

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591406

研究課題名 (和文) アルツハイマー病治療薬候補 NSAID のアミロイドワクチンへの作用と抗炎症効果

研究課題名 (英文) Anti-inflammatory effects on amyloid vaccination therapy by NSAID: a development of Alzheimer disease therapy.

研究代表者

森原 剛史 (MORIHARA TAKASHI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号 90403196

研究成果の概要 (和文)：

NSAID 誘導体による A $\beta$  42 産生の抑制作用は認められなかった。背景遺伝子を混合させた APP トランスジェニックマウスは A $\beta$  蓄積を修飾する遺伝子群の収集には大変有効であった。候補遺伝子アプローチで炎症関連遺伝子の関与を調べたが、有意な関係は認められなかった。高齢者の血中 CRP と認知機能の変化の関係は本研究機関では認められなかった。

研究成果の概要 (英文)：

The suppression of A $\beta$ 42 production by modified NSAIDs was not observed. APP Tg mice with mixed genetic background was reliable tool for the screening of the genes which modify the A $\beta$  accumulation in brain. Candidate gene approaches have shown that no inflammation related gene associated with A $\beta$  accumulation in our mice. CRP levels in elderly persons did not associate with the cognitive decline.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：アルツハイマー病、NSAID、遺伝子、アミロイド $\beta$ 蛋白、モデル動物

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病に対する効果的治療法はまだない。これまでにない機序による新規治療法の研究開発が必要とされている。NSAID については研究代表者を含め多くの基礎研究および疫学研究からアルツハイマー病治療または予防効果が示唆されている。しかしながら臨床応用の前に解決すべき問題も多い。作用機序などについてもこれまでの研究結果にとらわれず、多方面から再検討することが、合理的な治療法開発のために必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では NSAID 治療法の改良、作用機序の解明、新規治療ターゲット分子の探索。

## 3. 研究の方法

A $\beta$  42 産生抑制作用は培養細胞のメディウム中の A $\beta$  42 の量を ELISA で測定することで評価した。

アルツハイマー病関連分子の探索は、ヒトよりも環境因子などの統制がはるかに容易で、安定した実験系を組めるモデル動物を出発点とした。混ざり合った背景遺伝子 APP Tg マウスのアミロイド蓄積量と関連している分子を探索した。炎症関連分子に絞った候補遺伝子アプローチと、アレイを用いた遺伝子

全体レベルのアプローチの両方を行った。  
ヒト検体については当科の患者 DNA 数百検体、  
地域高齢者 DNA および血漿薬 150 検体、剖検  
脳 30 検体を用いた。

#### 4. 研究成果

培養細胞を用いて NSAID 誘導体（フッ素化化  
合物）の A $\beta$  42 産生抑制作用を調べたが、好  
ましい作用は確認できなかった。抗炎症作用  
に關与する副作用を排除しつつ、アルツハイ  
マー病の中心病理であるアミロイド病理を  
抑制する薬剤の開発を期待したが、フッ素化  
により元々の NSAID の A $\beta$  42 抑制作用が弱ま  
ってしまったと解釈した。A $\beta$  産生修飾化合  
物は期待されている治療法であり、NSAID 誘  
導体を研究していく必要性は今後とも重要  
である。

地域高齢者 150 名の血中高感度 CRP の値と認  
知機能（ADAS-cog, MMSE）の推移には有意な  
関係を今のところ認めていない。1-2 年とい  
う限られたフォロー期間では差がつきにく  
かった可能性もある。今後も長期フォローを  
続けられる体制を確立した。

マウスモデルを用いたアルツハイマー病新  
規関連分子の探索では、現在のところ炎症に  
關連する有力な候補分子は得られていない。  
しかしながら A $\beta$  蓄積量を大きく変化させる  
有力な新規分子の同定に成功し、ヒト検体  
（末梢リンパ球 RNA 解析、剖検脳 RNA 解析）  
においても再現性が確認されつつある。アル  
ツハイマー病研究として重要な発見である  
だけでなく、他の多くの多因子疾患の研究方  
法としても注目に値すると考えている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 20 件）

##### ① 森原剛史 「認知症の遺伝学」

Psychiatry Today 2011 年 第 27 号 13-15  
ページ（査読無し）

② Kimura R, Morihara T, Kudo T, Kamino  
K, Takeda M.

Association between CAG repeat length in  
the PPP2R2B gene and Alzheimer disease in  
the Japanese population.

**Neurosci Lett.** 2011 Jan 10;487(3):354-7.

Epub 2010 Oct 26（査読有り）

③ Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga

H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y,  
Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D,  
Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki  
T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R,  
Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T,  
Kudo T, Morihara T, Takeda M.

KIBRA Genetic Polymorphism Influences  
Episodic Memory in Alzheimer's Disease,  
but Does Not Show Association with Disease  
in a Japanese Cohort.

**Dement Geriatr Cogn Disord.** 2010 Sep  
25;30(4):302-308.（査読有り）

④ 森原剛史 林紀行 横小路美貴子 武  
田雅俊 「アルツハイマー病と遺伝要因」  
老年精神医学雑誌 2010 年 第 21 卷 第  
11 号 1264-1269 ページ（査読無し）

⑤ Yanagida K, Okochi M, Tagami S, Nakayama  
T, Kodama TS, Nishitomi K, Jiang J, Mori  
K, Tatsumi S, Arai T, Ikeuchi T, Kasuga K,  
Tokuda T, Kondo M, Ikeda M, Deguchi K,  
Kazui H, Tanaka T, Morihara T, Hashimoto  
R, Kudo T, Steiner H, Haass C, Tsuchiya K,  
Akiyama H, Kuwano R, Takeda M.

The 28-amino acid form of an APLP1-derived  
Abeta-like peptide is a surrogate marker  
for Abeta42 production in the central  
nervous system.

**EMBO Mol Med.** 2009 Jul;1(4):223-35.（査  
読有り）

⑥ Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Akatsu  
H, Kudo T, Kamino K, Takeda M SORL1 is  
genetically associated with Alzheimer  
disease in a Japanese population.

**Neurosci Lett.** 2009 Sep 18;461(2):177-80.

Epub 2009 Jun 17.（査読有り）

⑦Kamagata E, Kudo T, Kimura R, Tanimukai H, Morihara T, Sadik MG, Kamino K, Takeda M.

Decrease of dynamin 2 levels in late-onset Alzheimer's disease alters Abeta metabolism.

**Biochem Biophys Res Commun.** 2009 Feb 13;379(3):691-5. (査読有り)

⑧Sadik G, Tanaka T, Kato K, Yamamori H, Nessa BN, Morihara T, Takeda M.

Phosphorylation of tau at Ser214 mediates its interaction with 14-3-3 protein: implications for the mechanism of tau aggregation.

**J Neurochem.** 2009 Jan;108(1):33-43 (査読有り)

⑨森原剛史 武田雅俊

「初老期発症と高齢発症アルツハイマー病の異同：分子生物学の立場から」

Cognition and Dementia 2009年 第8巻 第2号 134-137ページ (査読無し)

⑩森原剛史

「APP Tgマウスを用いたアルツハイマー病治療戦略にかかわる研究」

神経化学 2009年 48巻 第1号 23-28ページ (査読無し)

⑪森原剛史 武田雅俊 「Alzheimer病の遺伝子研究 これまでの成果とこれからの課題」

医学の歩み 2009年 第229巻 第3号 205-210ページ (査読無し)

⑫森原剛史

「心理社会的問題と神経心理学的研究」

Psychiatry Today

Medical Front International Limited 2009年 第21号 28-29ページ (査読無し)

⑬ 森原剛史 林紀行 横小路美貴子 数井裕光 紙野晃人 武田雅俊 「アルツハイマー病の遺伝子研究」

臨床精神医学 2009年 第38巻 第8号 1007-1014ページ (査読無し)

⑭Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, Rock CL, Pruitt MA, Yang F, Hudspeth B, Hu S, Faull KF, Teter B, Cole GM, Frautschy SA.

Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease.

**J Pharmacol Exp Ther.** 2008 Jul;326(1):196-208. (査読有り)

⑮Takeda M, Morihara T, Okochi M, Sadik G, Tanaka T

Mild cognitive impairment and subjective cognitive impairment.

**Psychogeriatrics** 2008 Dec;8(4):155-60 (査読有り)

⑯Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, Rock CL, Pruitt MA, Yang F, Hudspeth B, Hu S, Faull KF, Teter B, Cole GM, Frautschy SA.

Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease.

**J Pharmacol Exp Ther.** 2008 Jul;326(1):196-208. (査読有り)

⑰Tagami S, Okochi M, Fukumori A, Jiang J, Yanagida K, Nakayama T, Morihara T, Tanaka

T, Kudo T, Takeda M.  
Processes of beta-amyloid and  
intracellular cytoplasmic domain  
generation by  
presenilin/gamma-secretase.

**Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):160-2** (査  
読有り)

⑱ Aidaraliev NJ, Kamino K, Kimura R,  
Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, Hashimoto  
R, Tanaka T, Kudo T, Kida T, Okuda J, Uema  
T, Yamagata H, Miki T, Akatsu H, Kosaka  
K, Takeda M.

Dynamin 2 gene is a novel susceptibility  
gene for late-onset Alzheimer disease in  
non-APOE-epsilon4 carriers.

**J Hum Genet. 2008;53(4):296-302.** (査読  
有り)

[学会発表] (計10件)

①第16回日本未病システム学会 認知症の  
未病シンポジウム

「アルツハイマー病予防の可能性：抗炎症剤  
を中心に」

大阪 2009年10月31日-11月1日

森原剛史

② 2009 International Meeting of the  
International Psychogeriatric  
Association  
Symposist

“Genetic Study on Alzheimer Disease”

Rio de Janeiro, Brazil, 4-7 May 2009

Morihara T

[その他] (計1件)

Medical Tribune 2009年12月17日 vol 42  
No 51 page 36-37

日本未病システム学会 認知症予防に関する  
知見への正確な確認を 発症前からの投  
与が重要

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森原 剛史 (MORIHARA TAKASHI)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：90403196

### (2) 研究分担者

武田 雅俊 (TAKEDA MASATOSHI )  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：00179649  
工藤 喬 (KUDO TAKASHI)  
大阪大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：10273632  
田中 稔久 (TANAKA TOSHIHISA)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号：10294068

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：