

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19300122

研究課題名（和文） Alzheimer病：脳βアミロイド沈着防止方法の神経病理学的検討

研究課題名（英文） Alzheimer's disease: Neuropathological study on prevention of cerebral beta-amyloid deposition

研究代表者

山口 晴保 (YAMAGUCHI HARUYASU)

群馬大学・医学部・教授

研究者番号：00158114

研究代表者の専門分野：神経病理学

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：アルツハイマー病、βアミロイド、認知症、ポリフェノール、ガングリオシド

1. 研究計画の概要

老化により脳βアミロイド沈着からニューロンネットワークが崩壊して Alzheimer 病発症に至る仕組みが、徐々に解明されている。その結果、Alzheimer 病の成因に基づく治療法が射程に入る時代を迎え、治療に結びつく研究が社会から強く望まれている。そこで、本研究では、これまで 25 年に亘って培ってきた神経病理学的手法を用いた研究により、脳βアミロイド沈着を防いで Alzheimer 病の発症・進行を阻止する治療法の開発を行う。

2. 研究の進捗状況

脳βアミロイド沈着に関する因子として、①βタンパク切断酵素ネプリライシンとβタンパクオリゴマー蓄積の関係の検討、②ガングリオシドの影響の検討、③βタンパクのC末断長の長さとし着様式の検討などを行った。

①ネプリライシンノックアウトマウスを用いて、βタンパクオリゴマーやプロトフィブリルの局在を免疫電顕で同定し、シナプスでこれらが増えて神経細胞毒性を発揮している可能性を示した。②アルツハイマー病の脳βアミロイド沈着機序を検討するため、新たに作成したβタンパクのC末断端43および38特異抗体を用いてアルツハイマー病および健常高齢者脳を検索した。βタンパク42は非認知症脳の沈着初期から蓄積することが知られているが、βタンパク43が42とほぼ同時期から一緒に沈着し始めることを40～50歳代の非認知症脳で示した。また、βタンパク38が血管

平滑筋で産生され、アミロイド・アンギオパチーには初期から多量に沈着することを示した。βタンパクの長さにより、沈着開始部位が異なるので、βタンパクのγ切断部位が脳βアミロイド沈着に大きく関係することを示した。③gangliosideのGM1を欠損しGM3が蓄積するトランスジェニックマウスをAPPトランスジェニックマウスと掛け合わせて、gangliosideがβアミロイド沈着に及ぼす効果を検討し、このGM1欠損/GM3蓄積マウスではβアミロイドが血管に多量に蓄積することを示した。

また、脳βアミロイド沈着を防ぐポリフェノールの検討を行うため、まず、APPトランスジェニックマウスを供給する体制を整えた。そして、トランスジェニックマウスへの投与実験から、タンニン酸が脳βアミロイド沈着を抑制することを示した。さらに、投与マウスでは、非投与マウスに比べて、迷路試験などで評価した認知機能が保持されていることを示した。

さらに、別なポリフェノール2種についても、投与中である。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

上記のように、βアミロイド沈着機序に関する因子について、βタンパク分解酵素、βタンパクC末断端長、ガングリオシドなどの作用を明らかにし、幾つかの論文に結びつく成果を示した。さらに、トランスジェニック

マウスの安定供給体制を確立し、投与実験から、脳βアミロイド沈着防止に有効なポリフェノールとしてタンニン酸を示すとともに、他の2種類のポリフェノールの投与実験を継続している。

4. 今後の研究の推進方策

他の2種類のポリフェノールの投与実験を継続し、平成22年度中に結果が出る予定であり、順調に経過している。

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9件)

① Nunomura A, Tamaoki T, Tanaka K, Motohashi N, Nakamura M, Hayashi T, Yamaguchi H, Shimohama S, Lee HG, Zhu X, Smith MA, Perry G: Intraneuronal amyloid beta accumulation and oxidative damage to nucleic acids in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis* 31:731-737, 2010 査読有

② Mori T, Koyama N, Arendash GW, Horikoshi-Sakuraba Y, Tan J, Town T: Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*. 58(3):300-14, 2010. 査読有

③ Oikawa N, Yamaguchi H, Ogino K, Taki T, Yuyama K, Yamamoto N, Shin RW, Furukawa K, Yanagisawa K: Gangliosides determine the amyloid pathology of Alzheimer's disease. *Neuroreport* 20(12): 1043-6, 2009. 査読有

④ Kokubo H, Kaye R, Glabe CG, Staufenbiel M, Saido TC, Iwata N, Yamaguchi H: Amyloid beta annular protofibrils in cell processes and synapses accumulate with aging and Alzheimer-associated genetic modification. *International J Alzheimer's Disease* Vol 2009 (2009), Article ID 689285, 7 pages 査読有

⑤ Lemere CA, Oh J, Stanish HA, Peng Y, Pepivani I, Fagan AM, Yamaguchi H, Westmoreland SV, Mansfield KG. Cerebral Amyloid-Beta Protein Accumulation with Aging in Cotton-Top

Tamarins: A Model of Early Alzheimer's Disease? *Rejuvenation Res.* 11(2):321-32, 2008 査読有

[学会発表] (計0件)

[図書] (計2件)

① 山口晴保: 認知症の予防. 苛原実編: 認知症の方の在宅医療、南山堂、2010、P131-140、233頁

② 山口晴保: 認知症予防—読めば納得! 脳を守るライフスタイルの秘訣—. 協同医書出版, 2008 240頁