

3-3 認知症・神経変性疾患の基礎・臨床融合研究

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター
岩坪威

総括研究報告

1. 研究目的

病態機序解明に関する研究と治療・介護・予防に関する臨床研究の協働を通して、認知症克服のための融合的研究を展開する。NCNP病院に設置された認知症センターやAMED・厚生省関連事業等と連携し、研究の効率化を進め、成果の最大化を達成する。具体的には下記の研究を遂行する。1) 原因となる異常蛋白質の高次構造、神経障害メカニズム、除去メカニズムの解明と治療への応用、2) 環境因子(食事、睡眠、マイクロバイオーームなど)が神経変性に影響するメカニズムの解明、3) バイオマーカー(画像、髄液など)の開発、4) 認知症のBPSD、介護者へのベストプラクティスの開発研究、5) 自治体の認知症対策と連携した有効な介入方法(ブレインヘルスプロジェクト)の開発。

2. 研究組織

主任研究者

岩坪威 国立精神・神経医療研究センター
分担研究者

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター

株田智弘 国立精神・神経医療研究センター

長谷川成人 東京都医学総合研究所

高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター

佐藤典子 国立精神・神経医療研究センター

齊藤勇二 国立精神・神経医療研究センター

大町佳永 国立精神・神経医療研究センター

塚本忠 国立精神・神経医療研究センター

研究協力者

皆川栄子 国立精神・神経医療研究センター

橋本唯史 国立精神・神経医療研究センター

3. 研究成果

1) 病態解明研究において得られた成果を臨床研究に展開

神経変性疾患における睡眠の質低下の意義を解明

パーキンソン病(PD)の運動症状が顕在化する前の時期(前駆期)に出現する複数の非運動症状を再現したPD前駆期モデルマウスを用いて、慢性的な中途覚醒の増加による非運動症状(嗅覚低下・便秘)の発症時期とPD病理の変化を解析した。その結果、中途覚醒の増加によりPD前駆期モデルマウスの非運動症状の発症が早期化しPD病理が悪化すること

を見出した。野生型マウスで同様に検討したところ、中途覚醒による嗅覚低下は出現せず、便秘は出現したがPD前駆期モデルマウスと比較して軽微な変化にとどまっていた。以上より、睡眠の異常、なかでも慢性的な中途覚醒の増加がPD病態に寄与する非遺伝要因である可能性を見いだした。

臨床研究としては、PD評価入院患者のうち、RBD(レム睡眠行動異常症)と運動障害の発症時期の違いにより患者群を層別化し、認知機能の低下速度を検討した。結果、RBDが運動症状より先行した患者群において、一年あたりの認知機能スケールの低下速度が速いことが明らかになった。そのような認知機能低下の進行の早いレビー小体病患者の一群の髄液および髄液中エクソソーム中のプロテオーム解析を行なったところ、RBD先行群においてアミロイド関連分子が変動していた。

超高齢者における脳病理の解析

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターとの共同研究として、超百寿者(110歳以上)の病理解剖を推進し、その脳病理学的検討を継続してきた。現在までに、20例を超える検体について解析した。脳病理所見として、特にアルツハイマー病(AD)の病理変化に着目し、National Alzheimer's Coordinating Centerの診断基準を適用すると、病理変化が高度の症例は稀であることが明らかで、さらにレビー小体病理、脳血管病変といった混合病理も稀であった。超高齢者における脳病理変化は、単なる加齢の連続ではない可能性を示唆すると結論した。

脳画像評価に基づく神経変性疾患病理の解析

MRで拡散テンソル画像を用いた新しい2つの解析手法であるFWI(free water imaging)とDTI-ALPS(diffusion tensor image analysis along the perivascular space)を用い、これらがAD患者の病態を把握、評価に有用であるか検討した。結論としてタウ凝集や神経炎症過程がAD及び類縁疾患患者におけるFWを上昇させ、FWIがADの神経変性変化や進行評価として使用できる可能性が示唆された。またDTI-ALPS indexはアミロイドやタウ・神経炎症を評価する指標となり得、glymphatic systemの評価に有用であると考えられた。

MCIやAD患者の側脳室内脈絡叢体積が、正常人に比べて増加するとの報告があるが、タウやアミロイドPETと脈絡叢体積の相関を調べた報告は無い。

本研究の結果、脈絡叢の体積は、タウ、アミロイド沈着共に正の相関を示した。特に AD 患者においてはタウとの相関を強く認めた。MRI で容易に求められる脈絡叢の体積は、AD 患者におけるタウ沈着の指標となりうることを示された。

異常分子の伝播機序・毒性と制御の解明

AQP4 活性化薬 TGN-073 の投与により、モデルマウス脳におけるタウタンパク質蓄積が軽減されることを実証した。FUS タンパク質をカゼインキナーゼ 16 もしくは e と共発現すると、トリス緩衝液可溶性、トライトン不溶性 FUS の比率が低下し、FUS の蓄積についてリン酸化修飾が可溶性を規定することが初めて示された。

J-TRC 研究と連携してアミロイド PET を含むスクリーニングを非認知症高齢者に対して実施、プレクリニカル AD を含むアミロイド上昇例を同定し、血漿 Aβ42 コンポジットマーカーを 3 年度にわたり累計 474 例に施行、高い予測能を実証した。レカネマブ治験結果の解析に参画し、アミロイド除去と臨床症状進行遅延効果を確認した。

AD、ピック病(PiD)、進行性核上性麻痺(PSP)、及び大脳皮質基底核変性症(CBD)と病理診断されたタウオパチー患者脳から界面活性剤不溶性画分を調製し、そこに含まれるタウ線維をタグ付 3R タウもしくは 4R タウを発現するヒト神経芽腫 SH-SY5Y 細胞に導入した。その結果、AD 及び PiD 脳から抽出したタウ線維は 3R タウの凝集を、AD、PSP 及び CBD 脳から抽出したタウ線維は 4R タウの凝集を誘導した。結論として、タウオパチー患者脳から抽出したタウ線維の導入により鋳型依存的なタウ凝集及び線維形成が培養細胞内で再現されることが示された。

PD、認知症を伴う PD (PDD)、レビー小体型認知症 (DLB)の患者剖検脳から α シヌクレイン線維を調製し、クライオ電子顕微鏡を用いて構造を決定した。その結果、Lewy-fold と名付けた新規の α シヌクレインの折りたたみ構造が明らかとなった。いずれの疾患の α シヌクレイン線維も同じ構造をとっており、それぞれの疾患が連続している可能性を示している。多系統萎縮症 (MSA) の構造とは大きく異なっており、レビー小体病や MSA に特異的な PET リガンドの開発に役立つことが期待される。

様々な変性疾患脳のアミロイド(様)線維を解析する過程で、リソソーム膜タンパク質の一種である TMEM106B がアミロイド線維を形成し、脳に蓄積していることが判明した。脳疾患のない高齢者にも蓄積が認められ、老化との関連が強い病変であると考えられた。

FTLD-TDP Type A、Type B それぞれの剖検脳から調製した TDP-43 の繊維構造を決定し、TDP-43

の繊維構造が神経変性疾患によって異なることが立証された。

神経変性疾患関連 RNA・タンパク質の細胞内分解機構の解明

リソソームが直接的に RNA・タンパク質を取り込み分解する機構を見だし研究を進めている。これまでに、直接的な取り込みをリソソーム膜タンパク質 SIDT2 が仲介することを明らかにした。また、ニューロパチーおよび縁取り空胞を伴うミオパチーの家系において SIDT2 の c.2226delG 変異を見いだした。本研究では、SIDT2 によるタンパク質取り込みのメカニズムについて、超解像共焦点顕微鏡を用いて解析を進め、取り込み形態を明らかにした。SIDT2 の c.2226delG 変異については、この変異を有するノックインマウスを作出し、解析中である。剖検脳の研究では、DLB および PD の前帯状皮質において、SIDT2 タンパク質量の上昇を見いだした。他にも、タンパク質のリソソームへの取り込みに機能する分子を探索し、新たにタンパク質を同定した。RNA 取り込みについては関与する RNA helicase を 1 種類見いだした。これらの分子は神経変性疾患の新たな治療標的となることが期待される。

プリオン病のレジストリ推進と自然歴・病態解明

NCNP に設置された事務局を運営しレジストリ並びに自然歴調査を推進している。これまでに累積で 4906 例をプリオン病と判定した。自然歴調査も順調に進捗し、登録は累計で 2052 例に達している。プリオン病と遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班と連携し、プリオン病における神経変性に関わる分子の検索を開始し継続している。

2) 臨床における医療・介護モデルの構築 自治体との協力体制構築

これまでに小平市市役所、同医師会と協力体制を構築し、ブレインヘルスプロジェクト小平を立ち上げた。小平市高齢者支援課および地域包括支援センターと協力して認知症状を自覚し始めた人(SCD: subjective cognitive dysfunction)をターゲットとして講演会を開催し、簡単な自記式テストにより、健常者・軽度認知症を選別し、当院もの忘れ外来受診を働きかけるシステムを構築した。健常者・MCI 領域の人には当センターのプレクリニカルコホートに参加することを呼びかけ、登録者は 93 人となった。さらに、介入研究を行うために、小平市の健康推進課が行っている「健康ポイント」事業にも 2020 年度から参加している。歩行などの活動量に応じて商品券などに交換できる健康ポイントを付与するというインセンティブによって、市民の健康を向上させる事業であるが、これまで認知症への効果は考慮されてこなかった。TYM-J の事業前後の変化は、

2020年度は46.3±3.2点(50点満点)から47.6±2.2点へ上昇し、2021年度も46.7±2.5点から48.1±1.8点に上昇した。2022年度のデータは解析中である。

WHOプログラムの社会実装

WHOが開発した家族等の認知症介護者のための自己学習および支援プログラム iSupport の日本語版 (iSupport-J) を我々が作成した。iSupport-J の有用性を検証するための RCT を開始し、目標症例数に到達した。中間解析の結果、早期介入群で Zarit 介護負担尺度 (介護負担) が有意に改善し、3 ヶ月時点での継続率は 90.1% であった。また、心理評価である Zarit 介護負担尺度、CES-D Scale (抑うつ症状)、GAD-7 (不安) の結果をフィードバックするシステムを開発し、iSupport-J の RCT において被験者に提供した。

BPSD に対するロボットの有用性の検証

本研究では、認知症精査や認知症の行動・心理症状 (BPSD) 治療等のために入院する患者を対象に、LOVOT による不安や孤独感、ストレス、BPSD を軽減させる効果等を検証するための予備的研究を実施した。今後、実際に効果を評価する研究を実施予定である。

4. 研究成果刊行一覧

1. Sano T, Ochiai T, Nagayama T, Nakamura A, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T: Reduced insulin signaling mitigates Alzheimer amyloid- β pathology by promoting expression of extracellular matrix proteins in the brain. *J Neurosci* 43:7226-7241, 2023 doi: 10.1523/JNEUROSCI.0071-23.2023
2. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Rafii M, Johnson K, Masters C, Van Dyck C, Iwatsubo T, Marshall G, Yaari R, Mancini M, Holdridge KC, Case M, Sims J, Aisen PS: Trial of Solanezumab in preclinical Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 389:1096-1107, 2023
3. Eguchi T, Sakurai M, Wang Y, Saito C, Yoshii G, Wileman T, Mizushima N, Kuwahara T, Iwatsubo T: The V-ATPase-ATG16L1 axis recruits LRRK2 to facilitate lysosomal stress responses. *J Cell Biol* 223:e202302067, 2024
4. Abe T, Kuwahara T, Suenaga S, Sakurai M, Funakawa K, Takatori S, Iwatsubo T: Lysosomal stress drives the release of pathogenic α -synuclein from macrophage lineage cells via the LRRK2-Rab10 pathway. *iScience* 27:108893, 2024
5. Kikuchi M, Miyashita A, Hara N, Kasuga K, Saito Y, Murayama S, Kakita A, Akatsu H, Ozaki K, Niida S, Kuwano R, Iwatsubo T, Nakaya A, Ikeuchi T: Polygenic effects on the risk of Alzheimer's disease in the Japanese population. *Alzheimer's Res Ther* 16:45, 2024
6. Fujiwara Y, Oroku K, Zhou Y, Takahashi M, Katayama T, Wada K, Tsutsumi N, Sato T, Kabuta T: Expression of RNautophagy/DNautophagy-related genes is regulated under control of an innate immune receptor. *RNA Biol.*, 21(1): 1-9, 2024
7. Yoshida K, Adachi T, Suzuki Y, Sakuwa M, Fukuda H, Hasegawa M, Adachi Y, Miura H, Hanajima R. Corticobasal degeneration with visual hallucination as an initial symptom: A case report. *Neuropathology*. 2024 Jan 30. doi: 10.1111/neup.12963.
8. Qi C, Verheijen BM, Kokubo Y, Shi Y, Tetter S, Murzin AG, Nakahara A, Morimoto S, Vermulst M, Sasaki R, Aronica E, Hirokawa Y, Oyanagi K, Kakita A, Ryskeldi-Falcon B, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M. Tau Filaments from Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) adopt the CTE Fold. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023 Dec 19;120(51):e2306767120. doi: 10.1101/2023.04.26.538417.
9. Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM, Sakurai K, Murayama S, Hasegawa K, Uchihara T, Toyoshima Y, Saito Y, Yabe I, Tanikawa S, Sugaya K, Hayashi K, Sano T, Takao M, Sakai M, Fujimura H, Takigawa H, Adachi T, Hanajima R, Yokota O, Miki T, Iwasaki Y, Kobayashi M, Arai N, Ohkubo T, Yokota T, Mori K, Ito M, Ishida C, Tanaka M, Idezuka J, Kanazawa M, Aoki K, Aoki M, Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Mukai E, Kubota A, Toda T, Nakashima K; J-VAC study group. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Commun*. 2023 Nov 3;5(6):fcad296. doi: 10.1093/braincomms/fcad296. eCollection 2023.
10. Zibold J, Lessard LER, Picard F, da Silva LG, Zadorozhna Y, Streichenberger N, Belotti E,

- Osseni A, Emerit A, Errazuriz-Cerda E, Michel-Calemard L, Menassa R, Coudert L, Wiessner M, Stucka R, Klopstock T, Simonetti F, Hutten S, Nonaka T, Hasegawa M, Strom TM, Bernard E, Ollagnon E, Urtizberea A, Dormann D, Petiot P, Schaeffer L, Senderek J, Leblanc P. The new missense G376V-TDP-43 variant induces late-onset distal myopathy but not amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2023 Dec 11;awad410. doi: 10.1093/brain/awad410.
11. Tarutani A, Hasegawa M. Ultrastructures of α -Synuclein Filaments in Synucleinopathy Brains and Experimental Models. *J Mov Disord*. 2024 Jan;17(1):15-29. doi: 10.14802/jmd.23213.
12. Tarutani A, Kametani F, Tahira M, Saito Y, Yoshida M, Robinson AC, Mann DMA, Murayama S, Tomita T, Hasegawa M. Distinct tau folds initiate templated seeding and alter the post-translational modification profile. *Brain* 2023 Dec 1;146(12):4988-4999.
13. Tanaka Y, Ito SI, Honma Y, Hasegawa M, Kametani F, Suzuki G, Kozuma L, Takeya K, Eto M. Dysregulation of the Progranulin-driven Autophagy-lysosomal Pathway Mediates Secretion of the Nuclear Protein TDP-43. *J Biol Chem*. 2023 Sep 20;299(11):105272. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105272.
14. Suzuki Y, Adachi T, Yoshida K, Taneda K, Sakuwa M, Hasegawa M, Hanajima R. Atypical TDP-43 proteinopathy clinically presenting with progressive nonfluent aphasia: A case report. *Neuropathology*. 2023 Sep 17. doi: 10.1111/neup.12942.
15. Mori K, Shigenobu K, Beck G, Uozumi R, Satake Y, Suzuki M, Kondo S, Gotoh S, Yonenobu Y, Kawai M, Suzuki Y, Saito Y, Morii E, Hasegawa M, Mochizuki H, Murayama S, Ikeda M. A heterozygous splicing variant IVS9-7A > T in intron 9 of the MAPT gene in a patient with right-temporal variant frontotemporal dementia with atypical 4 repeat tauopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 2023 Aug 10;11(1):130. doi: 10.1186/s40478-023-01629-3.
16. Arseni D, Chen R, Murzin AG, Peak-Chew SY, Garringer HJ, Newell KL, Kametani F, Robinson AC, Vidal R, Ghetti B, Hasegawa M, Ryskeldi-Falcon B. TDP-43 forms amyloid filaments with a distinct fold in type A FTLD-TDP. *Nature*. 2023 Aug;620(7975):898-903. doi: 10.1038/s41586-023-06405-w.
17. Tarutani A, Lövestam S, Zhang X, Kotecha A, Robinson AC, Mann DMA, Saito Y, Murayama S, Tomita T, Goedert M, Scheres SHW, Hasegawa M. Cryo-EM structures of tau filaments from SH-SY5Y cells seeded with brain extracts from cases of Alzheimer's disease and corticobasal degeneration. *FEBS Open Bio*. 2023 Aug;13(8):1394-1404. doi: 10.1002/2211-5463.13657.
18. Matsui H, Ito S, Matsui H, Ito J, Gabdulkhaev R, Hirose M, Yamanaka T, Koyama A, Kato T, Tanaka M, Uemura N, Matsui N, Hirokawa S, Yoshihama M, Shimozaawa A, Kubo SI, Iwasaki K, Hasegawa M, Takahashi R, Hirai K, Kakita A, Onodera O. Phosphorylation of α -synuclein at T64 results in distinct oligomers and exerts toxicity in models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jun 6;120(23):e2214652120. doi: 10.1073/pnas.2214652120.
19. Chakraborty R, Nonaka T, Hasegawa M, Zurzolo C. Tunnelling nanotubes between neuronal and microglial cells allow bi-directional transfer of α -Synuclein and mitochondria. *Cell Death Dis*. 2023 May 18;14(5):329. doi: 10.1038/s41419-023-05835-8.
20. Morimoto S, Takahashi S, Ito D, Daté Y, Okada K, Kato C, Nakamura S, Ozawa F, Chyi CM, Nishiyama A, Suzuki N, Fujimori K, Kondo T, Takao M, Hirai M, Kabe Y, Suematsu M, Jinzaki M, Aoki M, Fujiki Y, Sato Y, Suzuki N, Nakahara J; Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium; Okano H. Phase 1/2a clinical trial in ALS with ropinirole, a drug candidate identified by iPSC drug discovery. *Cell Stem Cell*. 2023 Jun 1;30(6):766-780.e9. doi: 10.1016/j.stem.2023.04.017.
21. Qi C, Hasegawa M, Takao M, Sakai M, Sasaki M, Mizutani M, Akagi A, Iwasaki Y, Miyahara H, Yoshida M, Scheres SHW, Goedert M. Identical tau filaments in subacute sclerosing panencephalitis and chronic traumatic encephalopathy. *Acta*

- Neuropathol Commun. 2023 May 5;11(1):74. doi: 10.1186/s40478-023-01565-2.
22. Yang Y, Garringer HJ, Shi Y, Lövestam S, Peak-Chew S, Zhang X, Kotecha A, Bacioglu M, Koto A, Takao M, Spillantini MG, Ghetti B, Vidal R, Murzin AG, Scheres SHW, Goedert M. New SNCA mutation and structures of α -synuclein filaments from juvenile-onset synucleinopathy. *Acta Neuropathol*. 2023 May;145(5):561-572. doi: 10.1007/s00401-023-02550-8.
 23. Okabe H, Hashimoto K, Norito S, Kume Y, Chishiki M, Hasegawa S, Sakai Y, Nomura K, Shibata T, Suzuki Y, Sunagawa T, Takao M, Hosoya M. Patients With Subacute Sclerosing Panencephalitis in Japan: A 2022 Nationwide Survey. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Apr 1;43(4):313-319. doi: 10.1097/INF.0000000000004234.
 24. Ota M, Sato N, Nakay M, et al. Relationship between the tau protein and choroid plexus volume in Alzheimer's disease. *NeuroReport* 2023, 34:546-550.
 25. Ota M, Sato N, Takahashi Y, et al. Correlation between the regional brain volume and glymphatic system activity in progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2023;DOI:10.1159/000530075.
 26. Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions *Stem Cell Reports*. 2023 Mar 14;18(3):688-705. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.01.004. Epub 2023 Feb 9.
 27. Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H. Relationship between the tau protein and choroid plexus volume in Alzheimer's disease *Neuroreport*. 2023 Aug 24;34(11):546-550. doi: 10.1097/WNR.0000000000001923. Epub 2023 Jun 7.
 28. Matsubara T, Murayama S, Tsukamoto T, Sano T, Mizutani M, Tanei ZI, Takahashi Y, Takao M, Saito Y. Parkinson's disease in a patient with olfactory hypoplasia: a model case of "body-first Lewy body disease" providing insights into the progression of α -synuclein accumulation *J Neurol*. 2023 Oct;270(10):5090-5093. doi: 10.1007/s00415-023-11783-2. Epub 2023 May 29.
 29. Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions *Stem Cell Reports*. 2023 May 9;18(5):1246. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.03.017.
 30. Niimi Y, Janelidze S, Sato K, Tomita N, Tsukamoto T, Kato T, Yoshiyama K, Kowa H, Iwata A, Ihara R, Suzuki K, Kasuga K, Ikeuchi T, Ishii K, Ito K, Nakamura A, Senda M, Day TA, Burnham SC, Iaccarino L, Pontecorvo MJ, Hansson O, Iwatsubo T. Combining plasma A β and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly Alzheimers *Res Ther*. 2024 May 23;16(1):115. doi: 10.1186/s13195-024-01469-w.
 31. Nakaya M, Sato N, Matsuda H, Maikusa N, Ota M, Shigemoto Y, Sone D, Yamao T, Kimura Y, Tsukamoto T, Yokoi Y, Sakata M, Abe O. Assessment of Gray Matter Microstructural Alterations in Alzheimer's Disease by Free Water Imaging *J Alzheimers Dis*. 2024 May 15. doi: 10.3233/JAD-231416. Online ahead of print.
 32. Ueda T#, Takeuchi T#,* (#equal contribution), Fujikake N, Suzuki M, Minakawa EN, Ueyama M, Fujino Y, Kimura N, Nagano S, Yokoseki A, Onodera O, Mochizuki H, Mizuno T, Wada K, and Nagai Y*. Dysregulation of stress granule dynamics by DCTN1 deficiency exacerbates TDP-43 pathology in Drosophila models of ALS/FTD. *Acta Neuropathol Commun* 2024 Feb 4;12(1):20. doi: 10.1186/s40478-024-01729-8.
 33. Kohri N, Ota M, Kousaku H, Minakawa EN, Seki K, Tomioka I. Optimization of piggyBac transposon-mediated gene transfer method in common marmoset embryos. *PLoS One*, 2023 Jun 9;18(6):e0287065. doi: 10.1371/journal.pone.0287065.

認知症・アルツハイマー病の病態・診断・治療に関する研究

主任研究者 岩坪 威
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 所長

緒言

認知症の原因疾患として最も頻度の高いアルツハイマー病の脳ではアミロイド β 、タウの2大病因タンパク質が脳内に蓄積し変性を誘発するが、病態進展の詳細は不明である。また臨床的にも両タンパク質の蓄積は症状発現に先行して生じるものと考えられ、プレクリニカル期 AD と呼ばれる無症候期の診断と病態については未解明の点が多く残されている。本研究ではアミロイド β 、タウをはじめとする変性疾患病因タンパク質の蓄積過程を、モデル動物等を用いて解析するとともに、プレクリニカル期 AD を中心とする J-TRC 等疾患コホート研究と連携し、超早期診断と治療介入の実現に向けた研究を展開する。第3年度にはモデルマウス脳におけるタウ蓄積の神経活動依存性について検討するとともに、J-TRC と連携した臨床研究を展開した。

方法

2.5 ヶ月齢タウトランスジェニックマウス(PS19)の側頭葉海馬傍回に線維化した recombinant タウ微小管結合部位タンパク質を注入すると同時にチャネルロドプシン SSFO を AAV を用いて導入した。4週間後より光刺激プローブを介して1日1回4週間にわたり光刺激を行ったのち、タウ蓄積病理を免疫組織化学ならびに生化学的に対照群との間で比較した。J-TRC 研究と連携して154例の高齢非認知症患者ボランティアに対してアミロイド PET を含むスクリーニングを実施し、血漿バイオマーカー特に A β 42/40 の変化を解析した。

結果

3.5 ヶ月齢から 4.5 ヶ月齢までの 1 ヶ月間にわたり、海馬傍回より貫通線維路を介して海馬歯状回への入力経路に刺激を与えたタウトランスジェニックマウス(PS19)の海馬を抗リン酸化タウ抗体 PHF-1 で免疫染色すると、海馬のタウ陽性面積は 4-5 倍有意に上昇した。脳実質からギ酸で抽出される不溶性リン酸化タウ濃度も 3-4 倍の有意な上昇を示した。

アミロイド PET 検査で視覚読影又は定量解析で脳アミロイドの上昇は 2023 年度に組み入れた 154 例を含めて 668 例中 170 例 (25.4%) に見られ、国立精神神経医療センターでは 2023 年度に 26 例、5 年間で 79 例がスクリーニングされ、75 例中 23 例 (30.7%) がアミロイド上昇を示した。4 うち 74 例で検討した血漿 A β 42/40 比率 (島津テクノロジー社にて測定) は、Area Under the Curve (AUC) 値 0.85 を示した。

考察

タウトランスジェニックマウス脳において、海馬入力系に慢性的な刺激を加えることにより、シード誘発性のタウ伝播が更新することを実証した。プレクリニカル AD 例のアミロイド PET 診断結果について、血漿 A β 42/40 比が高い予測能を発揮することが示された。

結論

タウのプリオン様伝播現象が、神経活動依存性に増大することをはじめて実証した。J-TRC 研究と連携してプレクリニカル AD 例の縦断追跡を行い、血漿 A β 42/40 の測定がアミロイド陽性例の同定に有用であることを大規模例でさらに確認した。今後リン酸化タウ等と組み合わせることにより、抗アミロイド薬を用いた介入試験によりアルツハイマー病の薬理的な予防を実現するにあたり、血液バイオマーカーは重要なスクリーニング方法となることが期待される。

参考文献

1. Sano T, Ochiai T, Nagayama T, Nakamura A, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T: Reduced insulin signaling mitigates Alzheimer amyloid- β pathology by promoting expression of extracellular matrix proteins in the brain. J Neurosci 43:7226-7241, 2023
2. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Rafii M, Johnson K, Masters C, Van Dyck C, Iwatsubo T, Marshall G, Yaari R, Mancini M, Holdridge KC, Case M, Sims J, Aisen PS: Trial of Solanezumab in preclinical Alzheimer's disease. N Engl J Med 389:1096-1107, 2023

プリオン病のレジストリ推進と自然歴・病態解明
ならびに本研究班における研究・連携の推進

分担研究者 水澤英洋
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
理事長特任補佐

緒言

これまでの経験を活かして本「認知症・神経変性疾患の基礎・臨床融合研究」班の全体の研究が上手く進むよう、主任研究者や幹事と連携して調整・支援を行う。個別研究としては、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班のプリオン病サーベイランス委員長・JACOP (Japan Consortium Of Prion Disease) 運営委員長の立場を活かして、NCNPに設置した事務局を運営しレジストリー並びに自然歴調査を推進する。病態解明については体制が強化された神経病理学的研究について共同研究者と連携して進捗を図る。近年、多くの神経変性疾患で原因となる異常蛋白質がプリオンの特徴を有する、すなわちそのみで伝播・自己増殖することが次々と報告されている。また、ほとんどの神経変性疾患は進行すると認知症を呈する。すなわち急速進行性認知症の代表的疾患であるプリオン病はまさに神経変性疾患のプロトタイプといえる。

方法

- (1) 毎月の研究班グループミーティングにて司会を務め、全体の調整を図ると共に、内外の研究者との共同研究について啓発する。
- (2) データが蓄積されてきた自然歴について、その詳細を分析する基盤整備を行う。
- (3) 病態解明については体制が強化された神経病理学的研究について共同研究者と連携して進捗を図る。

結果

- (1) 毎月の研究班グループミーティングにて司会を行い、積極的に議論を進め、NCNP 内外の研究者との共同研究の可能性について啓発を行った。
- (2) 本年度は 9 月と 2 月に定期サーベイランス委員会を現地開催し合計 548 例を超える症例を検討し、累積で 5055 例をプリオン病と判定した。自然歴調査も順調に進捗し、登録は年度末に累計で約 2192 例に達している。

- (3) 近年、神経病理部門の強化が進んでいるが、高尾部長との共同研究で発症関連分子の抗体入手など免疫組織学的研究の基盤整備が進んだ。また、プリオン蛋白質とその遺伝子の検査について、東北大学からの要請により NCNP で行う準備が進められた。

考察

本研究班はNCNPにおける認知症・変性疾患研究者をできる限り網羅して、オールNCNP認知症・変性疾患研究体制の構築をめざしているが、極めて有機的に連携が進み基礎から臨床、社会的側面までをカバーすることができている。今年度はこれまで以上に、このユニークな研究体制の維持・発展に貢献できた。

プリオン病のサーベイランスは様々な研究の基礎となるものであり、調査未完了例が多く存在することを明らかにし、事務局や地区サーベイランス委員と協力してその本格的な解消努力を強力に進めた。幸い自然歴調査は順調に登録が増加しており、そのデータの解析の基盤が整備できた。

病態解明研究はNCNPにあるプリオン病の神経病理学的研究の基盤整備が進み今後の発展を期待できる。

結論

主任研究者、幹事との連携により、研究班全体の発展に貢献する体制の構築ができた。今後の融合・連携の進捗が期待される。

厚生労働省のプリオン病研究班と連携して、サーベイランス調査と自然歴調査を進め、特に後者のデータ解析の基盤が整備できた。またプリオン蛋白質・遺伝子検査は臨床的・基礎的研究に大きく貢献するものと期待される。

プリオン病の病態解明の一助となる神経病理学的研究の体制が整った。

参考文献

1. Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. Hum Genome Var. 2023; 10(1): 10.
2. Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Kitamoto T. Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. Heliyon 2023; 9(3): e13974.

神経変性疾患関連 RNA・タンパク質の細胞内分解機構

分担研究者 株田智弘
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部 室長

緒言

認知症などの神経変性疾患に共通した病理学的特徴として、神経細胞内の凝集体形成が知られている。神経細胞内のタンパク質蓄積は神経変性疾患の原因となると考えられており、細胞内異常 RNA やタンパク質の分解促進をできれば有効な治療法となり得ると期待されている。そのためには細胞内分解システムの理解が必要であるが、細胞内分解機構に関しては未だ不明な点が多く残されている。我々は近年、新たな細胞内核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy (RDA)を発見した。本研究では、RDA による疾患関連 RNA 分解の分子メカニズムを解明することにより、疾患治療標的を明らかにする。タンパク質を分解する新規経路も発見し研究中であり、この経路についても同様に解析を進める。また、マウスモデルやヒトデータを用いて、これら新規分解経路と神経変性疾患病態との関連性の解明を目指す。

我々はこれまでに、リソソーム膜タンパク質 SIDT2 が核酸とタンパク質のリソソーム内への取り込みに機能することを見いだした。また、ニューロパチーおよび縁取り空胞を伴うミオパチーの疾患家系において SIDT2 の c.2226delG 変異（ヘテロ）を見いだした。生化学的解析の結果、この変異はドミナント・ネガティブとして機能することがわかった。

方法

培養細胞を用いて細胞生物学・生化学的解析により分解機構の分子メカニズムについて解析を進めた。また、分解機構に関わる分子について遺伝子改変マウスを用いて表現型を解析した。

結果、考察、結論

RDA の制御分子 SIDT2 や LAMP2C の発現が、核酸の自然免疫受容体シグナル活性化により上昇し、異常 RNA の分解促進に寄与することを見出した(文献 1)。

SIDT2 の c.2226delG ノックインマウスの解析を進めた。約 2 年齢の個体において握力が低下していた。現在病理学的解析について進めている。

肥満などの生活習慣病は認知症のリスクファクターであることから脂質分解についても研究を進めている。リソソームによる直接滴な脂肪滴分解（ミク

ロリポファジー）を促進する分子を見だし、この分子を過剰発現するトランスジェニック・マウスについて解析した。リポドーム解析を進め、トランスジェニック・マウスでは脂質分解が促進しており、生活習慣病が予防されるという結果を得た。現在論文投稿の準備中である。

昨年度に引き続きタンパク質(α -synuclein など)のリソソーム分解を促進する因子 C について解析を進めた。超解像共焦点顕微鏡解析の結果から因子 C はマイクロオートファジーを促進することがわかった。また、分子メカニズムとして、この分解経路は VPS4 依存性であることが明らかとなった。

参考文献

1. Fujiwara Y, Oroku K, Zhou Y, Takahashi M, Katayama T, Wada K, Tsutsumi N, Sato T, *Kabuta T: Expression of RNautophagy/DNautophagy-related genes is regulated under control of an innate immune receptor. **RNA Biol** 21:1-9 (2024)

異常タンパク質の生化学、構造解析

分担研究者 長谷川成人
東京都医学総合研究所
脳・神経科学研究分野 分野長

諸言

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は、麻疹感染後、数年の無症状期間を経て発症する致死的な神経疾患で、神経病理学的には、大脳皮質の重度の神経細胞脱落、脱髄、血管周囲リンパ球浸潤、ウイルス性核内封入体と共に、線維化したタウの病変を伴う。また、TDP-43 を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) Type A は、神経病理学的に神経細胞内封入体、短い突起内封入体、核内封入体を伴い、*PGRN* 変異や孤発性 FTLD で認められる病型の TDP-43 プロテインのパチーである。今回、これらの疾患脳に蓄積するタウ繊維や TDP-43 線維をクライオ電子顕微鏡解析により、その原子構造を解析した。また、ヒトタウを発現させた培養細胞に、患者脳由来のタウ線維シードを導入すると、シード依存的にタウ凝集、線維化するが、細胞内で凝集したタウ線維の構造がどのような構造で線維化しているかについて解析を行った。

方法

SSPE の 2 例は、愛知医大と国立精神・神経医療研究センターの症例で、両患者とも小児期に麻疹に罹患し、数年の無症状の後、SSPE の臨床像を呈し、3R タウと 4R タウの蓄積を伴う神経原線維変化が認められた症例である。サルコシル不溶性画分を調製し、ウェスタンブロット解析を実施した。また、FTLD-TDP Type A の患者の剖検脳はマンチェスターブレインバンクから提供された。凍結脳よりサルコシル不溶性画分を調製し、ウェスタンブロットにより生化学解析、質量分析を行うと共に、試料中の TDP-43 線維は免疫電顕にてその量や形態を観察した。いずれの試料も英国 MRC の研究者に送付し、クライオ電顕解析を行った。培養細胞に HA あるいは FLAG タグの付いたヒト 3R タウ、あるいは 4R タウを発現させ、AD 脳由来のタウ、あるいは CBD 脳由来のタウを培養細胞に導入し、3 日後に細胞内で凝集したタウ線維を回収し、クライオ電顕解析を行った。

結果

1. SSPE 患者脳のタウの折りたたみ構造
SSPE 患者脳から調製したタウ線維はクライオ電顕解析の結果、慢性外傷性脳症 (CTE) のタウ線維と同じタイプ I とタイプ II の 2 種類のタウ線維が観察

されること、また Type I タウ線維が 90% 以上を占めることが判明した。生化学的には AD のタウと区別がつかないものの、その構造は異なる折りたたみ構造をとっており、その形成機序や蓄積機序が AD とは異なることが示唆される。CTE と SSPE の共通点から、慢性炎症がタウの線維形成の原因と推測される。

2. Type A 病理の TDP-43 線維の構造
TDP-43 の蓄積を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) は、TDP-43 の蓄積形態や脳内分布の違いから、少なくとも 4 つのタイプがあるが、今回 2 例の家族例、1 例の孤発例の FTLD-Type A 剖検脳からサルコシル不溶性 TDP-43 線維を調製し、クライオ電顕解析した結果、ALS とは異なるシェブロンバジ様の特有の折りたたみの構造をとって TDP-43 線維が形成されていることが明らかとなった。以前に決定した ALS や FTLD-TDP Type B の TDP-43 の折りたたみとは異なっており、TDP-43 の線維構造が神経変性疾患によって異なることを立証された。また個々の TDP-43 線維内に構造多形が存在することも示された。このことは、アミロイド線維が必ずしも一様な繰り返し構造をとるとは限らないことを示している。

3. 培養細胞内で患者脳由来タウ線維をシードとして凝集したタウの構造
全長ヒト 3R タウを発現させた細胞に AD 患者脳から調製したタウ線維をリポフェクションで導入し、3 日間培養した細胞に形成したタウ線維は、AD 脳に蓄積する PHF に似た形態の線維が形成されていたが、クライオ電顕解析の結果、ほぼ同じ折りたたみ構造の線維が形成されていることが判明した。一方、4R タウを発現させた細胞に CBD 患者脳から調製したタウ線維を導入した培養細胞に形成されたタウ線維は、一部の構造が異なっていたが元の構造とよく似た線維が形成されていた。翻訳後修飾についても解析したが、リン酸化についてはかなり患者脳と同じ部位のリン酸化が再現されていたが、ユビキチン化やアセチル化などは患者脳に蓄積しているもののほどは検出されなかった。このことは培養細胞内での線維が、形成初期の状態を反映しているためと考えられた。これらの結果から患者由来のタウ線維を導入する細胞モデルは患者脳のタウの線維化をよく再現するモデルであり、治療薬等のスクリーニングや評価に有用であると考えられた。

参考文献

1. Qi C, Hasegawa M, Takao M, Sakai M, Sasaki M, Mizutani M, Akagi A, Iwasaki Y, Miyahara

H, Yoshida M, Scheres SHW, Goedert M.
Identical tau filaments in subacute sclerosing
panencephalitis and chronic traumatic
encephalopathy. *Acta Neuropathol Commun*
2023 May 5;11(1):74. doi: 10.1186/s40478-023-
01565-2 査読有.

2. Arseni D, Chen R, Murzin AG, Peak-Chew SY,
Garringer HJ, Newell KL, Kametani F,
Robinson AC, Vidal R, Ghetti B, Hasegawa M,
Ryskeldi-Falcon B. TDP-43 forms amyloid
filaments with a distinct fold in type A FTLD-
TDP. *Nature* 2023 Aug;620(7975):898-903.
doi: 10.1038/s41586-023-06405-w. 査読有.
3. Tarutani A, Lövestam S, Zhang X, Kotecha A,
Robinson AC, Mann DMA, Saito Y, Murayama
S, Tomita T, Goedert M, Scheres SHW,
Hasegawa M. Cryo-EM structures of tau
filaments from SH-SY5Y cells seeded with
brain extracts from cases of Alzheimer's
disease and corticobasal degeneration. *FEBS
Open Bio* 2023 Aug;13(8):1394-1404. doi:
10.1002/2211-5463.13657. 査読有.
4. Tarutani A, Kametani F, Tahira M, Saito Y,
Yoshida M, Robinson AC, Mann DMA,
Murayama S, Tomita T, Hasegawa M.
Distinct tau folds initiate templated seeding
and alter the post-translational modification
profile. *Brain* 10 August 2023.
doi.org/10.1093/brain/awad272. 査読有.

分担研究者 高尾昌樹
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院臨床検査部 部長

緒言

高齢化の進む日本において、加齢に伴う様々な神経疾患があらためて注目されている。また、過去には指摘されてこなかったあらたな病態も確認されるようになってきた。

脳疾患に限った場合でも、脳血管疾患だけでなく、アルツハイマー病、レビー小体病、前頭側頭葉変性症、プリオン病など新たな疾患も発見されている。特に、アルツハイマー病においては、アミロイドβに対する抗体治療が保険診療として可能になったことで、高齢者における認知症疾患直考える上で、正確にアルツハイマー病を選択すること、同時に合併する神経疾患（例：アルツハイマー病＋レビー小体病）などが、決して少なくないことを理解し、かつ臨床的に鑑別を行うことはたいへん重要な局面になってきた。

本研究においては、とくに超高齢者の脳病理学的変化の観点から、日本だけでまとまった研究が可能な超百寿者（110 歳以上）の脳病理所見の検討を行い、長寿者における脳病理変化は、単なる加齢の連続ではない可能性を示唆することができた。

さらに、日本では高齢で発症をする遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオン病の 1 病型）が多いことが知られてきた。その変異は V180I として知られ、欧米では極めて稀であるが、日本では現在までに 611 例で遺伝性プリオン病の半数以上を占める。平均発症年齢が 79 歳、臨床経過は 2 年にも及ぶことから、症例によってはアルツハイマー病と診断をされていることもあり、臨床的に正確な診断が求められる。R5 年度は、R4 年度から継続して V180I の病理学的検索を継続した。

方法

NCNP には対象症例が少ないことから、開発費 3・8 のブレインバンクネットワークに参加している、公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院ブレインバンクの症例も含め、神経病理学的に検討を開始した。本研究において、当該施設での倫理承認は終了している。

結果

R4 年度の検討をした症例を継続して検討した。肉眼病理所見では、中等度の脳萎縮、脳皮質の菲薄化、脳白質の容積減少と褐色変化を認めた。し

かし、これは臨床経過にもよるものと考えられる。組織学的には、脳皮質は重度の海綿状変性、あるいは、グリオシスが主体の高度の粗鬆化を呈する。小脳皮質では分子層に軽度のグリオシスを認めた。抗プリオン抗体による免疫染色では、脳皮質では微細な顆粒状のシナプス型沈着が認められた。小脳皮質では、一部の症例で点状の粗い沈着が観察された。この所見は、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病とは大きく異なる点であった。また、プルキンエ細胞の樹状突起に沿って抗プリオン抗体が陽性所見を示すこともあった。網膜では、主に外網状層と内網状層に二層性の抗プリオン抗体陽性所見が一貫して観察された。アルツハイマー病の病態である老人斑と神経原線維変化は多くの症例で観察された。ウェスタンブロッティングによる生化学的解析では、タイプ 2 のパターンが認められたが、2 糖鎖のバンドが欠如することは一貫した所見であった。

考察

V180I 変異を有するクロイツフェルト・ヤコブ病は、病理学的にアルツハイマー病病理変化を認めることは、年齢的にも稀な所見ではない。臨床経過が遅いことから、アルツハイマー病で発症をしていた症例に、プリオン病が発病をすることなども考えられ、また、アルツハイマー病と誤って診断をされることもあり得ると考えられる。認知症の治療方法が、特定の疾患をターゲットとしたものになるにつれて、より正確な臨床診断方法の確立もさらに重要になると推察された。

結論

3 年間の研究において、超高齢者、特に 110 歳を超える例においては、アルツハイマー病病理変化は見られるものの、従来予想されてきたように、加齢に伴って、その病理変化が単調に伸展あるいは増悪をするといったものではないことが明らかになった。また、TDP-43 をベースにする LATE 病理を一定頻度認めるものの、脳血管疾患の程度は軽微であり、レビー小体病理を呈することは希有であった。

V180I の病理変化については、上述した通りである。

認知症の治療選択肢が拡大する中で、高齢者の認知症を詳細に検討することは益々重要になる。その過程で、高齢者の脳病理における混合病理のコンセプトを、より広く周知し、かつ臨床診断、治療に生かすことも重要であると考えられた。

参考文献

1. Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T,

Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM, Sakurai K, Murayama S, Hasegawa K, Uchihara T, Toyoshima Y, Saito Y, Yabe I, Tanikawa S, Sugaya K, Hayashi K, Sano T, Takao M, Sakai M, Fujimura H, Takigawa H, Adachi T, Hanajima R, Yokota O, Miki T, Iwasaki Y, Kobayashi M, Arai N, Ohkubo T, Yokota T, Mori K, Ito M, Ishida C, Tanaka M, Idezuka J, Kanazawa M, Aoki K, Aoki M, Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Mukai E, Kubota A, Toda T, Nakashima K; J-VAC study group. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Commun.* 2023 Nov 3;5(6):fcad296. doi: 10.1093/braincomms/fcad296. eCollection 2023.

2. Moody J, Kouno T, Kojima M, Koya I, Leon J, Suzuki A, Hasegawa A, Akiyama T, Akiyama N, Amagai M, Chang J-C, Fukushima-Nomura A, Handa M, Hino K, Hino M, Hirata T, Imai Y, Inoue K, Kawasaki H, Kimura T, Kinoshita T, Kubo K-i, Kunii Y, López-Redondo F, Manabe R, Miyai T, Morimoto S, Nagaoka A, Nakajima J, Noma S, Okazaki Y, Ozaki K, Saeki N, Sakai H, Seyama K, Shibayama Y, Sujino T, Tagami M, Takahashi H, Takao M, Takeshita M, Takiuchi T, Terao C, Yip CW, Yoshinaga S, Okano H, Yahamoto K, Kasukawa T, Ando Y, Carninci P, Shin JW, Hon C-C. A single-cell atlas of transcribed *cis*-regulatory elements in the human genome. *bioRxiv.* 2023:2023.11.13.566791.
3. Matsubara T, Murayama S, Tsukamoto T, Sano T, Mizutani M, Tanei ZI, Takahashi Y, Takao M, Saito Y. Parkinson's disease in a patient with olfactory hypoplasia: a model case of "body-first Lewy body disease" providing insights into the progression of α -synuclein accumulation. *J Neurol.* 2023 Oct;270(10):5090-5093. doi: 10.1007/s00415-023-11783-2.
4. Mizutani M, Sano T, Ohira M, Takao M. Neuropathological studies of serotonergic and noradrenergic systems in Lewy body disease patients with delusion or depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Sep;76(9):459-467. doi: 10.1111/pcn.13436.

分担研究者 佐藤典子
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院放射線診療部 部長

緒言

MRI の撮像方法、解析手法の発展は目覚ましく、日々新しい手技が開発されており、微細な神経線維や神経細胞の変性や障害を鋭敏に捉えることができる。拡散テンソル画像 (DTI :diffusion tensor imaging)を用いて、脳実質内の間質液の動態、いわゆる glymphatic system を拡散画像から評価する DTI-ALPS(diffusion tensor image analysis along the periventricular space)という手法も開発された。またアルツハイマー型認知症 (AD) では側脳室内の脈絡叢体積が正常に比べて増大することが、最近MRI で報告されている。しかしこれまでタウやアミロイド PET と脈絡叢体積の相関を調べた報告は無い。また MRI で測定する脳の間質液の流れの指標、DTI-ALPS の有用性を昨年 AD にて示したが、進行性核上性麻痺(PSP)患者での研究報告はこれまでない。我々は脈絡叢体積とタウやアミロイド PET との関係や、PSP 患者における DTI-ALPS の有用性を検討した。

対象と方法

① ADにおける PET と脈絡叢体積の関係

20 例の AD と 35 例の正常例にて、MRI、18 F-THK5351-PET、11 C-PiB-PET 検査を施行した。MRI にて脈絡叢体積、テント上の脳体積とそれらの比と、PET でそれぞれの SUVR との相関を調べた。

② PSP 患者における DTI-ALPS の有用性の検討

24 例の PSP 患者と 30 例の正常健常者を対象に、3 DT1WI と DTI を撮影し、脳幹、脳室、全脳の体積と、DTI-ALPS を算出した。これらの測定値を健常者と PSP 患者において、VBM 解析にて 2 群間比較を行った。また PSP 患者にて、DTI-ALPS と脳部分容積の重回帰分析を行った。

結果

①の研究では脈絡叢の体積は、タウ、アミロイド沈着共に正の相関を示した。特に AD 患者においてはタウとの相関を強く認めた。

②の研究において、VBM の灰白質解析では、PSP 群は正常群に比して、両側前頭葉、側頭葉内側、島皮質に優位に体積の減少を認めた。白質解析では、PSP 群では脳幹に優位の体積減少を認めた。DTI-ALPS と脳部分容積の重回帰分析では、灰白質解析では右

前頭葉～島皮質に、また白質解析では、脳幹被蓋にそれぞれ正の相関を認めた。

結論

MRI で容易に求められる脈絡叢の体積は、AD 患者におけるタウ沈着の指標となりうることが示された。また DTI-ALPS と相関を認める部位が、灰白質では前頭葉、白質では脳幹被蓋という PSP のターゲット部位であり、DTI-ALPS は PSP の良いバイオマーカーになりうることを示した

参考文献

1. Ota M, Sato N, Nakay M, et al. Relationship between the tau protein and choroid plexus volume in Alzheimer's disease. NeuroReport 2023, 34:546-550.
2. Ota M, Sato N, Takahashi Y, et al. Correlation between the regional brain volume and glymphatic system activity in progressive supranuclear palsy. Dement Geriaty Cogn Disorder 2023;DOI:10.1159/000530075.

Lewy 小体病における認知症発症リスクの同定に関する研究

分担研究者 齊藤勇二
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部

緒言

パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症などの Lewy 小体病において、認知症の合併は予後不良因子である。PD 患者における認知症発症リスクとしては、嗅覚低下やレム睡眠行動異常症 (RBD)、自律神経障害などが考えられている。PD 患者は運動症状が発症する以前からすでに嗅覚低下や睡眠障害、自律神経障害などの非運動症状がみられることが明らかになり、これらは将来の PD 発症を予測するバイオマーカーとして注目されている。また、これらの非運動症状は運動症状のサブタイプとも関連していることがわかってきている。この中で RBD は PD や Lewy 小体病で高頻度に見られる睡眠関連障害であるが、PD に RBD を合併する例では認知症合併が多いなど、RBD は Lewy 小体病の認知症とのつながりが高いと考えられ、さらに RBD 患者では嗅覚障害や自律神経障害などの合併が多いなど、 α シヌクレイン病理の拡がりなど、病理学的な背景と関連していることが推察される。

本研究では Lewy 小体病患者における RBD に着目し、運動・非運動症状の進展様式の違いや環境因子の影響、他の認知症関連分子との関連を臨床側からアプローチするとともに、それらと髄液中蛋白質の網羅的解析データを融合させ、Lewy 小体病をはじめとした神経変性認知症病態のバイオマーカーを見出すことを目的とする。さらに、Lewy 小体病と同様に異常蛋白質蓄積によって生じる神経変性性認知症について、臨床データベース化を進め、希少な神経変性性認知症に関する知見を提供する。

方法

本研究では PD 患者を RBD の出現時期によって層別化し、各群で認知機能障害や幻覚などの精神症状の出現様式などを検討した。さらに、PD 患者の脳脊髄液中の既知の蛋白質の増減および蛋白質の網羅的解析の結果から得られた予備的知見をもとに、関連する分子動態に違いがあるかを各群で検討した。また、Lewy 小体病と同様のパーキンソニズムを呈するタウオパチーを中心に、神経変性性認知症について臨床データベース化を進めた。

1) PD 患者の臨床症状は NCNP 病院のコホート研究のデータベースを使用した。これまでに PD 患者

においては RBD の発症様式によって髄液中の蛋白発現量の違いがみられ、関連するパスウェイを同定しており、このパスウェイに関連する分子が PD コホート患者血液で変動しているかを検証した。

2) タウオパチーやプリオン病などの神経変性性認知症のデータベース化には NCNP 病院での診療歴のある患者を抽出し、臨床・画像・病理などの臨床情報を中心に実施した。

結果

RBD に着目して層別化した PD コホート患者で、臨床的な認知機能の進行の経時的データを検討したところ、RBD の出現様式は認知機能低下や精神症状発現に関連していることが示唆された。これら層別化した PD 患者における脳脊髄液中の蛋白質網羅的解析で得られたパスウェイに関連する認知症関連蛋白質について、血液中での変化を検証したところ、この分子の増減は認知機能低下や精神症状の発症との関連が示唆された (脳脊髄液の網羅的解析はがん研究会植田幸嗣博士に実施していただいた)。

神経変性認知症疾患のデータベース化については、タウ蛋白質の変異を有する症例や孤発性タウオパチー、遺伝性プリオン病など、剖検で確定診断している症例を中心に臨床・画像・病理所見を統合的にデータベース化し、論文公表準備を進めている。

考察

PD など Lewy 小体病の運動症状発症前の発症予測マーカーとして注目されている RBD は認知機能低下を併発しやすいといわれているが、その有無だけでなく、その様式によっても認知機能低下や精神症状などの進展に関与していること、さらに脳脊髄液中の認知症関連分子との関連が示唆されていることが本研究から明らかになっている。さらに、血液中の当該分子の動態が PD 患者の認知症や精神症状発症に関連していることが明らかになったことは、侵襲性の少ない血液検体で PD 患者の認知症発症を予測するマーカーとして応用可能なことを示している。Lewy 小体病の病原蛋白質である α シヌクレインと、本研究で同定された認知症関連の分子が関連した病態なのか、あるいは独立した合併事象なのかなど、両分子間の相互作用などは本研究では検証できていない。今後、Lewy 小体病を足掛かりにした本研究成果もとにして、神経変性認知症疾患全体に共通する病態メカニズムが明らかになることが期待される。

結論

PD など Lewy 小体病における認知症発症リスクの同定に関する臨床・分子的バイオマーカーの探索を行った。本研究では特に侵襲性の少ない血液検体

から，認知症に関連する分子が PD 患者における認知症や精神症状を予測するバイオマーカーとして見出したことは，今後の Lewy 小体病患者における認知症の発症メカニズムの解明や，予後予測や薬剤選択などに臨床応用できると期待される．

参考文献

なし

BPSD のある認知症者と介護者に対する ICT を用いたアプローチの有用性の検証

分担研究者 大町佳永
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院司法精神診療部 医長

緒言

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の治療は、薬物療法よりもケアや環境調整、リハビリテーションなどの非薬物療法が優先される。認知症者だけでなく、その介護者に対しても介入が必要である。本研究では、BPSD のある認知症者と介護者のそれぞれに対して、ICT を用いたアプローチの有用性を検証し、新たなエビデンスを創出する。
① 認知症介護者のためのインターネットを用いた心理評価プログラムの効果検証

The World Health Organization (WHO) により、介護者の知識や技術の向上、精神的ストレスの軽減、自己効力感やメンタルヘルスの向上を目指し、問題解決技法および認知行動療法の技術を用いたオンライン自己学習プログラム iSupport が作成された。本研究では、iSupport 日本版 (iSupport-J) を開発し、その有用性を検証するための RCT を行う。また、介護うつや燃えつきを予防、早期発見するためには、介護者自身がストレスに気づき、医療や介護サービスなどに相談できるようになることが重要と考えられる。本研究では、介護者自身が精神状態をセルフモニタリングできるように、心理評価をフィードバックする web アプリケーションを作成し、iSupport-J の RCT において被験者に提供する。

② BPSD に対するロボットの有用性の検証

認知症高齢者等に対するコミュニケーションロボットを用いた研究において、不安、焦燥感、抑うつ、痛み、無気力、孤独感、興奮、不眠を軽減させるという効果が報告されており、QOL の向上、処方薬の使用量減少、費用対効果のメリットなども示されている。LOVOT (ラボット) は、GROOVE X 株式会社が開発したコミュニケーション・ペット型ロボットで、全身のタッチセンサーで触られ方を認識し、個人を識別して面倒を見てくれた人に懐く。本研究では、認知症を含む高齢入院患者を対象に、不安などの精神症状がロボットによって軽減する効果を検証するための研究計画を立案し、予備的研究を実施する。

方法

① 令和 3 年 1 月より開始した RCT を継続する。
日本全国の認知症介護者を対象に、専用ホームページから被験者を募集する。全国紙等に広告を掲載し、被験者募集を促進する。iSupport-J システムへの登録後、心理評価とアンケート (ePRO) によるスクリーニングを行い、重度のうつ状態あるいは不安状態にある介護者は除外する。選択基準を満たし無作為割付の対象となった被験者は、ランダムで早期介入群とウェイティングリスト (WL) 群とに分ける。早期介入群は、iSupport-J に 3 か月間取り組み、ベースライン、開始 1 か月時、3 か月時 (介入終了時) 及び 6 か月時 (後観察時) に心理評価とアンケート調査を実施する。WL 群では 3 ヶ月経過後から iSupport-J に 3 か月間取り組み、ベースライン、1 ヶ月時、3 ヶ月時 (介入開始時)、6 ヶ月時 (介入終了時) に心理評価とアンケートを実施する。目標症例数は各群 104 名とする。割付の対象とならないものの除外されない被験者については、低介護負担群として探索的に評価する。Zarit 介護負担尺度日本語版: J-ZBI (介護負担)、CES-D Scale (抑うつ症状)、GAD-7 日本語版 (不安) の結果を、被験者にフィードバックするシステムを開発し実装する。

② 研究の実現可能性や妥当性を評価するために、国立精神・神経医療研究センター内の複数の部署に LOVOT を貸し出し、アンケート調査を実施する。予備的研究としての研究計画を立案し、倫理委員会に申請する。

結果

① 令和 3 年 1 月から令和 6 年 1 月まで RCT を実施した。同意取得数は 433 名、このうち割付対象は 240 名 (早期介入群 121 名、WL 群 119 名) であった。ベースラインは、女性が 82.4% と多く、平均年齢は 58.6 歳、J-ZBI 総得点の平均は 58.2 点と中等度負担感であった。3 ヶ月時点でのデータを解析した結果、早期介入群において J-ZBI 総得点の有意な改善が認められた。CES-D Scale と GAD-7 は、統計学的有意差を示さなかった。WHO が主催する web 会議で各国の iSupport 研究チームと情報共有を行い、国際学会で発表した。J-ZBI、CES-D Scale、GAD-7 の結果をフィードバックするシステムを被験者に提供した。

② 軽度認知障害及び軽度認知症、軽度～中等度のうつ病・うつ状態、パーキンソン病の高齢入院患者を対象に、LOVOT を 1 週間使用する群と対照群とにランダムで割り付け、不安、抑うつ、プログラムへの満足度等を評価する計画を立案し、倫理委員会の承認を得た。

考察

① iSupport-J を 3 ヶ月間使用することで、介護負担感が軽減することが示された。抑うつと不安については、統計学的な有意差を認めなかったが、重度の抑うつ・不安を呈する介護者を除外したためと考えられる。

② 職員や病棟内での試用において好意的な意見が多かった中で、転倒や感染のリスク、大部屋で使用情况の場合の他患への影響といった懸念があり、研究計画の立案が難航した。ロボットを入院患者に導入する際には、環境などに十分な配慮が必要と考えられる。

結論

認知症介護者にとって、インターネットを用いた自己学習プログラムは有用であると考えられる。

BPSD に対するロボットの有用性の検証については、データの収集を開始する。

行政と連携した前臨床期・早期認知症レジストリーの構築と早期介入の地域医療モデル開発の研究

分担研究者 塚本忠
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科 医長
認知症センター・認知症疾患医療センター

緒言

前臨床期認知症のデータベースを構築するためのモデルケースとして、NCNP 病院認知症センターは、2018 年 9 月から、東京都小平市での自覚的認知機能障害の人や前臨床期認知症の人を対象として「もの忘れチェック会」を定期的に開催している。市と共に作成したマニュアルに従い、チェック会をほぼ毎月（年に 10 回）開催し、データベース登録者の総数を増やし、データを充実させてきている。また、2020 年 4 月から小平市の「健康ポイント」事業に参加し、参加市民の運動活動量の変化と認知機能の変化の経時的相関を調べる研究を継続している。

方法

- ① 小平市役所、小平市地域包括支援センター、小平医師会などと連携を取りながら小平市在住の高齢者で、自らの高次機能障害（認知機能障害）を自覚しながらも日常生活を支障なく過ごしているひと（自覚的認知機能障害のひと）のデータベースを構築し、その後の経過を追跡調査する。
- ② 毎年募集される「健康ポイント」事業の参加者に対して、年度初めと年度末に認知機能検査を行い、運動による認知機能の向上、低下抑制などの介入効果を調べる。

倫理的問題について

前臨床期の認知症に関する研究については、すでに倫理委員会で承認を得ている。

結果

- ① 当院において認知症センターならびに認知症疾患医療センターによって運営されているもの忘れ外来から preclinical 期にあると思われる症例患者の同意を得て、データベースに登録している（2024 年 03 月 28 日現在 103 人）（昨年同時期 82 人）。

② 東京都を対象とする認知症前臨床期および自覚的認知機能障害期のデータベースを構築する研究のモデルとして、小平市高齢者支援課や地域包括支援センターと協力して市に住む高齢者でみずからの「もの忘れ」を自覚しているものの日常生活に支障が出ていない症例を拾い出す早期発見する「ブレインヘルスプロジェクト」に基づき、2018 年 9 月以降、継続してきたが、2022 年からは年に 10 回、「もの忘れチェック会」を開催しており、2023 年とも同様に 10 回開催した。

③ 小平市健康推進課が行っている「健康ポイント事業」に参加し、年度初めと年度終わりに自記式質問紙様式の認知機能検査である TYM-J で認知機能を評価し、インセンティブを付与して得られた市民の運動量の変化と認知機能の運動前後の差に関係があるかを確認した。全年齢層で運動により認知機能が上昇し、特に 60 歳代以上では運動量と認知機能改善の程度に相関があることがわかった。

考察

2020 年初から続いた COVID-19 の流行によって公開講座・講演会など人を集めて行う機会が著明に減った。しかし、2022 年後期となってからは、もの忘れチェック会や「健康ポイント」への参加も基に戻ってきている。今後の参加者の増加が見込まれる。

結論

アルツハイマー病の疾患修飾薬も上市され、早期認知症や前臨床期認知症の人を発見・登録する事業は、今後ますます重要な研究分野になると思われる。

参考文献

1. 塚本忠, 生活習慣と認知症発症予防, CLINICAL NEUROSCIENCE. vol.41(9) p1178-1181

神経変性疾患モデルマウスにおける環境要因の影響の解析

研究協力者 皆川 栄子

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 モデル動物開発研究部 特任研究室長

緒言

認知症およびその主な原因疾患である神経変性疾患の病態には遺伝要因と非遺伝要因（環境要因）が寄与する。近年、欧米先進諸国の少なくとも一部では認知症の有病率や罹患率が減少に転じており、既知の非遺伝リスク要因（糖尿病、高血圧、心血管疾患の既往など）の交絡を排除してもなお有意な減少が見られたとの報告もある。このような知見は認知症・神経変性疾患が予防可能な疾患であることを示唆しており、認知症・神経変性疾患の予防標的となる未知の非遺伝要因を同定して、その背景機構を解明することがこれらの疾患の克服に向けた重要な手がかりとなるものと期待される。

我々はこれまで認知症・神経変性疾患病態に寄与する新たな非遺伝要因の候補として睡眠の異常、なかでも神経変性疾患の患者や非認知症高齢者にしばしばみられる中途覚醒の増加に着目して研究を進めてきた。とりわけ、ヒトと相同性の高い睡眠-覚醒制御機構を持つモデル動物であるマウスの特性を生かして、睡眠の異常が認知症や神経変性疾患モデルマウスの行動学・病理学・生化学的表現型に与える影響を解析し、睡眠の異常と神経変性疾患病態の因果関係を明らかにするとともに、その背景にある機構を明らかにすることをめざしている。我々はこれまでにアルツハイマー病（AD）モデルマウスに対して患者特有の慢性的な中途覚醒の増加を誘発し、中途覚醒回数とADの特徴的な病理所見であるアミロイド β 蓄積量が有意な正の相関を示すことを見出した¹⁻²⁾。

そこで本研究では、神経変性疾患には「異常タンパク質の蓄積による神経細胞の機能不全と神経細胞死」という共通の基盤的病態が存在することにもとづき、ADに次いで患者数の多い神経変性疾患であるパーキンソン病（PD）の病態、なかでも運動症状が顕在化する前の前駆期の病態に着目して、中途覚醒の増加をはじめとする睡眠の異常がPD病態にどのように寄与するかを明らかにするとともに、その背景にある機構を明らかにすることをめざす。

方法

PD患者において運動症状の顕在化以前の時期（前駆期）に出現する症状を再現したPD前駆期モデルマウスに慢性的な中途覚醒の増加を誘発した際

の、PD患者の前駆症状に対応するマウスの行動学的表現型の変化と病理学的変化を解析した。

結果

PD前駆期モデルマウスに出現する複数の行動学的表現型について、中途覚醒の増加により発症が早まる、または症状が増悪することを見出した。またこれらの症状悪化に対応する脳部位における病理学的変化を見出した。さらに、睡眠の異常の重症度とこれらの表現型の一部が有意に相関することを見出した。

考察

以上の結果は中途覚醒の増加がPD病態に寄与する非遺伝要因である可能性を示唆するとともに、睡眠の異常による病態進行がAD特異的な現象ではないことを示唆している。従来、中途覚醒の増加をはじめとする神経変性患者の睡眠の異常は、神経変性病理が睡眠-覚醒や概日リズムの制御機構に波及した結果として生じるものと考えられてきたが、我々の結果は従来の考え方とは逆に、睡眠の異常が神経変性病態を進行させることを示唆する。すなわち睡眠は様々な神経変性疾患に共通して病態に寄与する非遺伝要因である可能性があると考えられる³⁾。

現在、これらのPD前駆期モデルマウス由来の脳組織・血液・脳脊髄液などを用いたトランスクリプトーム解析・プロテオーム解析や、糞便の16S rRNA解析による腸内細菌叢解析などを進めている。今後はこれらの解析を通じて、中途覚醒の増加による前駆症状悪化の背景にある分子機構の解明をめざす。

結論

睡眠は様々な神経変性疾患に共通して病態に寄与する非遺伝要因である可能性が示唆された。

参考文献

1. Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K, Yagihara H, Fujita H, Wada K, Nagai Y. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci Lett*. 2017;653: 362-36
2. Minakawa EN, Wada K, Nagai Y. Sleep disturbance as a potential modifiable risk factor for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2019, 20(4). pii: E803.
3. Minakawa EN. Bidirectional Relationship Between Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2022, 13:927994.

Hybrid Studies of Basic and Clinical Research on Neurocognitive Neurodegenerative Disorders

Takeshi Iwatsubo, M.D., Ph.D.
Principal Investigator of the Research Group
National Center of Neurology and Psychiatry

(1) Purpose of the study group

The mission of the study group was to elucidate the pathogenesis/pathophysiology of neurocognitive neurodegenerative disorders, and to develop methods for their prevention, therapy and care. To achieve the goal, the group conducted following three projects; 1) basic research, 2) clinical investigation, and 3) development of new treatment and care of neurocognitive disorders.

(2) Members of the research group:

Takeshi Iwatsubo, Hidehiro Mizusawa, Tomohiro Kabuta, Masato Hasegawa, Yuji Saitoh, Masaki Takao, Noriko Sato, Tadashi Tsukamoto, Yoshie Ohmachi, Eiko N Minakawa

(3) Results and Discussion

1) Translational studies of neurocognitive disorders

We found that casein kinase 1 δ/ϵ phosphorylates FUS and ameliorates FUS-mediated neurodegeneration. Cryo-electron microscopy determined the structures of α -synuclein or TDP-43 filaments from the brains of patients with PD, PDD and DLB, or FTLD-TDP. We also found the Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains.

We found that sleep disturbance is a possible modifiable risk factor in Parkinson's disease model mice. To apply some results of basic research to clinical investigation, we have done proteome analyses of cerebrospinal fluids of patients with and without preceding sleep disturbance in neurocognitive disorders.

2) Clinical investigation of neurocognitive disorders

Studies using free water imaging suggested that tau aggregation or neuroinflammation elevates the free water in AD. The free water imaging can be used for the assessment of neurodegenerative change and progress. Using DTI-ALPS, the relationships between the deposition of amyloid- β and tau protein and glymphatic system activity were suggested in Alzheimer's Disease.

Pathologic studies of the postmortem brains of people with super longevity (110 years and over) suggested that there are factors which delay or prevent the pathologic changes with aging in people with super longevity.

3) Study on new treatment and care of the disorders.

For persons who care patients with these disorders, we have developed Japanese version of iSupport (iSupport-J), which was developed based on WHO's Mental Health Gap Action Program. We have started to investigate the usefulness of iSupport-J.

We have started and continued Brain Health Project Kodaira under the collaboration with Kodaira city as well as Kodaira Medical Association.