

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 6月 11 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300145

研究課題名（和文） アルツハイマー病発症機構におけるレニン・アンギオテンシン系の役割の解明

研究課題名（英文） Studies on the role(s) of renin-angiotensin system in the pathogenesis of Alzheimer disease.

研究代表者

道川 誠 (MICHIKAWA MAKOTO)

国立長寿医療センター(研究所)・アルツハイマー病研究部・部長

研究者番号:40270912

研究成果の概要（和文）：我々は、アンギオテンシン変換酵素(ACE)は、アルツハイマー病の原因分子amyloid  $\beta$ 蛋白42(A $\beta$ 42)をA $\beta$ 40に変換する酵素であることを発見した。また、アンギオテンシンII受容体がアルツハイマー病病態関連分子の代謝に影響することを見いだした。本研究は、アルツハイマー病の分子病態進行におけるレニン・アンギオテンシン系の関与を明らかにするプロジェクトである。

研究成果の概要（英文）：We found that angiotensin-converting enzyme (ACE) converts A $\beta$ 42 to A $\beta$ 40 and that angiotensin II receptor mediates metabolism of Alzheimer disease-related molecules. This study was designed to clarify the involvement of renin-angiotensin system in the pathogenesis of Alzheimer disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：精神・神経疾患の病態と治療、アルツハイマー病、蛋白分解酵素、治療

## 1. 研究開始当初の背景

アンギオテンシン変換酵素(ACE)は、アルツハイマー病の原因分子amyloid  $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )を分解する酵素である。しかし、我々はACE-KoまたはACE-TgマウスとAPP-Tgマウスとの交配マウスを解析したところ、両方ともAPP-Tgマウスに比べて脳内A $\beta$ 沈着が増強することを発見した。これはACEが複数の機序でA $\beta$ 代謝に作用していることを示している。一方、疫学研究ではACE阻害剤やアンギオテンシンII受容体阻害剤(ARB)

が認知機能の増悪を予防するとの指摘があるが詳細は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究は、アルツハイマー病の分子病態進行におけるレニン・アンギオテンシン系の関与を明らかにするプロジェクトである。アンギオテンシン変換酵素(ACE)は、アルツハイマー病の原因分子amyloid  $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )を分解する酵素である。

### 3. 研究の方法

(1) ACE-Tg マウスにおけるアルツハイマー病関連分子の解析する。(2)培養細胞に AT2 アゴニスト (CGP-42112) を添加し、AR を介した経路による APP、ApoE 代謝への影響を解析する。(3) ACE-tg と APP-tg、ACE-ko と APP-tg マウスを作成し脳内 A $\beta$  沈着への影響を解析する。(4) 脳虚血負荷によるアルツハイマー病分子病態への影響を解析する。

### 4. 研究成果

ACE-Tg マウスにおけるアルツハイマー病関連分子の解析を行い、その結果 ACE-Tg マウス脳では、ACE、APP レベルの増加、IDE の増加傾向、ApoE レベルの低下が見られた。ネプリライシンレベルに変化はなかった。これらの変化をもたらす分子機構解明のために、培養細胞に AT2 アゴニスト (CGP-42112) を添加したところ、APP、ApoE レベルの低下が見られた。この実験系では、angiotensin II の添加により APP、ApoE 発現は低下したが、AT1R 拮抗薬 (CGP-48933) 処理では、大きな変化は見られなかった。以上から、ACE の増加、それに伴う angiotensin II (AngII) の増加は、AngII 受容体の 1 つである AT2 受容体を介して APP、ApoE レベル制御に作用している可能性が考えられた。マウスモデルに慢性脳虚血負荷をかけたところ、ACE 発現レベル低下が見られた。慢性脳虚血は、A $\beta$  分解作用のある ACE 発現レベルを低下させることでアルツハイマー病病理を促進している可能性が考えられる。

### 5. 主な発表論文等

(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 19 件)

- Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, Hosono T, and Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. **Mol. Neurodegener.** 2009; 4: 35.
- Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M, Doi M, Michikawa M, Takeuchi H, and Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- $\beta$  neurotoxicity

- in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. **Am. J. Pathol.** 2009; 175: 2121-2132.
- Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Yagishita N, Yamamoto Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, and Komano H. An E3 ubiquitin ligase, synoviolin is involved in the degradation of immature nicastrin, and regulates the production of amyloid  $\beta$ -protein. **FEBS J.** 2009; 276: 5832-5840.
- Zou K, Maeda T, Oba R, Komano H, and Michikawa M. A $\beta$ 42-to-A $\beta$ 40- and angiotensin-converting activities in different domain of angiotensin-converting enzyme. **J. Biol. Chem.** 2009; 284:31914-31920.
- Tesseur I, Brecht W, Corn J, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M, Weisgraber K, Huang Y, and Wyss-Coray T. Bioactive TGF- $\beta$  can associate with lipoproteins and is enriched in those containing apolipoprotein E3. **J. Neurochem.** 2009; 110(4): 1254-1262.
- Minagawa H, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, Michikawa M. Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. **J. Neurosci. Res.** 2009; 87: 2498-2508.
- Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung C-G, Komano H, Michikawa M. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. **J. Biol. Chem.** 2010; 285:38382-38388.
- Jung C-G, Horike H, Cha B-Y, Uhm K-O, Yamauchi R, Yamaguchi T, Hosono T, Iida K, Woo J-T, Michikawa M. Honokiol increases ABCA1 expression level by activating retinoid X receptor  $\beta$ . **Biol. Pharm. Bull.** 2010; 33:1105-1111.
- Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, Michikawa M. Lipoprotein lipase is a

- novel A $\beta$ -binding protein that promotes glycosaminoglycan- dependent cellular uptake of A $\beta$  in astrocytes. **J. Biol. Chem.** 286: 6393-6401, 2011.
- Nishitsuji K, Hosono T, Nakamura T, Bu G, Michikawa M. Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an in vitro blood-brain-barrier model. **J. Biol. Chem.** 286(20): 17536-17542, 2011.
- Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype. **Am. J. Geriat. Psychiat.** in press
- Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E. The dissociation of A $\beta$  from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates A $\beta$ 42 assembly. **J. Neurosci. Res.** 6: 815-821, 2011
- Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E. Extracellular and intraneuronal HMW-A $\beta$  oligomers represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. **Mol. Neurodegener.** 2011; 6: 20.
- Akatsu H, Ogawa N, Kanesaka T, Hori A, Yamamoto T, Matsukawa N, Michikawa M. Higher activity of peripheral blood angiotensin-converting enzyme is associated with later-onset of Alzheimer's disease. **J. Neurol. Sci.** 2011; 300: 67-73.
- Marutani T, Maeda T, Tanabe C, Zou K, Araki W, Kokame K, Michikawa M, Komano H. ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. **Biochim. Biophys. Acta.** 1810: 790-8, 2011.
- Hosono-Fukao T, Ohtake-Niimi S, Nishitsuji K, Hossain M, van Kuppevelt TH, Michikawa M, Uchimura K. RB4CD12 epitope expression and heparan sulfate disaccharide composition in brain vasculature. **J. Neurosci. Res.**, 89: 1840-8, 2011.
- Jung C-G, Uhm K-O, Miura Y, Hosono T, Horike H, Khanna K K, Michikawa M. Beta-amyloid increases the expression level of ATBF1 responsible for death in cultured cortical neurons. **Mol Neurodegener**, 6: 47, 2011.
- Hosono-Fukao T, Ohtake-Niimi S, Hoshino H, Akatsu H, Hossain M, Nishitsuji K, van Kuppevelt, Kimata K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Uchimura K. Heparan Sulfate Subdomains that are Degraded by Sulf Accumulate in Cerebral Amyloid  $\beta$  Plaques of Alzheimer's Disease : Evidence from Mouse Models and Patients. **Am J Pathol**, 180(5): 2056-2067, 2012.
- [学会発表] (計 20 件)
- 道川 誠  
レニンアンギオテンシン系とアルツハイマー病 慈恵医大神経疾患研究会 2010年2月18日、東京
- 道川 誠  
脳内脂質代謝変動とアルツハイマー病分子病態  
第5回関西・中部認知症学会  
2011年2月19日、名古屋
- 道川 誠  
Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease  
客員教授授与講演、中国瀋陽医学院・何氏視覚科学学院  
2010年9月27日、瀋陽、中国
- 道川 誠  
アポリポ蛋白 E とアルツハイマー病  
教育講演：第18回中部老年期認知症研究会 2010年10月30日、名古屋
- Michikawa M.  
Apolipoprotein E and Alzheimer's disease Hallym University, The 12th Ilsong International Symposium, Hallym-Nagoya Academic Joint Meeting 2010年6月24日、Hallym University, Gyeonggi-do, Korea
- 道川 誠  
脳内脂質代謝の生理学的ならびに病理学的意義について 日本膜学会シンポジウム「脂質低下療法時代の生体膜研究」東京理科大学森戸記念館, 2009年5月22日、東京.
- 道川 誠

The cholesterol paradox in the pathogenesis of Alzheimer's disease. 第51回 日本脂質生化学会, シンポジウム, 2009年7月30日, 名古屋.

道川 誠

レニンアンギオテンシン系とアミロイドペーテ蛋白代謝 第28回日本認知症学会 シンポジウム「生活習慣病対策から認知症予防を考える ー高血圧治療と認知症」 東北大学百周年記念会館, 2009年11月21日, 仙台

道川 誠

アルツハイマー病とスタチン脳を護るー認知症を防ぐー興和創薬・名古屋医師会共催シンポジウム 2010年6月17日, 名古屋

道川 誠

炎症とアルツハイマー病 日本歯周病学会シンポジウム 2010年9月19日, 高松

Minagawa K, Gong J-S, Akatsu H.

Jung C-G, Watanabe A, Nishitsuji K, Hosono T, Lund-Katz S, Phillips M C, Komano H, Saito H, and Michikawa M

Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent HDL generation and impairment of ApoE3-mediated HDL generation by homocysteine.

International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

Zou K, Maeda T, Oba R, Michikawa M, Komano H.

Ab42-toAb40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme.

International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

Akatsu H, Matsuyama Z, Matsukawa N, Hori A, Yamamoto T, Michikawa M.

Low activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) is a risk factor for onset of Alzheimer's disease. International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M.

A $\beta$  enhances the ATBF1 expression responsible for the neuronal cell death. International conference on Alzheimer's disease (ICAD), July 12-16, 2009, Vienna, Austria.

Jung CG, Kawaguchi M, Miura Y, Akatsu H, Hosono T, Uhm KO, Michikawa M.

The role of ATBF1 in Alzheimer's disease. International Society for Neurochemistry (ISN)/ Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), August 24, 2009, Busan, Korea.

Michikawa M, Nakamura T,

Watanabe A, Hosono T, Fujino T. Apolipoprotein E (1-272)

fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. International Society for Neurochemistry (ISN)/ Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN), August 24, 2009, Busan, Korea.

Kazuchika N, Hosono T, Nakamura T, and Michikawa M.

Effect of apolipoprotein E isoform on formation and maintenance of blood-brain-barrier function. June 7, 2010, Washington University, St. Louis, USA

Uhm KO, Horike H, Miura Y, Akatsu H, Michikawa M, Jung CG.

ATBF1 interacts with amyloid precursor protein and enhances amyloid  $\beta$ -protein production.

The First International Conference on Neural Cell Culture (ICNCC 2010), June 25, 2010, Seoul, Korea

Zou K, Liu S, Liu J, Tanabe C, Maeda T, Michikawa M, Komano H.

Potent inhibition of ACE leads to Alzheimer-like pathology in APP transgenic mouse brain.

International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July

11, 2010, Honolulu, Hawaii  
Uhm KO, Horike H, Michikawa M,  
Jung CG ATBF1 interacts with  
amyloid precursor protein and  
enhances amyloid b production.  
International Conference on  
Alzheimer's Disease (ICAD), July  
11, 2010, Honolulu, Hawaii

(3)連携研究者  
なし

〔図書〕(計 1 件)

道川 誠

第 4 章：コレステロール代謝とアルツハイマー病 脳内老化制御とバイオマーカー：基盤研究と食品素材 大澤俊彦、丸山和佳子編 (株)シーエムシー出版、東京、pp129-136, 2009.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：アルツハイマー病の予防及び治療薬並びにアルツハイマー病の予防及び治療薬のスクリーニング方法

発明者：道川 誠、西辻和親

権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

種類：

番号：特願 2009-289487

出願年月日：平成 21 年 12 月 21 日

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：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

道川 誠

国立長寿医療センター (研究所)・

アルツハイマー病研究部・部長

研究者番号：4 0 2 7 0 9 1 2

### (2)研究分担者

なし