

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06794

研究課題名（和文）KATPチャンネルを標的としたアルツハイマー病周辺症状の病態発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the behavioral and psychological symptoms of dementia target for KATP channels

研究代表者

森口 茂樹（Moriguchi, Shigeki）

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：70374949

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：本プロジェクトでは、アルツハイマー病（AD）周辺症状を標的とした新規MOA（mode of action）による治療法確立に向けたAD病態発症機序の解明を実施した。本プロジェクトでは、AD周辺症状の病態発症機序の解明を目指し、ADモデルマウス（APP-KIマウス）ならびにKATP（Kir6.1/Kir6.2）チャンネル欠損マウスを用いて、1) APP-KIマウスにおける攻撃性症状の亢進、2) Kir6.1/Kir6.2チャンネル欠損マウスにおける攻撃性症状の亢進、3) Kir6.1チャンネル欠損マウスにおけるうつ症状の亢進、の各課題に関するAD病態発症機序について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AD新規治療戦略の構築のためには、1) AD病態発症機序の解明、2) 新規MOAによる治療法の確立、の両面からのアプローチが必要である。一方、本プロジェクトの目的は「AD脳糖尿病仮説」の実証を目指したKATP（Kir6.1/Kir6.2）チャンネルを標的としたAD周辺症状に関する病態発症機序の解明であり、本プロジェクトにより新規MOAによるAD治療法の確立を目指す。本研究で実施するAPP-KIマウスならびにKATPチャンネル欠損マウスの「AD脳糖尿病仮説」を標的とした行動表現型解析（AD周辺症状の病態発症機序の解明）は学術的独自性と創造性が極めて高い研究課題である。

研究成果の概要（英文）：In this project, we elucidated the mechanism of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in order to establish a novel MoA (mode of action) treatment that targets for BPSD of Alzheimer's disease (AD). In this project, we aim to elucidate the pathological mechanisms of BPSD used by both AD model mice (APP-KI mice) and KATP (Kir6.1/Kir6.2) channel-deficient mice. 1) increased aggressive behaviors in APP-KI mice; 2) increased aggressive behaviors in Kir6.1/Kir6.2 channel-deficient mice, and 3) increased depressive-like behaviors in Kir6.1 channel-deficient mice.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

国際アルツハイマー病協会 (ADI) は、世界の AD の有病者数は 4,680 万人に上り、今後 20 年間で 2 倍に増加することを予測している。2015 年度の認知症の医療費は世界の統計で 82 兆円 (8,180 億ドル) で、今年度は 100 兆円 (1 億ドル) を突破すると予想されている。これまでの AD 患者の脳病態解析より、「Amyloid-β」や「Tau 蛋白」を標的として多くの製薬企業が創薬に取り組んでいるが、これらの標的に関しては 1000 化合物以上が臨床試験 (Phase I) に挑戦しているが、現時点での成功率は 0% である。このような現状より、多くの製薬企業は AD 創薬より撤退し、AD 創薬は頭打ちになりつつある。

最近の研究により、AD 患者の脳ではインスリンシグナルの機能異常が報告され、「AD 脳糖尿病仮説」が新規仮説として注目されている。これまで糖尿病は AD のリスクファクターとして考えられてきたが、Hokama らは AD 患者の死後脳においてインスリンシグナルの機能異常を同定し (Hokama M et al., Cereb. Cortex, 2014) 脳内グルコースによる糖代謝異常が AD の神経変性疾

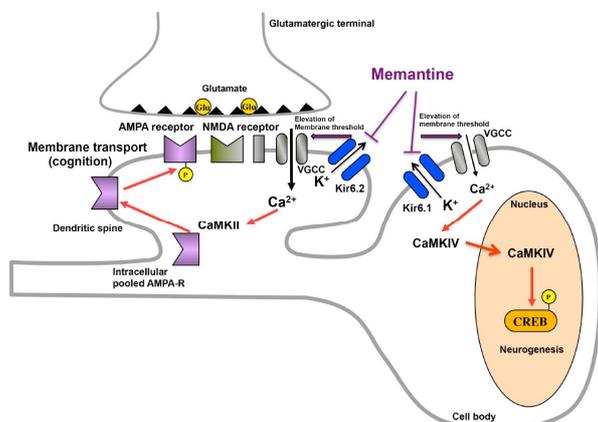


図1 K<sub>ATP</sub> (Kir6.1/Kir6.2) チャンネルを介した memantine の認知・精神機能改善効果の病態発症機序

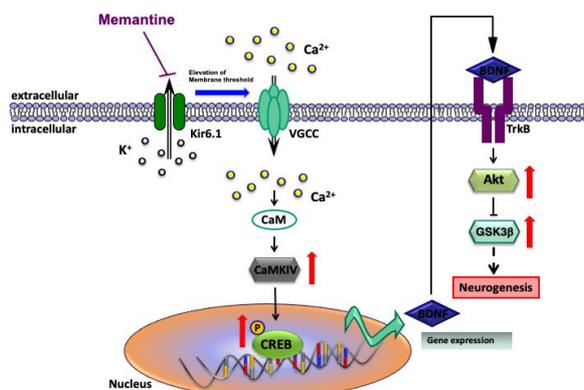


図2 Kir6.1 チャンネルを介した memantine のうつ症状改善効果の病態発症機序

患に関与する可能性が示唆された。一方、申請者は、AD 既存薬である memantine の新規作用機序として「K<sub>ATP</sub> チャンネル抑制作用」を見出し、新規 MOA による認知機能改善メカニズムについて AD モデルマウスを用いて証明した (Moriguchi S et al., Mol. Psychiatry 2018) (図 3-4)。K<sub>ATP</sub> チャンネル抑制作用は、糖尿病治療薬である SU 剤 (tolbutamide 等) の作用部位 (膵臓におけるインスリン分泌機構) と一致しており、申請者の「K<sub>ATP</sub> チャンネル抑制作用」に関する研究は「AD 脳糖尿病仮説」を科学的に実証した世界初の研究成果である。さらに、申請者の最近の研究成果として、1) memantine による神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出 (OBX) マウスにおける Kir6.1 チャンネル賦活化作用を介したうつ症状の改善効果 (Moriguchi S et al., Neuroscience 2020) 2) Kir6.1 チャンネル欠損マウスにおける不安症状の亢進に関する病態発症機序の解明 (Inagaki R and Moriguchi S et al., Mol. Neurobiol. 2020) に関する AD 周辺症状の病態発症機序について証明した。

申請者は、AD 周辺症状の病態発症機序の一つとして「K<sub>ATP</sub> チャンネル機能低下」を推察してお

り、本プロジェクトにおいて、より詳細な AD 周辺症状の病態発症機序について明らかとするため、AD モデルマウス (APP-KI マウス) ならびに  $K_{ATP}$  (Kir6.1/Kir6.2) チャンネル欠損マウスを用いて、1) APP-KI マウスにおける攻撃性症状の亢進、2) Kir6.1/Kir6.2 チャンネル欠損マウスにおける攻撃性症状の亢進、3) Kir6.1 チャンネル欠損マウスにおけるうつ症状の亢進、の各課題を克服し、AD 新規治療戦略の構築を目指す。

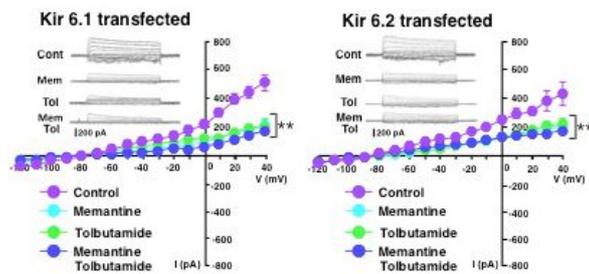


図3 memantine による  $K_{ATP}$  (Kir6.1/Kir6.2) チャンネルを介した  $K^+$ 電流の抑制効果 (電気生理学的手法)

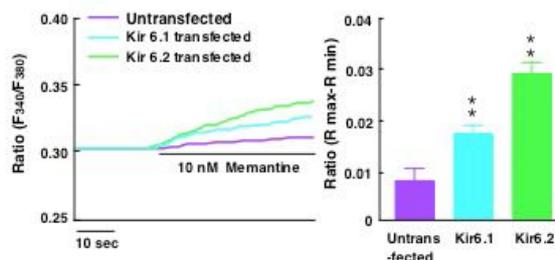


図4 memantine による Kir6.2 チャンネルを介した細胞内カルシウム濃度上昇 (カルシウムイメージング法)

## 2. 研究の目的

「AD 新規治療戦略の構築」のためには、1) AD 病態発症機序の解明、2) 新規 MOA による治療法の確立、の両面からのアプローチが必要であり、申請者は「AD 脳糖尿病仮説」に関する新規治療法の確立のため、現在、申請者が見出した「特許」を基盤とした開発化合物に関する GLP 基準に基づく非臨床試験を英国 (Covance, Inc) にて実施している。一方、本プロジェクトの目的は「AD 脳糖尿病仮説」の実証を目指した  $K_{ATP}$  (Kir6.1/Kir6.2) チャンネルを標的とした AD 周辺症状に関する病態発症機序の解明であり、本プロジェクトならびに申請者の展開している非臨床試験の両面からのアプローチにより新規 MOA による AD 治療法の確立を目指す。

申請者は、これまでの基盤研究により、AD モデルマウス (APP23 マウスおよび APP-KI マウス) の海馬および大脳皮質の脳定量解析により、Kir6.1/Kir6.2 チャンネルのタンパク発現量ならびに mRNA 発現量が有意に低下していること (Moriguchi et al., Mol. Psychiatry 2018)、さらに、荒井啓行教授 (東北大学加齢医学研究所) との共同研究により、ヒト AD 剖検脳 (大脳皮質) において Kir6.1/Kir6.2 チャンネルのタンパク発現量および mRNA 発現量が有意に低下していること同定した。これらの結果は、 $K_{ATP}$  チャンネルの機能低下が AD 中核・周辺症状の原因に寄与する可能性を示唆するものであり、「AD 脳糖尿病仮説」を実証する研究成果である。従って、本研究で実施する APP-KI マウスならびに  $K_{ATP}$  チャンネル欠損マウスの「AD 脳糖尿病仮説」を標的とした行動表現型解析 (AD 周辺症状の病態発症機序の解明) は学術的独自性と創造性が極めて高い研究課題である。発症後期に出現する AD 周辺症状は、AD 患者の行動異常 (うつ症状・不安症状・攻撃性症状の亢進) による介護の側面からも問題視されている。AD 治療薬の創薬は極めて厳しい状況ではあるが、AD 患者の QOL の改善ならびにご家族の介護の軽減のためにも早急な新規 MOA を有する開発化合物の同定が不可欠であることから、申請者はアカデミア創薬の実現に向け、本プロジェクトによる「AD 新規治療戦略の構築」を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、APP-KI マウスならびに  $K_{ATP}$  チャネル欠損マウスの行動表現型（攻撃性症状・うつ症状の亢進）に関する病態発症機序について明らかにし、AD 周辺症状における  $K_{ATP}$  チャネルの病態生理学的役割について下記の3つの課題により明らかにする。

#### **課題1：APP-KI マウスにおける攻撃性症状の亢進の病態発症機序の解明（R3-4年度）**

申請者は、APP-KI マウスにおいて攻撃性症状の亢進が惹起されていることを見出しており、課題1では内側前頭前皮質（攻撃性症状の標的部位）における病態発症機序について明らかにする。

#### **課題2：Kir6.1/Kir6.2 欠損マウスにおける攻撃性症状の亢進の病態発症機序の解明（R4-5年度）**

課題2では、課題1にて検証した APP-KI マウスの攻撃性症状の亢進に関する詳細な細胞内機序としての「 $K_{ATP}$  チャネル機能低下（発現量の低下）」との相関性について検証する目的で、Kir6.1/Kir6.2 欠損マウスにおける攻撃性症状の亢進の病態発症機序について検証する。

#### **課題3：Kir6.1 欠損マウスにおけるうつ症状の病態発症機序の解明（R3-5年度）**

申請者は、Kir6.1 欠損マウスにおいてうつ症状の亢進が引き起こされていることを見出しており、本研究では海馬歯状回（DG）（うつ症状の標的部位）における病態発症機序について明らかにする。

### 4. 研究成果

本プロジェクトでは、アルツハイマー病（AD）周辺症状を標的とした新規 MOA（mode of action）による治療法確立に向けた AD 病態発症機序の解明を実施した。本プロジェクトでの研究成果は下記の通りである。

#### **課題1：APP-KI マウスにおける攻撃性症状の亢進の病態発症機序の解明（R3-4年度）**

APP-KI マウスにおける攻撃性症状の亢進を確認し、内側前頭前皮質におけるモノアミンに関してマイクロダイアリシス法ならびに免疫プロット法を用いて確認したところ、セロトニン神経系の亢進が惹起されていることを確認した。本プロジェクトでは、AD における攻撃性症状（BPSD）の原因として、内側前頭前皮質におけるセロトニン神経系の亢進が関与している可能性を示唆された。

#### **課題2：Kir6.1/Kir6.2 欠損マウスにおける攻撃性症状の亢進の病態発症機序の解明（R4-5年度）**

Kir6.1/Kir6.2 欠損マウスを用いて攻撃性症状について確認をしたところ、Kir6.2 欠損マウスにおいて攻撃性症状の亢進を確認した。内側前頭前皮質におけるモノアミンに関してマイクロダイアリシス法ならびに免疫プロット法を用いて確認したところ、セロトニン神経系の亢進が惹起されていることを確認した。本プロジェクトでは、AD における攻撃性症状（BPSD）の原因として、Kir6.2 チャネルが関与している可能性について示唆された。

#### **課題3：Kir6.1 欠損マウスにおけるうつ症状の病態発症機序の解明（R3-5年度）**

Kir6.1/Kir6.2 欠損マウスを用いてうつ症状について確認し、Kir6.1 欠損マウスではうつ症状の亢進が惹起されていることを確認した。また、Kir6.1 欠損マウスでは海馬歯状回の神経新生 (Adult Neurogenesis) の低下が惹起されていることを確認し、うつ症状の亢進の原因として、海馬歯状回の神経新生の低下が関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Shigeki Moriguchi, Ryo Inagaki, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Kohji Fukunaga.	4. 巻 59
2. 論文標題 Propolis promotes memantine-dependent rescue of cognitive deficits in APP-KI mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 4630-4646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12035-022-02876-6.	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 Shigeki Moriguchi, Ryo Inagaki, Kohji Fukunaga.	4. 巻 117
2. 論文標題 Memantine improves cognitive deficits via KATP channel inhibition in olfactory bulbectomized mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Cell Neurosci	6. 最初と最後の頁 103680
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mcn.2021.103680.	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 Ryo Inagaki, Tohru Yamakuni, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Shigeki Moriguchi	4. 巻 139
2. 論文標題 Preventive effect of propolis on cognitive decline in Alzheimer's disease model mice.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 20-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neurobiolaging.2024.03.002.	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14件（うち招待講演 5件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森口茂樹、稲垣良、福永浩司
2. 発表標題 プロポリスによる認知症既存薬との併用効果
3. 学会等名 第73回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲垣良、福永浩司、森口茂樹
2. 発表標題 恐怖記憶形成におけるKATPチャネルのメカニズム解明
3. 学会等名 第73回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森口茂樹
2. 発表標題 疾患モデルマウスのシナプス機能回復と認知症治療への応用
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲垣良、山國徹、森口茂樹
2. 発表標題 プロボリスによる細胞内カルシウムシグナル賦活化を介した認知機能改善効果
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森口茂樹
2. 発表標題 カルシウムシグナルを介した認知・精神機能調節
3. 学会等名 第64回日本神経化学会大会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣良、福永浩司、森口茂樹
2. 発表標題 ATP感受性カリウムチャネル Kir6.1の扁桃体依存性恐怖記憶の形成における役割
3. 学会等名 第64回日本神経化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森口茂樹
2. 発表標題 難治性うつ病の病態発症機序の解明
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 稲垣良、喜多紗斗美、丹羽望、岩本隆宏、森口茂樹
2. 発表標題 Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 交換輸送体3（NCX3）ヘテロ型欠損マウスにおける認知機能障害及び多動性行動に関する研究
3. 学会等名 第66回日本神経化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森口茂樹
2. 発表標題 カルシウムシグナル賦活化を介した認知機能改善機序
3. 学会等名 第66回日本神経化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丹羽望、稲垣良、喜多紗斗美、岩本隆宏、福永浩司、森口茂樹
2. 発表標題 Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 交換輸送体3 (NCX3) 欠損マウスにおける多動性/認知機能障害に関する細胞内機序の解明
3. 学会等名 第74回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣良、森口茂樹
2. 発表標題 7型ニコチン性アセチルコリン受容体賦活化によるSAMP10マウスのうつ様症状改善効果
3. 学会等名 第74回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣良、森口茂樹
2. 発表標題 アルツハイマー病モデル動物の記憶障害に対するプロポリスとメマンチンの併用効果
3. 学会等名 ミツパチサミット2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣良、喜多紗斗美、丹羽望、岩本隆宏、福永浩司、森口茂樹
2. 発表標題 Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 交換輸送体3 (NCX3) ヘテロ型欠損マウスにおける多動性および社会性障害に関する研究
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森口茂樹
2. 発表標題 老化に伴う認知・精神機能障害とカルシウムシグナル
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 認知機能改善剤	発明者 森口茂樹、岩淵好治	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-42122	出願年 2021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

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