に有効であると考えられるが、アルツハイマー型認知症におけるシロスタゾールの効果は詳細に検討されていない。アルツハイマー型認知症による認知機能低下を改善し、認知症の重篤症状を先送りすることは、個人の健康寿命ロスとQOLの低下を防ぐだけでなく、患者の家族を含む社会全体にとって重要である。

2. 研究の目的

本研究課題では、2系統のアルツハイマー病モデルマウスを用い、「シロスタゾールがアルツハイマー型認知症の認知機能低下を改善する」という仮説を検証し、シロスタゾールをアルツハイマー型認知症治療薬として展開するための基礎研究を行う。また、シロスタゾールとドネペジル(アリセプト®)の二剤併用の有効性を明らかにする。ドネペジルは、アルツハイマー型認知症改善薬の第一選択薬として処方されるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。社会の高齢化とともに急増している認知症対策という社会的要請に対し、「アルツハイマー型認知症治療薬シロスタゾール」としての臨床治験開始と認知症治療の2剤併用療法実用化に向けた基礎データの蓄積、ひいては健康寿命ロスの予防を目指す。

3. 研究の方法

アルツハイマー型認知症の治療を指向した基礎研究を実施するにあたり、ヒトのアルツハイマー病で認められる認知機能低下と脳内病変を再現する遺伝子改変マウスの行動解析は必要不可欠である。アルツハイマー病モデルマウスとして、本研究では3xTgマウスとAPP-K1 NLマウス(以下NLマウス)を用いた。3xTgマウスは、アミロイド前駆タンパク質(以下APP)を過剰発現することで作出されている。一方、2014年に発表された「次世代」アルツハイマー型認知症モデルマウスであるNLマウスは過剰発現を用いず、年齢依存的なアミロイドの蓄積が認められる初めてのヒト型アルツハイマー病モデルマウスである。

(1) 2種のアルツハイマー病モデルマウスについて、薬物非投与下での各種行動を盲検法により評価した。行動評価には、老化に伴う学習性機能の低下と一般行動の低下を分離できるように、申請者がこれまでに確立した行動テストバッテリーを用いた。

(2) 学習・記憶障害を呈する月齢のマウスに対してシロスタゾールを単独で、あるいは低濃度のシロスタゾールとドネペジルを組み合わせ投与(2剤併用)、シロスタゾールの単独投与と2剤併用による認知機能改善効果を検討した。

4. 研究成果

(1) APPを過剰発現することで作出されている3xTgマウスと統制系統のマウスに対し、被験体が3、12、18ヶ月齢に達したときに各種行動解析を行った。

いずれの月齢でも3xTgマウスの学習成績は統制系統と同程度であり、脳内でのアミロイド沈着は認められなかった。交配を進めるうちに遺伝子組み換えのエラーが発生し、導入遺伝子が染色体上にコピーされなくなったと考えられ、3xTgマウスをアルツハイマー病モデルマウスとして用いることは困難であることが明らかになった。

(2) 次世代アルツハイマー型認知症モデルマウスであるNLマウス(mm)及び統制系統のマウス(wt)に対し、被験体が3、6、12ヶ月齢に達したときに各種行動解析を行った。3及び6ヶ月齢NLマウスと統制系統の学習成績は同程度であったが、12ヶ月齢NLマウスの学習成績は同月齢の統制系統と比較して有意に劣ることが示された(図1)。また海馬や新皮質にアミロイドの沈着は記憶機能の障害が認められる前の6ヶ月齢から認められることが明らかになった(図2)。本研究成果を受け、以降の薬剤投与実験はNLマウスを用いて行った。

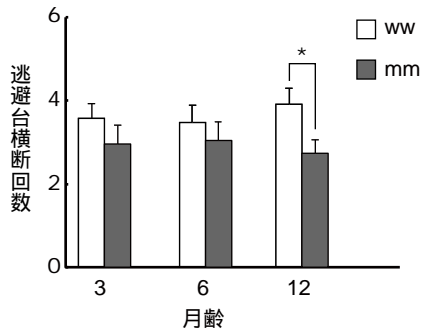


図1 NL マウス記憶機能の年齢依存的変化

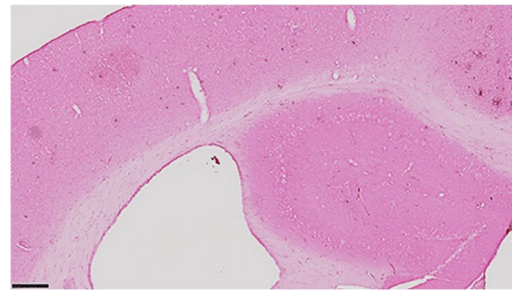


図2 6ヶ月齢NLマウスの脳内アミロイド沈着

(3) 6ヶ月齢のNLマウス(mm)及び統制系統のマウス(ww)に対し、シロスタゾールを飼料に混ぜること(混餌)で与えた。飼料中のシロスタゾール濃度は0もしくは1.5%とした。シロスタゾールを6ヶ月間投与した後、ホームケージ内活動量やオープンフィールドなどの一般行動解析、またモリス水迷路課題や恐怖条件づけ課題などの学習課題を組み合わせた行動テストバッテリーを行った。空間記憶を評価する水迷路課題において、統制系統ではシロスタゾールの効果が認められなかった。一方、シロスタゾール飼料投与NLマウスの成績は統制飼料投与NLマウスよりも優れており、シロスタゾールの単独投与によってNLマウスの記憶障害が統制系統のマウスと同程度にまで改善されることを明らかにした(図3)。

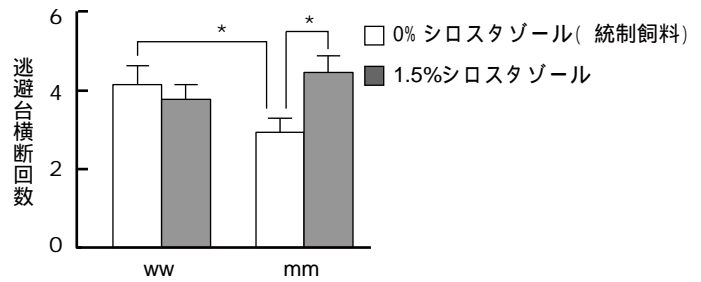


図3 シロスタゾール単独投与による記憶障害改善

(4) 9ヶ月齢のNLマウス(mm)及び統制系統のマウス(ww)に対し、薬剤の投与を開始した。シロスタゾールは単独投与の実験と同様に混餌投与とし、飼料中のシロスタゾール濃度は0もしくは0.3%とした。また、ドネペジルは飲水投与とし、濃度は0もしくは0.3mg/kgBW/dayとした。なお、0.3%シロスタゾール及び0.3mg/kg/dayドネペジルの単独投与が記憶改善効果を持たないことを予備実験で明らかにしている。投与開始から3ヶ月後に行った水迷路課題では、2剤投与NLマウスの成績は薬剤を投与しなかったNLマウスよりも有意に優れていることが示された(図4)。

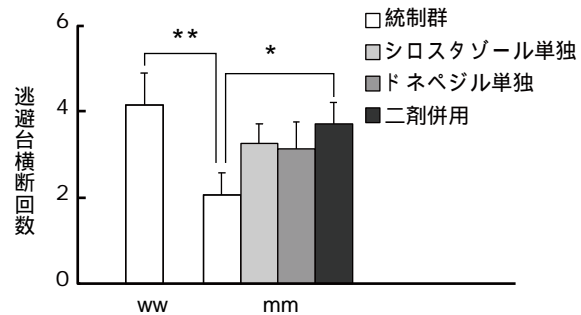


図4 二剤併用による記憶障害改善

(5) SPFもしくはコンベンショナルで飼育したNLマウスを用い、6ヶ月齢で各種行動解析と組織学的解析を行った。両飼育条件で各種行動に大きな差異は認められなかったが、SPF(図5A)と比較してコンベンショナル(図5B)で飼育したNLマウスでアミロイドが多く認められることを明らかにした。

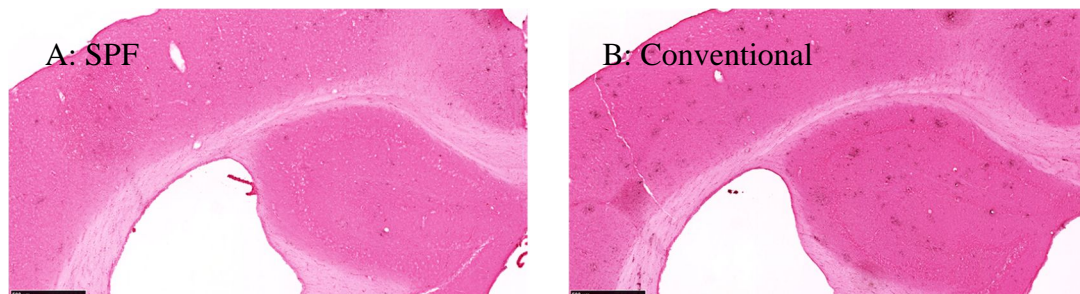


図5 飼育環境の違いによる脳内アミロイドの沈着

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shuichi Yanai & Shogo Endo	4. 巻 56
2. 論文標題 PDE3 Inhibitors Repurposed as Treatments for Age-Related Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 4306-4316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12035-018-1374-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Keita Takahashi, Shuichi Yanai, Shoko Takisawa, Nozomu Kono, Hiroyuki Arai, Yoichiro Nishida, Takanori Yokota, Shogo Endo, & Akihito Ishigami	4. 巻 663
2. 論文標題 Vitamin C and vitamin E double-deficiency increased neuroinflammation and impaired conditioned fear memory	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 120-128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.abb.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yusuke Kishimoto, Shingo Kasamatsu, Shuichi Yanai, Shogo Endo, Takaaki Akaike, & Hideshi Ihara	4. 巻 511
2. 論文標題 8-Nitro-cGMP attenuates context-dependent fear memory in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 141-147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.01.138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shoko Kushimoto, Yuki Uchibori, Shuichi Yanai, Yuto Suto, Hirofumi Kobayashi, Hidefumi Makabe, Soichiro Nakamura, & Shigeru Katayama	4. 巻 44
2. 論文標題 Kale supplementation up-regulates HSP70 and suppresses cognitive decline in a mouse model of accelerated senescence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 292-298
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jff.2018.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shuichi Yanai, Hideki Ito, & Shogo Endo	4. 巻 129
2. 論文標題 Long-term cilostazol administration prevents age-related decline of hippocampus-dependent memory in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 57-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2017.11.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yugo Kato, Hayami Uchiumi, Ryo Usami, Hirokatsu Takatsu, Yoshinori Aoki, Shuichi Yanai, Shogo Endo, Koji Fukui	4. 巻 -
2. 論文標題 Tocotrienols reach the brain and play roles in the attenuation of body weight gain and improvement of cognitive function in high-fat diet-treated mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.21-10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 井上律子・柳井修一・三浦正巳
2. 発表標題 加齢に伴う皮質・運動機能低下に対するCoQ10投与の効果
3. 学会等名 第17回日本コエンザイムQ協会研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾
2. 発表標題 ホスホジエステラーゼ3阻害剤シロスタゾールによる老化マウスの記憶機能低下の改善と予防
3. 学会等名 TOBIRA第9回研究交流フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuichi Yanai, Tomoko Arasaki, Shogo Endo
2. 発表標題 Amelioration of age-related spatial memory impairment by concurrent administration of sub-effective doses of donepezil and cilostazol
3. 学会等名 第43回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yugo Kato, Shogo Endo, Shuichi Yanai, Koji Fukui
2. 発表標題 Inhibitory effect of tocotrienols on weight gain in different mouse models
3. 学会等名 第43回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳井修一
2. 発表標題 転職する既存薬剤：抗血小板薬から記憶障害治療薬へのリポジショニング
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuichi Yanai, Tomoko Arasaki, Takashi Saito, Takaomi Saido, & Shogo Endo
2. 発表標題 Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, ameliorates spatial memory in APP knock-in mouse model of Alzheimer 's disease.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾
2. 発表標題 PDE3阻害剤シロスタゾール：抗血小板薬から認知症治療薬へのドラッグ・リポジショニング
3. 学会等名 日本心理学会第84回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多胡哲郎・豊原潤・ソウエイソウ・龍田真帆・新崎智子・柳井修一・遠藤昌吾・斉藤貴志・西道隆臣・田中浩士
2. 発表標題 18F-標識ネオペンチルスチリルピリジンアミロイド- PETプローブの生物学的評価
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋彩恵・柳井修一・福井浩二・遠藤昌吾
2. 発表標題 ICER過剰発現マウスの記憶に与えるシロスタゾールの効果
3. 学会等名 日本行動科学学会第35回ウィンターカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾
2. 発表標題 PDE3阻害剤シロスタゾールによる血液脳関門・記憶機能の改善
3. 学会等名 TOBIRA第8回研究交流フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuichi Yanai, Tomoko Arasaki, & Shogo Endo
2. 発表標題 Concurrent administration of sub-effective doses of donepezil and phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol restores memory impairment in aged mice
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張頌文・篠崎昇平・柳井修一・松本綾子・中本英子・小林裕幸・金木正夫・遠藤昌吾・後藤佐多良・内藤久士
2. 発表標題 有酸素トレーニングが老齢マウス脳内のインスリン分解酵素のS-ニトロソ化に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sataro Goto, Shuo-wen Chang, Shohei Shinozaki, Shuichi Yanai, Hideko Nakamoto, Ayako Matsumoto, Hisashi Naito, Hiroyuki Kobayashi, Masao Kaneki, Shogo Endo, & Zsolt Radak
2. 発表標題 Amelioration of potentially harmful oxidative and nitrosative protein modifications by regular exercise in aged animals: A molecular mechanism of the beneficial effects
3. 学会等名 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Sakurai, Hisashi Kawai, Shuichi Yanai, Hiroyuki Suzuki, Susumu Ogawa, Hunkyung Kim, Hirohiko Hirano, Kazushige Ihara, Shuichi Obuchi, Yoshinori Fujiwara
2. 発表標題 The effects of hearing loss and mobility decline on cognitive function of older adults
3. 学会等名 Gerontological Society of America 2019 Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾
2. 発表標題 老化促進モデルマウスSAMP8の記憶障害に対するシロスタゾールの効果
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳井修一・池谷真澄
2. 発表標題 機能性食品による老化制御戦略
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuichi Yanai, Tomoko Arasaki, & Shogo Endo
2. 発表標題 Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, maintains and improves memory functions in aged mice.
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuichi Yanai, Tetsuro Tago, Jun Toyohara, Tomoko Arasaki, & Shogo Endo
2. 発表標題 Recovery from spatial memory deficits and increase of cerebral glucose uptake in cilostazol-administered aged mice
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuichi Yanai, Tetsuro Tago, Jun Toyohara, Tomoko Arasaki, & Shogo Endo
2. 発表標題 The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol restores memory impairment and enhances cerebral glucose metabolism in aged mice.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳井修一・高瀬堅吉・山口哲生
2. 発表標題 認知症との共生社会を支える基礎研究
3. 学会等名 日本心理学会第82回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋彩恵・柳井修一・福井浩二・遠藤昌吾
2. 発表標題 ICER過剰発現マウスの記憶に与えるシロスタゾールの効果
3. 学会等名 日本行動科学学会第35回ウィンターカンファレンス
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 加齢に伴う認知機能の低下予防又は改善用の組成物	発明者 遠藤昌吾・柳井修一・飯田哲郎・新谷智也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-089261	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 小動物用運動測定装置	発明者 柳井修一・桜井良太・内田正幸	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-000190	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	遠藤 昌吾 (Endo Shogo)		
研究協力者	新崎 智子 (Arasaki Tomoko)		
研究協力者	多胡 哲郎 (Tago Tetsuro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------