

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学
氏 名	武田 朱公
研究テーマ	認知症タウ蛋白病理の進展過程における糖尿病病態の影響の解明と新規予防・治療法への応用

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的・研究手法】

超高齢化社会を迎え認知症問題の克服は喫緊の課題となっている。認知症で最も頻度が高いのはアルツハイマー病であるが、現時点で有効な治療法は確立されていない。申請者はこれまでに、アルツハイマー病の原因物質の一つであるタウ蛋白が脳内で蓄積・進展(脳内伝播)する過程で重要な役割を果たす特殊な病的タウ蛋白(高分子量リン酸化タウ)を同定し報告してきた(Takeda et al. *Nature Communications* 2015, Takeda et al. *Annals of Neurology* 2016)。一方で、最近の疫学研究から糖尿病がアルツハイマー病の発症リスクを上昇させることが明らかになっているが(Takeda et al. *PNAS* 2010)、その背景機序は不明な点が多い。本研究では認知症タウ病理の進展(伝播)メカニズムのさらなる解明と糖尿病がその過程に与える影響を明らかにすることを目的とし、以下の3つのプロジェクトを遂行した。

アルツハイマー病危険因子としての糖尿病



- ・アルツハイマー病タウ病理の進展メカニズムの解明
- ・糖尿病がタウ病理に与える影響の解明
- ・新規バイオマーカーの開発

- 1: 認知症タウ病理の神経細胞間伝播のメカニズムの解明と創薬に向けたプラットフォーム構築
- 2: 糖尿病が認知症タウ病理に与える影響の解明
- 3: 新規髄液バイオマーカー探索のためのプレクリニカルモデルの開発とヒト検体を用いた解析

【研究成果】

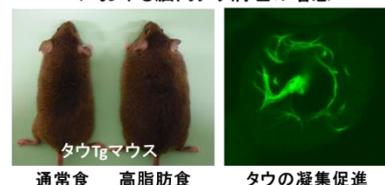
1: 認知症タウ病理の神経細胞間伝播のメカニズムの解明と創薬に向けたプラットフォーム構築

認知症タウ病理の進展を in vitro で評価するためのアッセイ系を構築した。これを用いてタウ病理が脳内で進行する過程において重要な生化学的特徴を評価し、タウのリン酸化の重要性を明らかにした(Takeda et al. *American Journal of Pathology* 2017)。また、このアッセイ系をハイスループト化するための条件検討を終え、化合物ライブラリーを用いた創薬シーズの探索を開始した。

2: 糖尿病が認知症タウ病理に与える影響の解明

糖尿病病態を合併したアルツハイマー病マウスは早期から行動異常を示すことが示された。このメカニズムの一つとして、糖尿病合併マウスではタウの脳内における翻訳後修飾が変化し、タウの凝集性が高まっていることを明らかにした(論文準備中)。

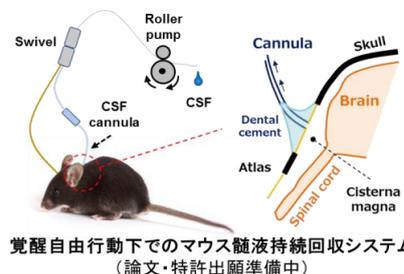
糖尿病合併アルツハイマー病モデルにおける脳内タウ病理の増悪



3: 新規髄液バイオマーカー探索のためのプレクリニカルモデルの

開発とヒト検体を用いた解析

新規髄液バイオマーカー探索のためのプレクリニカルモデルとして、覚醒自由行動下でマウス髄液を持続的に回収可能な系を開発した(大阪大学発明届出書:N20180004)。従来法の数十倍のマウス髄液が生理的条件下で回収可能となり、マウスモデルを用いた髄液バイオマーカー探索に極めて有用なシステムとなった(論文準備中)。



覚醒自由行動下でのマウス髄液持続回収システム (論文・特許出願準備中)

研究助成 2016—生活習慣病領域—
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学
氏	名	武田 朱公

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Chloe K. Nobuhara, Sarah L. DeVos, Caitlin Commins, Susanne Wegmann, Benjamin D. Moore, Allyson D. Roe, Isabel Costantino, Matthew P. Frosch, Rose Pitstick, George A. Carlson, Christoph Hock, Roger M. Nitsch, Fabio Montrasio, Jan Grimm, Anne E. Cheung, Anthone W. Dunah, Marion Wittmann, Thierry Bussiere, Paul H. Weinreb, Bradley T. Hyman, and <u>Shuko Takeda (Last author)</u> . Tau antibody-targeting pathological species blocks neuronal uptake and inter-neuron propagation of tau <i>in vitro</i> . <i>American journal of Pathology</i> Jun;187(6):1399-1412. 2017 【査読あり】
2	Nicholls SB, DeVos SL, Commins C, Nobuhara C, Bennett RE, Corjuc DL, Maury E, Eftekharzadeh B, Akingbade O, Fan Z, Roe AD, <u>Takeda S</u> , Wegmann S, Hyman BT. Characterization of TauC3 antibody and demonstration of its potential to block tau propagation. <i>PLoS One</i> . 2017 May 22;12(5):e0177914. doi: 10.1371/journal.pone.0177914. 2017 【査読あり】
3	Arbel-Ornath M, Hudry E, Boivin JR, Hashimoto T, <u>Takeda S</u> , Kuchibhotla KV, Hou S, Lattarulo CR, Belcher AM, Shakerdge N, Trujillo PB, Muzikansky A, Betensky RA, Hyman BT, Bacskai BJ. Soluble oligomeric amyloid- β induces calcium dyshomeostasis that precedes synapse loss in the living mouse brain. <i>Mol Neurodegener</i> . Mar 21;12(1):27. 2017 【査読あり】
4	Zoltowska KM, Maesako M, Lushnikova I, <u>Takeda S</u> , Keller LJ, Skibo G, Hyman BT, Berezovska. Dynamic presenilin 1 and synaptotagmin 1 interaction modulates exocytosis and amyloid β production. <i>Mol Neurodegener</i> . Feb 13;12(1):15. 2017 【査読あり】
5	Wegmann S, Nicholls S, <u>Takeda S</u> , Fan Z, Hyman BT. Formation, release, and internalization of stable tau oligomers in cells. <i>J Neurochem</i> . Oct 12. doi: 10.1111/jnc.13866. 2016 【査読あり】

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	平成 30 年 5 月 26 日	第 18 回日本抗加齢医学会総会、武田朱公、Caitlin Commins、Susanne Wegmann、Sarah Devos、Allyson D. Roe、Bradly T. Hyman、「Seed-competent tau accumulates in the cerebrospinal fluid of Tau-transgenic mice and patients with Alzheimer's disease」
2	平成 30 年 5 月 25 日	第 18 回日本抗加齢医学会総会、中嶋恒男、武田朱公、大山 茜、伊藤祐規、鷹見洋一、竹屋 泰、樂木宏実、森下竜一、「覚醒・自由行動下における脳脊髄液持続回収マウスモデルの開発と加齢による神経変性バイオマーカー探索への応用」
3	平成 29 年 11 月 24 日	第 36 回日本認知症学会学術集会、中嶋恒男、武田朱公、大山 茜、伊藤祐規、樂木宏実、森下竜一、「覚醒・自由行動下における脳脊髄液持続回収マウスモデルの確立」
4	平成 29 年 11 月 25 日	第 36 回日本認知症学会学術集会、武田朱公、Chloe K. Nobuhara、Caitlin Commins、Susanne Wegmann、Sarah Devos、Allyson D. Roe、Bradly T. Hyman「Tau antibody targeting pathological species blocks propagation of tau in vitro」
5	平成 29 年 11 月 25 日	第 36 回日本認知症学会学術集会、武田朱公、Susanne Wegmann、Sarah Devos、Allyson D. Roe、Caitlin Commins、Bradly T. Hyman「アルツハイマー病タウ病理の脳内伝播に関わる病的タウ蛋白の解析」
6	平成 29 年 11 月 25 日	第 36 回日本認知症学会学術集会、武田朱公、Caitlin Commins、Susanne Wegmann、Sarah Devos、Allyson D. Roe、Bradly T. Hyman 「アルツハイマー病脳脊髄液中に存在する高分子量タウはシード活性を有する」
7	平成 29 年 11 月 25 日	第 36 回日本認知症学会学術集会、武田朱公、Caitlin Commins、Susanne Wegmann、Hansang Cho、Sarah Devos、Allyson D. Roe、Bradly T. Hyman 「新規 microdialysis 法によるアルツハイマー病マウス脳内オリゴマー A β の代謝動態解析」
8	平成 29 年 11 月 25 日	第 36 回日本認知症学会学術集会、武田朱公、里 直行、樂木宏実、森下竜一 「アルツハイマー病マウスにおける血液脳関門の脆弱性は炎症に伴う行動異常を増悪させる」
9	November 12, 2017	Neuroscience 2017、T. NAKAJIMA、S. TAKEDA、A. OYAMA、Y. ITO、H. RAKUGI、R. MORISHITA “A novel method to collect cerebrospinal fluid in the free-moving mice as a preclinical model for biomarker research”
10	平成 29 年 11 月 3 日	第 51 回日本てんかん学会学術集会、武田朱公、「高齢者てんかんと認知症の病態～変性蛋白の脳内伝播と神経活動の観点から～Pathological relationship between epilepsy and dementia in elderly people」

11	平成 29 年 11 月 3 日	第 51 回日本てんかん学会学術集会、中嶋恒男、武田朱公、大山 茜、伊藤祐規、楽木宏実、森下竜一、覚醒・自由行動下でのマウス脳脊髄液持続回収系の開発とてんかん病態解析への応用 A novel method to collect cerebrospinal fluid in the free-moving mice for an epilepsy research.]
12	2017 年 10 月 7 日	第 28 回老年医学会近畿地方会、武田朱公、Cho Hansang、Daniel Irimia、Hyman Bradley、マイクロ流路チップを用いた新規神経細胞培養チャンバーの開発と認知症病態解析への応用
13	2017 年 9 月 1 日	Molecular Cardiovascular Metabolic Conference 2017、武田朱公、Chloe K. Nobuhara、Susanne Wegmann、Sarah Devos、Caitlin Commins、Bradley T. Hyman Tau Antibody Targeting Pathological Species Blocks Intracellular Propagation of Tau in Vitro
14	2017 年 8 月 5 日	第 8 回日本脳血管・認知症学会総会 武田朱公、Susanne Wegmann、Sarah Devos、Caitlin Commins、Bradley T. Hyman 認知症の進行を規定する脳脊髄液バイオマーカーとしての高分子量リン酸化タウ
15	2017 年 7 月 21 日	第 40 回日本神経科学学会、Shuko Takeda、Commins Caitlin、DeVos Sarah、Wegmann Susanne Nobuhara Chloe、Roe Allyson、Hyman Bradley、A unique high-molecular-weight tau is involved in propagation and accumulates in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients.
16	2017 年 6 月 15 日	第 59 回日本老年医学会学術集会、武田朱公、里 直行、楽木宏実、森下竜一、アルツハイマー病におけるせん妄の発症には血液脳関門の破綻が関与する
17	2017 年 6 月 15 日	第 59 回日本老年医学会学術集会、武田朱公、Allyson D. Roe、Tara L. Spires-Jones、Bradley T. Hyman、アルツハイマー病関連オリゴマーA β の生体内代謝動態の解析
18	2017 年 6 月 3 日	第 17 回抗加齢医学会総会、武田朱公、アルツハイマー型認知症の進行を規定する因子の同定とその診断・治療法への応用
19	2017 年 6 月 2 日	第 17 回抗加齢医学会総会、武田朱公、タウ蛋白の脳内伝播制御をターゲットにしたアルツハイマー病の新規治療戦略
20	2017 年 6 月 2 日	第 17 回抗加齢医学会総会、武田朱公、里 直行、楽木宏実、森下竜一、血液脳関門の脆弱性は炎症に伴うせん妄の増悪に関与する
21	2016 年 11 月 2 日	19th International Vascular Biology Meeting、Shuko Takeda、Naoyuki Sato、Hiromi Rakugi、and Ryuichi Morishita “Diabetes mellitus accelerates memory impairment via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes.”
22	2016 年 11 月 1 日	19th International Vascular Biology Meeting、Shuko Takeda、Naoyuki Sato、Hiromi Rakugi、and Ryuichi Morishita “Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease.”
23	2016 年 8 月 6 日	第 7 回 日本脳血管・認知症研究会、武田朱公、Tadafumi Hashimoto、Allyson D. Roe、Tara L. Spires-Jones、Bradly T. Hyman、アルツハイマー病モデルマウスにおける Oligomeric A β 蛋白の脳内動態とその加齢による変化の解析

24	2016年8月6日	第7回 日本脳血管・認知症研究会、武田朱公、Susanne Wegmann、Hansang Cho、Sarah Devos、Allyson D. Roe、Caitlin Commins、Bradly T. Hyman、アルツハイマー病タウ病理の脳内伝播に関わる病的タウ蛋白の同定
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		