

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591231

研究課題名(和文) タウのリン酸化におけるプレセニリンの役割と脳脊髄液における分子機能の解析

研究課題名(英文) Analysis of molecular functions of presenilin in CSF phosphorylation of tau

研究代表者

池田 将樹 (IKEDA, MASAKI)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50222899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：常染色体優性遺伝形式の6つの日本人家系から6つのPS1変異(T99A, H131R, H163R, M233L, L219R, V272A)を同定し、CSFのptau(199, 181)の軽度増加、A_β1-42およびA_β1-40、A_β1-38低下を見出した(Ikeda M et al. Amyloid 2013)。発症後のCSF A_β1-42は横ばいを示すのに対し、CSF A_β1-40とA_β1-38は漸減した。この結果は、 γ -セクレターゼ活性の作用部位がPS1ADと孤発性ADで異なること、PS1ADにおけるCSF A_β 蛋白の経時的代謝プロセスが変化を示す重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：We confirmed 6 AD different PS1 mutations (T99A, H131R, H163R, M233L, L219R, V272A) in 6 independent Japanese FAD families. They showed slight elevation of CSF ptau (199, 181), reduction of Ab₁₋₄₂, Ab₁₋₄₀ and Ab₁₋₃₈. While CSF Ab₁₋₄₂ remained same level, CSF Ab₁₋₄₀ and Ab₁₋₃₈ gradually decreased. This may suggest active sites of gamma-secretase are different between sporadic AD and PS1 mutant AD patients, and Ab processing might be changing in aging of PS1 mutant AD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：プレセニリン タウ 脳脊髄液 アルツハイマー病 遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

AD はアミロイド蓄積がみられ、後に神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFT) が出現する病理学的経過をとり、患者の認知症の重症度は NFT、神経細胞死と相関すると考えられている。早期発症型家族性アルツハイマー病 (FAD) の原因遺伝子として発見されたプレセニリン (PS1/PS2: Sherrington R, [Ikeda M](#), St.George-Hyslop PH. Nature 1995; Rogaev EI, [Ikeda M](#), St.George-Hyslop PH. Nature 1995) は老人斑の主要成分である A β 42 の産生において重要な役割を示す γ -セクレターゼの主要な構成分子である (Takasugi N, Iwatsubo T. Nature 2003)。我々の作製した PS1 欠損マウスは PS1 が細胞発生・器官形成に必要な Notch-1 シグナリングに重要であることを示した (Donoviel DB, [Ikeda M](#), St.George-Hyslop PH. Genes & Development 1999. Rozmahel R, [Ikeda M](#), St.George-Hyslop PH. Neurobiol Aging 2002)。パーキンソニズムを伴う家族性前頭側頭型認知症 (FTDP-17) の原因遺伝子がタウであり、剖検脳の分析から高度にリン酸化されたタウ (ptau) の蓄積と NFT が確認された。AD の発症年齢が早期であるほど ptau の量が増加し認知症も重症化する (Thaker U, Iwatsubo T, Mann DM. Neuropathol Appl Neurobiol 2003)。我々は PS1 変異 (A260V) 患者脳において老人斑・アミロイドアンギオパチー、NFT に加えて Pick 小体の出現を発表した ([Ikeda M](#), Bird TD, St George-Hyslop PH. Ann Neurol 1996, Aoki M, [Ikeda M](#). Neurology 1997)。

2. 研究の目的

AD (アルツハイマー病) の診断において脳脊髄液 (CSF) のリン酸化タウ (ptau)、A β 1-42 の測定は有用であるが、AD 発病後、経時的に CSF の ptau や A β を測定し、脳萎縮・認知機能障害を検討した報告は無い。AD 患者の認知機能、脳萎縮を経時的に評価し CSF 成分

との関連を検討するため、変異 PS1 (プレセニリン 1) AD 症例 (PS1AD)、孤発型 AD の CSF の ptau181、総タウ、A β 1-40、A β 1-42 を測定し、脳萎縮、認知機能障害の進展との関連性を解明する。

3. 研究の方法

AD 発病後に経時的に CSF の ptau181、A β 1-40、A β 1-42 を継続的に測定し、脳萎縮・認知機能障害との関連性を検討するため、我々は早期発症型変異 PS1・AD の 5 変異 6 症例 (M233L, H163R, A272V, L219R, H131R)、孤発型早期発症型 AD の 20 症例、孤発性晩期発症型の AD20 症例の CSF を ELISA 法にて、リン酸化タウ (ptau181)、総タウ、A β 1-40、A β 1-42 を測定する。発症後の A β 1-40/A β 1-42、ptau181 の変動を分析し、脳萎縮 (海馬、側頭葉内側部)、認知機能障害の進展との関連性を解析する。

4. 研究成果

常染色体優性遺伝形式をとる独立した日本人家系患者から PS1 遺伝子 6 変異 7 症例 (T99A, H131R, H163R, M233L, L219R, V272A) の PS1 変異 AD を同定し、CSF の ptau (199, 181) の軽度増加、A β 1-42 および A β 1-40、A β 1-38 低下を見出し報告した ([Ikeda M](#) et al. Amyloid 2013 (Impact Factor 4.436))。発症後の CSF A β 1-42 は横ばいを示すのに対し、CSF A β 1-40 と A β 1-38 は漸減することが観察された ([Ikeda M](#) et al. Amyloid 2013)。この結果は、 γ -セクレターゼの作用部位での活性が PS1AD と孤発性 AD で異なることと、PS1AD における CSF・A β 蛋白の経時的代謝プロセスが変化を示す重要な知見である。また若年性発症の CAA (cerebral amyloid angiopathy) 関連脳症の症例に関する画像変化と脳症悪化に関連して CSF の A β 1-42 および A β 1-40 の低下を明らかにした ([Ikeda M](#) et al. Amyloid 2012)。本症例は ApoE 遺伝子 ϵ 4 ホモ接合体であり、経過中に行われた脳生検では、大脳皮質に多数

の老人斑と脳血管アミロイドを認め、A β 蓄積と脳症との関係を裏付けた。これとは別に、臨床的にADと診断され、CSF ptau-181 低下/A β 1-42 増加を認め、脳内出血の発症後に¹¹C PiB-PETにてPiB集積を確認したADの3症例を観察している。2症例はPiB集積が強い部位での脳出血がみられ、1症例はPiBの集積がそれほど強くない部位で観察され症例間の差異が認められた。最近、我々は若年発症で顕著な前頭葉症候(アパシー、無言、行動減少)、記憶障害、眼振、パーキンソニズムを呈し、MRIにて著明な前頭葉・側頭葉萎縮を示すFTDPの1家系の症例においてタウ遺伝子P301L変異を確認した(本邦で4番目の報告例。Ikeda M et al. preparation)。すでに我々はP301L変異4Rtau・cDNAを用いたトランスジェニックマウスを作製し、認知行動障害、タウオパチー、神経細胞死を再現する動物疾患モデルを検討した(Murakami T, Ikeda M, Shoji M. Am J Path 2006, Sasaki A, Ikeda M, Shoji M. Brain Res 2008)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計13件)

①Miyashita A, Shoji M, Ikeda M, (12番目46名省略). Lack of genetic association between *TREM2* and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. Journal of Alzheimer's Disease. 査読有, 2014 Apr 24. [Epub ahead of print] doi:10.3233/JAD-140225

②Makioka K, Yamazaki T, Takatama M, Ikeda M, Okamoto K. Immunolocalization of Smurf1 in Hirano bodies. J Neurol Sci. 査読有, 336,2014,24-8, doi:10.1016/j.jns.

③Ikeda M, Fujita Y, Makioka K, Yamazaki T, Yamaguchi H (1番目18名省略). CSF phosphorylated tau and A β (1-38/1-40/1-42) in Alzheimer's disease with novel PS1 mutations.

Amyloid. 査読有, 20:107-12, 2013, doi:10.3109/13506129.

④Nakamura R et al (27名省略), 29 Collaborators authors (Ikeda M 7番目28名省略). Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 査読有, 2013,84, 2013,1365-71. doi:10.1136/jnnp-2013-306020.

⑤Furuta N, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Okamoto K (4番目2名省略). Reduced expression of BTBD10 in anterior horn cells with Golgi fragmentation and pTDP-43-positive inclusions in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology. 査読有, 33,2013,397-404, doi: 10.1111/neup.12010.

⑥Miyashita A, Shoji M, Ikeda M, Alzheimer Disease Genetics Consortium (12番目54名省略). SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. PLoS One. 査読有, 8:e58618, 2013, doi:10.1371/journal.pone.0058618.

⑦Ikeda M, Makioka K, Okamoto K (1番目6名省略). Cerebral encephalopathy with amyloid angiopathy and numerous plaques in low levels of CSF A β 1-40/A β 1-42. Amyloid. 査読有, 19, 2012, 186-90, doi: 10.3109/13506129.

⑧Furuta N, Ikeda M, Fujita Y, Okamoto K (2番目2名省略). A novel GJA1 mutation in oculodentodigital dysplasia with progressive spastic paraplegia and sensory deficits. Intern Med. 査読有, 51, 2012, 93-8, doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0195.

⑨Makioka K, Yamazaki T, Okamoto K (4番目2名省略) Activation and alteration of lysosomes in multiple system atrophy. Neuroreport. 査読有, 23,2012,270-6, doi10.1097/WNR.0b013e3283503e4f

⑩古田夏海, 池田将樹, 藤田行雄, 岡本幸市 (3番目1名省略). 原発性マクログロブリン血

症に続発し、レナリドマイドで治療した
POEMS症候群の46歳男性. 臨床神経学 査読
有, 52,2012, 186-9,

doi.org/10.5692/clinicalneuro.

⑪古田夏海, 池田将樹, 岡本幸市 (3番目3
名省略). SIADHで発症し, 頸髄に短い非連続
性の偏在性病変を認めたNMO spectrum
disordersの高齢男性症例. Kitakanto Med J査読
有, 62,2012,311-4.

⑫Yamaguchi H, Ikeda M, Yamazaki
T, Okamoto K (6番目8名省略). Yamaguchi
fox-pigeon imitation test (YFPIT) for dementia in
clinical practice. Psychogeriatrics査読有,
11,2011,221-6.doi:10.1111/j.1479-8301.2011.0037
3.x.

⑬Fujita Y, Ikeda M, Okamoto K (2番目3名省
略). Different clinical and neuropathologic
phenotypes of familial ALS with A315E
TARDBP mutation. Neurology.査読有, 77: 2011,
1427-31. doi:10.1212/WNL.0b013e318232ab87.

⑭Fujita Y, Ikeda M, Okamoto K (4番目3名省
略). Numerous FUS-positive inclusions in an
elderly woman with motor neuron disease.
Neuropathology. 査読有, 31, 2011, 170-6. doi:
10.1111/neup.12010.

[学会発表] (計14件)

国際学会

①Ikeda M, Tashiro Y, Tsuda K, Takai E, Kurose
S, Fugami N, Amari M, Harigaya Y, Yamazaki T,
Yamaguchi H, Takatama M, Okamoto K, Higuchi
T, Tsushima Y, Ikeda Y. Analysis of cognition,
CSF and neuroimaging in cases of progressive
aphasia. AAIC2013平成25年7月17日(米国、
ボストン)

②Ikeda M, Hirayanagi K, Arai M, Kakuda
S, Makioka K, Furuta N, Kasahara H, Fujita Y,
Amari M, Takatama M, Nakazato Y, Okamoto K.
Cerebral encephalopathy with cerebral amyloid
angiopathy and numerous amyloid plaques

presenting aberrant low levels of CSF
A β 1-40/1-42. AAIC2012平成24年7月15日
(カナダ、バンクーバー)

③Ikeda M, Yonemura K, Kakuda S, Fujita Y,
Hashimoto Y, Tashiro Y, Ishiguro K, Amari M,
Takatama M, Harigaya Y, Okamoto K. New
evidence of temporal kinetics of CSF
A β 1-38/1-40/1-42 and phosphorylated tau in
seven FAD cases with novel PSEN1
mutations. AAIC2011平成23年7月20日(フ
ランス、パリ)

④ Ikeda M, Amari M, Watanabe M,
Shimazaki H, Takatama M, Takiyama Y,
Harigaya Y, Okamoto K. Diffuse reduction of
cerebral blood flow, cognitive impairment and
depressive mood in sporadic SCD cases with
APTX and SETX mutations. 4th International
Congress of the Society for Research on the
Cerebellum. 平成23年9月18日(東京)

国内学会

⑤池田将樹, 田代裕一, 津田和寿, 小平明果,
有坂由紀子, 山口晴保, 水野裕司, 山崎恒夫,
樋口徹也, 対馬義人, 岡本幸市. 進行性失語
症を呈する症例の認知機能、脳脊髄液および
神経放射線学的検討. 第54回日本神経学会
総会、平成25年6月1日(東京)

⑥池田将樹, 田代裕一, 津田和寿, 小平明果,
有坂由紀子, 甘利雅邦, 高玉真光, 岡本幸市,
樋口徹也, 池田佳生, 対馬義人. アミロイド
アンギオパチー関連脳内出血を認めたアル
ツハイマー病症例における¹¹C-PiB PETの検
討. 日本血管認知症研究会、平成25年8月
10日(東京)

⑦池田将樹, 朝倉 健, 猿木和久, 瀧口道生,
栗原秀行, 須賀一夫. 群馬県における脳卒中
地域連携クリニカルパスの共通化と改良. 第
31回日本神経治療学会総会、平成25年11月
23日(東京)

⑧池田将樹, 田代裕一, 荒木邦彦, 黒瀬佐知

子, 高井恵理子, 普神直子, 津田和寿, 樋口徹也, 岡本幸市, 池田佳生, 対馬義人. PiB-PET 所見などによりアルツハイマー病と考えられた posterior cortical atrophy の 3 症例. 第 32 回日本認知症学会学術集会、平成 25 年 11 月 8 日 (松本)

⑨浦 茂久、倉内麗徳、河端 聡、黒島研美、吉田一人、大槻美佳、高井恵理子、池田佳生、池田将樹. PES 症候群を呈した FTDP-17 の 1 例. 日本神経学会北海道地方会、平成 26 年 3 月 8 日 (札幌)

⑩池田将樹、田代裕一、津田和寿、有坂由紀子、甘利雅邦、高玉真光、岡本幸市、樋口徹也、対馬義人、池田佳生. 脳アミロイドアンギオパチー関連脳内出血を認めたアルツハイマー病症例における ¹¹C PiB-PET の検討. 第 39 回日本脳卒中学会総会、平成 26 年 3 月 15 日 (大阪)

⑪池田将樹、米村公江、藤田行雄、田代裕一、橋本由紀子、角田聡子、高井恵理子、山崎恒夫、高玉真光、甘利雅邦、針谷康夫、岡本幸市. AD と DLB における脳脊髄液の Aβ (Aβ1-38, Aβ1-40, Aβ1-42) とリン酸化タウの検討. 第 53 回日本神経学会総会、平成 24 年 5 月 23 日 (東京)

⑫池田将樹、田代裕一、津田和寿、小平明果、有坂由紀子、水野裕司、山崎恒夫、樋口徹也、対馬義人、岡本幸市. 進行性失語症と考えられる 3 症例の認知機能、脳脊髄液および神経放射線学的検討. 第 31 回日本認知症学会学術集会、平成 24 年 10 月 26 日 (つくば)

⑬池田将樹、角田聡子、藤田行雄、橋本由紀子、米村公江、石黒幸一、山崎恒夫、甘利雅邦、針谷康夫、岡本幸市. 第 52 回日本神経学会総会、平成 23 年 5 月 20 日 (名古屋)

⑭池田将樹、米村公江、角田聡子、藤田行雄、橋本由紀子、田代裕一、石黒幸一、山崎恒夫、高玉真光、甘利雅邦、針谷康夫、岡本幸市. PS1 変異 AD7 症例の脳脊髄液におけるリン酸化タウと Aβ アミロイド (Aβ1-38, Aβ1-40,

Aβ1-42) の検討. 第 30 回日本認知症学会学術集会、平成 23 年 11 月 12 日 (東京)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等: なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田将樹 (MASAKI, Ikeda)

群馬大学医学部附属病院神経内科・講師

研究者番号: 50222899

(2) 研究分担者

岡本幸市 (Koichi, Okamoto)

群馬大学大学院医学系研究科・教授

(平成 25 年 4 月 1 日より、公益財団法人
老年病研究所・所長)

研究者番号: 00124652

山崎恒夫 (TSUNEO, Yamazaki)

群馬大学大学院保健学研究科教授

研究者番号: 80200658

藤田行雄 (YUKIO, Fujita)

群馬大学大学院医学系研究科講師

研究者番号: 70420172

牧岡幸樹 (KOUKI, Makioka)

群馬大学医学部附属病院助教

研究者番号: 10420176

古田夏海 (NATSUMI, Furuta)

群馬大学医学部附属病院助教

研究者番号: 80625583

(3)連携研究者

東海林幹夫 (MIKIO, Shoji)

弘前大学大学院医学研究科

研究者番号：60171021