

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名： (日本語) タウを標的とする新規画像診断法と治療法の研究開発コンソーシアム構築
(英語) Establishment of a research and development consortium on novel imaging diagnostics and therapeutics targeting tau pathologies
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
脳機能イメージング研究部
チームリーダー 樋口 真人
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Functional Brain Imaging,
National Institute of Radiological Sciences,
National Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology
Team Leader, Makoto Higuchi
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) スルファチドによるタウ凝集阻害を例とした治療薬シーズの評価と
開発プラットフォーム形成
- 開発課題名： (英語) Evaluation of therapeutic drugs for dementia, and forming consortium
for research and development by Sulfatide as an example.
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人学習院 学習院大学 理学部生命科学科 教授 高島 明彦
- 所属 役職 氏名： (英語) Gakushuin University, Faculty of Science, Department of Life Science,
Professor, Akihiko Takashima

分担研究 (日本語) タウ蛋白凝集阻害剤による臨床試験及びバイオマーカーのスクリーニング
開発課題名: (英語) Clinical trials of anti-tau aggregation medication and disease-specific biomarker development

研究開発分担者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学
教授 服部 信孝

所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine,
Professor, Nobutaka Hattori

分担研究 (日本語) 脳内タウ病変と神経炎症および生体画像・病理相関に関する研究
開発課題名: (英語) Study of in vivo imaging of tau and neuroinflammation and pathological relevance

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 光先端医学教育研究センター
教授 尾内 康臣

所属 役職 氏名: (英語) Hamamatsu University School of Medicine, Medical Photonics Research
Center, Professor, Yasuomi Ouchi

分担研究 (日本語) 認知症早期/発症前におけるタウイメージングの有用性の検証
開発課題名: (英語) Utility of tau-imaging in diagnosis of early or prodromal dementia

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人大阪市立大学 大学院医学研究科 神経内科学
教授 伊藤義彰

所属 役職 氏名: (英語) Osaka City University Graduate School of Medicine, Neurology,
Professor, Itoh Yoshiaki

分担研究 (日本語) 認知症早期/発症前におけるタウイメージングの有用性の検証
開発課題名: (英語) Utility of tau-imaging in diagnosis of early or prodromal dementia

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者

樋口らの量子科学技術研究開発機構（QST）は、浜松医科大学や大阪市立大学との連携により、 ^{11}C PBB3-PET の多施設臨床評価を主導した。この評価において、QST 内では健常ボランティア 17 名、軽度認知障害患者 7 名、ならびにタウ蓄積型認知症患者としてアルツハイマー病患者 11 名、進行性核上性麻痺（PSP）患者 4 名、皮質基底核変性症（CBD）患者 2 名、レヴィ小体病患者 9 名のスキャンを実施した。スキャンを行った PSP 患者 3 名については、連携者の協力を得て死亡後に剖検を実施し、画像病理相関解析を通じて技術検証を行った。順天堂大学との連携で、タウ遺伝子変異患者 4 名のタウ PET により、ドロキシドパ薬効評価を開始した。新規タウプローブ ^{18}F AM-PBB3 と ^{18}F PM-PBB3 開発し、動物での評価を経て QST で臨床評価を開始した。また、企業と共同して ^{18}F PM-PBB3 の臨床試験第 0 相実施と第 1 相準備を行った。新規タウ凝集阻害剤の基本構造を同定すると共に、学習院大学との連携で非臨床インビボ評価系を構築した。2 回の進捗会議とタウ研究ミーティングを通じて、タウ・トランスレーショナル・コンソーシアムの基本体制を設立した。

研究開発分担者

▶ ^{11}C PBB3-PET の多施設臨床評価とタウ蓄積の修飾因子解明

・浜松医科大学

^{11}C PBB3 と神経炎症プローブ ^{11}C DPA713 を用いて、アルツハイマー病患者 9 名と健常ボランティア 14 名の PET 計測を行い、早期認知症のタウおよび炎症病態の特徴を描出することができた。早期患者のため生前同意は得られておらず、画像病理相関の対象にはならなかった。

・大阪市立大学

孤発性アルツハイマー病患者 4 名、軽度認知機能障害患者 3 名、健常ボランティア 12 名について、 ^{11}C PBB3 とアミロイドプローブ ^{11}C PiB を用いて PET 撮像を行った。健常ボランティアの中では、加齢に伴い大脳皮質に ^{11}C PBB3 の集積増加を認めたが、 ^{11}C PiB の増加は認めなかった。軽度認知障害では ^{11}C PBB3 と ^{11}C PiB の両者の集積が増加し、アルツハイマー病では特に ^{11}C PiB の増加が顕著となった。加齢においてはタウの沈着が先行し、軽度認知障害やアルツハイマー病ではタウとアミロイドの病理が相互に修飾し合う可能性が示唆された。家族性アルツハイマー病 1 名、PSP3 名、CBD3 名、失語症 6 名、アミロイド陰性認知症 5 名でも、 ^{11}C PBB3-PET の有用性を明らかにした。

▶ ドロキシドパの薬効評価と遺伝的・代謝的因子の解析

・順天堂大学

インビトロおよびマウス実験でタウ凝集阻害効果が確認されているドロキシドパについて、2 つの臨床試験（観察期間 1 年間）を進め、患者登録はそれぞれ 67%（N279 家系、FTDP-MAPT）、50%（孤発性 PSP）であり、QST と連携して経過観察と評価を実施した。また、PSP 群血漿に特異的なステロール代謝異常を同定した。

▶ タウ凝集阻害剤開発

・学習院大学

タウ凝集阻害スクリーニングから、イソプロテレノールと異なるタウの部位を標的とし、タウ凝集を阻

害する化合物を得た。また、ビールのホップ由来の成分イソ α 酸が神経炎症を抑制することを見出した。さらに、内在性スルファチドによる、生体内でのタウ病変形成阻害作用の検証を、分解酵素の遺伝子欠損マウスで確認した。

Research accomplishments by Principal Investigator

Higuchi and coworkers at QST led a multi-center clinical evaluation of [^{11}C]PBB3-PET in collaboration with Hamamatsu University and Osaka City University. In this program, the QST group scanned 17 normal volunteers, 7 mild cognitive impairment, 11 Alzheimer's, 4 progressive supranuclear palsy (PSP), 2 corticobasal degeneration (CBD) and 9 dementia with Lewy bodies patients. Autopsy was performed for 3 PSP patients who had undergone PET to assess correlations between PET and neuropathological data in the same individuals. Tau PET in subjects with familial and sporadic tauopathies was also conducted along the course of a treatment with droxydopa in partnership with Juntendo University. Moreover, the QST group examined the feasibility of clinical PET with novel tau probes, [^{18}F]AM-PBB3 and [^{18}F]PM-PBB3, carried out a phase 0 clinical trial, and initiated preparation for a phase 1 clinical trial for these compounds in collaboration with a company. A core structure of tau aggregation inhibitors was also identified, and an in vivo system for evaluating drug candidates was constructed in cooperation with Gakushuin University. In addition, the basis of Tau Translational Consortium was established through internal and open meetings.

Research accomplishments by Co-investigators

➤ Multicenter [^{11}C]PBB3-PET study and investigation of factors modifying tau pathologies

Ouchi and colleagues at Hamamatsu University performed PET measurements with [^{11}C]PBB3 and an neuroinflammation probe, [^{11}C]DPA713, for 9 patients with Alzheimer's disease and 14 healthy volunteers to depict the pathophysiological features of this disease. Because these patients were all at an early stage and did not submit a written informed consent, all measurements in this fiscal year were not intended to correlate in vivo PET and postmortem neuropathological findings.

Itoh and coworkers at Osaka City University performed PET with [^{11}C]PBB3-PET and an amyloid probe, [^{11}C]PiB, for 3 cases with sporadic Alzheimer's disease, 3 cases with mild cognitive impairment and 12 healthy volunteers. In healthy controls, an age-dependent accumulation of [^{11}C]PBB3 signals was observed in the cerebral cortices in the absence of [^{11}C]PiB(+) amyloid. Both [^{11}C]PBB3 and [^{11}C]PiB signals significantly increased in mild cognitive impairment, and [^{11}C]PiB signals further increased in Alzheimer's disease. Age-dependent tau deposition takes place first, followed by reciprocal modifications of tau and amyloid pathologies in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A case of familial AD, 3 PSP, 3 CBD, 6 aphasia and 5 amyloid-negative dementia patients were also examined with [^{11}C]PBB3- and [^{11}C]PiB-PET, clarifying the utility of [^{11}C]PBB3-PET.

➤ Clinical trial for droxydopa and analysis of genetic and metabolic modifiers of tauopathies

Hattori and colleagues at Juntendo University conducted two clinical trials for droxydopa, a drug proven to inhibit tau aggregation, for evaluation of its effect to suppress tau aggregation in patients with the N279K FTDP-MAPT mutation and sporadic PSP. Using liquid chromatography-mass

spectrometry and capillary electrophoresis-mass spectrometry, abnormalities in sterol metabolism specific for PSP were detected.

➤ Development of tau aggregation inhibitors

Takashima and colleagues at Gakushuin University identified chemical compounds, which interact a region of tau protein distinct from an isoproterenol binding site. Iso α acid, a constituent of beer, was found to act as an inhibitor of neuroinflammation. Knockout of an enzyme degrading sulfatide resulted in blockade of tau phosphorylation, suggesting that an increased level of endogenous sulfatide is a possible target for therapy of tauopathy.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2件、国際誌 17件)

(量子科学技術研究開発機構：国内誌 0件、国際誌 9件)

1. Makoto Higuchi, Bin Ji, Jun Maeda, Naruhiko Sahara, Tetsuya Suhara. In vivo imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2016-05, 7(2), 139 – 144.
2. Lu Wang, Wakana Mori, Ran Cheng, Joji Yui, Akiko Hatori, Longle Ma, Yiding Zhang, Benjamin H. Rotstein, Masayuki Fujinaga, Yoko Shimoda, Tomoteru Yamasaki, Lin Xie, Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Makoto Higuchi, Neil Vasdev, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang. Synthesis and Preclinical Evaluation of Sulfonamido-based [¹¹C-Carbonyl]-Carbamates and Ureas for Imaging Monoacylglycerol Lipase. *Theranostics*. 2016-05, 6(8), 1145 – 1159.
3. Anna Barron, Masaki Tokunaga, Ming-Rong Zhang, Bin Ji, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi. Assessment of neuroinflammation in a mouse model of obesity and β -amyloidosis using PET. *Journal of Neuroinflammation*. 2016-08, 13(1), 221-1 - 221-14.
4. Keiko Imamura, Naruhiko Sahara, Nicholas M Kanaan, Kayoko Tsukita, Takayuki Kondo, Yumiko Kutoku, Yutaka Ohsawa, Yoshihide Sunada, Koichi Kawakami, Akitsu Hotta, Satoshi Yawata, Dai Watanabe, Masato Hasegawa, John Q Trojanowski, Virginia M-Y Lee, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Haruhisa Inoue. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTLD patient iPSC-derived neurons. *Scientific Reports*. 2016-10, 6, 34904-1 - 34904-10.
5. Bin Ji, Hiroyuki Kaneko, Takafumi Minamimoto, Haruhisa Inoue, Hiroki Takeuchi, Katsushi Kumata, Ming-Rong Zhang, Ichio Aoki, Chie Seki, Maiko Ono, Masaki Tokunaga, Satoshi Tsukamoto, Koji Tanabe, Ryong-Moon Shin, Takeharu Minamihisamatsu, Seiji Kito, Barry J. Richmond, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi. Multimodal Imaging for DREADD-expressing Neurons in Living Brain and Their Application to Implantation of iPSC-derived Neural Progenitors. *Journal of Neuroscience*. 2016-11, 36(45), 11544 – 11558.

6. Hitoshi Shimada, Soichiro Kitamura, Hitoshi Shinoto, Hironobu Endo, Fumitoshi Niwa, Shigeki Hirano, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Yasuyuki Kimura, Satoshi Kuwabara. Association between A β and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A [^{11}C]PBB3-PET study. 2017-01, *Alzheimers Dement (Amst)*. 6, 11 – 20.
7. Aki Shimozaawa, Maiko Ono, Daisuke Takahara, Airi Tarutani, Sei Imura, Masami Masuda-Suzukake, Makoto Higuchi, Kazuhiko Yanai, Shin-ichi Hisanaga, Masato Hasegawa. Propagation of pathological α -synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017-02, 5, 12-1 - 12-14.
8. Yasuyuki Kimura, Jun Maeda, Makiko Yamada, Keisuke Takahata, Keita Yokokawa, Yoko Ikoma, Chie Seki, Hiroshi Ito, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara. Measurement of psychological state changes at low dopamine transporter occupancy following a clinical dose of mazindol. *Psychopharmacology*. 2017-02, 234(3), 323 – 328.
9. Maiko Ono, Naruhiko Sahara, Katsushi Kumata, Bin Ji, Ruiqing Ni, Shunsuke Koga, Dennis W Dickson, John Q Trojanowski, Virginia M-Y Lee, Mari Yoshida, Isao Hozumi, Yasumasa Yoshiyama, John C van Swieten, Agneta Nordberg, Tetsuya Suhara, Ming-Rong Zhang, Makoto Higuchi. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*. 2017-03, 140(3), 764 – 780.

(学習院大学：国内誌 0件、国際誌 5件)

10. Yoshitake J, Takashima A, and et al(8th of 8 people) Modification of Tau by 8-nitro-cGMP. *J Biol Chem*. 2016 Oct 21, 291(43):22714-22720. (査読有)
11. Takashima A. Mechanism of neurodegeneration through tau and therapy for Alzheimer disease. *Journal of Sport and Health Science*. 2016 Dec, 5(4):391-392 (査読有)
12. Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T. Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. *Mol Brain*. 2017 Jan 5, 10(1):2(査読有)
13. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. *Cell Rep*. 2017 Jan 31, 18(5):1118-1131. (査読有)
14. Ano Y, Dhata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Iso- α -acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2017 Mar 3, 292(9):3720-3728. (査読有)

(順天堂大学：国内誌 2件、国際誌 0件)

15. 石川景一, 服部信孝. パーキンソン病の病態メカニズムからみた根本治療の可能性. [特集] 内科医がおさえておくべきパーキンソン病治療のポイント、内科. 2016, 118(2), 175-180

16. 服部 信孝. パーキンソン病とミトコンドリア (特集 パーキンソン病の基礎と臨床の最先端) -- (パーキンソン病の病態と治療). 脳. 2016, 21 19(4), 330-334,317

(浜松医科大学 : 国内誌 0 件、国際誌 3 件)

17. Kakimoto A, Ito S, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. Age-related gender-specific changes in the brain metabolism and morphology. J Nucl Med. 2016 Feb, 57(2):221-5.
18. Oboshi Y, Kikuchi M, Terada T, Yoshikawa E, Bunai T, *Ouchi Y. Alterations in phase-related prefrontal activation during cognitive tasks and nicotinic $\alpha 4\beta 2$ receptor availability in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2016 May 30, 53,817-830.
19. Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Takebayashi K, Iwata Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Mori N, Ouchi Y. Depiction of microglial activation in aging and dementia: Positron emission tomography with [^{11}C]DPA713 versus [^{11}C](R)PK11195. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 Mar, 37(3):877-889.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Neurodegenerative dementias as proteinopathies, 口頭, Makoto Higuchi. Brain Networks: From Molecules To Diseases, Neuroscience and Mental Health, Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, 2017/03/17, 国外.
2. 神経変性疾患病理の生体イメージング, 口頭, 樋口 真人, 第 13 回パーキンソン病臨床懇話会, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 2016/12/02, 国内.
3. 認知症の克服に向けた核医学の貢献, 口頭, 樋口 真人, 島田 斉, 木村 泰之, 佐原 成彦, 堀口 隆司, 須原 哲也, 第 56 回日本核医学会学術総会・第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会, 日本核医学会・日本核医学技術学会, 2016/11/03, 国内.
4. 放射線応答と認知障害をつなぐ 神経免疫細胞のイメージング, 口頭, 樋口 真人, 日本放射線影響学会第 59 回大会, 日本放射線影響学会, 2016/10/26, 国内.
5. PBB3 in AD and non-AD tauopathies, 口頭, Makoto Higuchi, Tau PET Futures Meeting, Tau Consortium, 2016/10/14, 国外.
6. Development of PBB3, 口頭, Makoto Higuchi, Tau PET Futures Meeting, Tau Consortium, 2016/10/13, 国外.
7. アルツハイマー病の臨床診断 ～画像検査とバイオマーカー～, 口頭, 樋口 真人, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 日本神経精神薬理学会年会, 2016/07/03, 国外.
8. 変性型認知症の分子イメージング Molecular imaging of neurodegenerative dementias, 口頭, 樋口 真人, 島田 斉, 田桑 弘之, 佐原 成彦, 須原 哲也, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, 日本神経精神薬理学会, 2016/07/02, 国外.
9. タウ病変の生体イメージング, 口頭, 樋口 真人, Stroke 2016, 日本脳卒中学会、日本脳卒中の外科学会、スパズム・シンポジウム, 2016/04/15, 国内.

10. 認知症タウイメージングの進歩, 口頭, 樋口 真人, 第2回東西合同脳神経外科認知症研究会, 東西合同脳神経外科認知症研究会, 2016/04/09, 国内.
11. In vivo multimodal imaging of tauopathy revealed a rapid turnover of pathological tau inclusions in a tauopathy mouse model, 口頭, Naruhiko Sahara, Hiroyuki Takuwa, Ai Ishikawa, Takuya Urushihata, Takeharu Minamihisamatsu, Masaki Tokunaga, Masafumi Shimojo, Shoko Uchida, Izumi Matsumoto, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, SFN2016 北米神経科学会, Society for Neuroscience, 2016/11/16, 国外.
12. The association between A β and tau accumulation and its influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: [^{11}C]PBB3 PET Study, 口頭, Hitoshi Shimada, Tetsuya Suhara, Hitoshi Shinoto, Hironobu Endo, Fumitoshi Niwa, Soichiro Kitamura, Shigeki Hirano, Yasuyuki Kimura, Makiko Yamada, Naruhiko Sahara, Ming-Rong Zhang, Satoshi Kuwabara, Makoto Higuchi, Alzheimer's Association International Conference 2016, Alzheimer's Association, 2016/07/23, 国外.
13. New method of quantification of tau pathology with ^{11}C -PBB3 PET using reference tissue extracted from cerebral cortical gray matter, 口頭, 木村 泰之, 遠藤 浩信, 市瀬 正則, 島田 斉, 関 千江, 生駒 洋子, 篠遠 仁, 樋口 真人, 張 明榮, 須原 哲也, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting 2016, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016/06/14, 国外.
14. Development of novel tau PET tracers. [^{18}F]AM-PBB3 and [^{18}F]PM-PBB3, ポスター, Maiko Ono, Soichiro Kitamura, Hitoshi Shimada, Naruhiko Sahara, Hiroyuki Takuwa, Yasumasa Yoshiyama, John Trojanowski, Virginia Lee, Tetsuya Suhara, Ming-Rong Zhang, Ming-Kuei Jang, Gilles Tamagnan, Kenneth Marek, Makoto Higuchi, Human Amyloid Imaging Conference 2017, 2017/01/11, 国外.
15. In vivo assessment of synaptic properties in rTg4510 tauopathy transgenic mouse model by positron emission tomography, ポスター, Masafumi Shimojo, Masaki Tokunaga, Hiroyuki Takuwa, Yuhei Takado, Takeharu Minamihisamatsu, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Naruhiko Sahara, SFN2016 北米神経科学会, Society for Neuroscience, 2016/11/12, 国外.
16. Investigating the link between pathological tau accumulation, neuroinflammation and brain atrophy in a model of tauopathy, ポスター, Naruhiko Sahara, Ai Ishikawa, Masaki Tokunaga, Takeharu Minamihisamatsu, Maiko Ono, Shoko Uchida, Izumi Matsumoto, Hiroyuki Takuwa, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Alzheimer's Association International Conference 2016, Alzheimer's Association, 2016/07/24, 国外.
17. Quantification of tau pathologies with ^{11}C -PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter, ポスター, Yasuyuki Kimura, Hironobu Endo, Masanori Ichise, Hitoshi Shimada, Chie Seki, Yoko Ikoma, Hitoshi Shinoto, Makiko Yamada, Makoto Higuchi, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara, NRM2016, the Martinos Center for Biomedical Imaging and the Society for Advancing Biomedical Imaging, 2016/07/14, 国外.

18. Current efforts to overcome drawbacks of [¹¹C]PBB3 by developing new PBB3 derivatives: first-in-human PET study with [¹⁸F]AM-PBB3, 口頭, Hitoshi Shimada, Human Amyloid Imaging 2017, Human Amyloid Imaging Conference, 2017/01/11, 国外.
19. 画像診断の進歩—Tau PET の現状—, 口頭, 島田 斉, 第 35 回 日本認知症学会学術集会, 日本認知症学会, 2016/12/01, 国内.
20. Current status and issues of clinical application of tau PET in progressive supranuclear palsy, 口頭, Hitoshi Shimada, 第 57 回日本神経学会学術大会, 日本神経学会, 2016/05/19, 国内.
21. Mechanism of neurodegeneration through tau and therapy for Alzheimer's disease, 口頭, Akihiko Takashima, The 1st International Gachon Neuroscience Symposium, Neuroscience Research Institute, Gachon University February 24, 2016, Incheon, Korea, 国外.
22. Mechanism of neurodegeneration and therapy for Alzheimer's disease, 口頭, Akihiko Takashima, AD International Conference in Hefei, October 15, 2016, Hefei, China, 国外.
23. 『認知症治療最前線』, 口頭, 高島明彦, 第88回学習院大学技術交流会、学習院大学、2016/12/10, 国内.
24. 『タウのタンパク質老化と毒性機序』, 口頭, 高島明彦, 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム、一橋大学、2016/12/19, 国内.
25. 『タウの基礎研究から認知症治療へのアプローチ』, 口頭, 高島明彦, 学習院大学 – 慶應義塾大学合同シンポジウム、慶應義塾大学、2017/3/6, 国内.
26. パーキンソン病及び他の神経変性疾患におけるバイオマーカーの位置づけ, 口頭, 服部信孝, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸国際展示場, 神戸, 2016/5/20, 国内.
27. Clinical; Gene products of monogenic forms for Parkinson's disease and their links to mitochondrial and protein degradation pathways, GEPD(Genetic Epidemiology of Parkinson Disease), 口頭, Nobutaka Hattori, 11th Annual Meeting, Luxembourg, 2016/10/7, 国外.
28. Treatment of Parkinson's Disease, 口頭, Nobutaka Hattori, Plenary Session 1, 1st International Conference of Korean Movement Disorder Society KMDS, Lotte Hotel Jeju, Jeju-do, Korea, 2016/10/28, 国外.
29. Pathomechanisms, Clinical Features, and Treatments for Parkinson's Disease, 口頭, Nobutaka Hattori, Basic Scientists Summer School - Suzhou Course 2016, The International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS-AOS Education Program, Jiangsu, China, 2016/8/4, 国外.
30. Alterations in brain α7 nicotinic receptors and amyloid deposition in Alzheimer's disease, ポスター, Yasuomi Ouchi, Tatsuhiro Terada, Kyoko Nakaizumi, Etsuji Yoshikawa, Akihiro Kakimoto, Takashi Isobe, Tomoyasu Bunai, Yasuhiro Magata, 22 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (Geneva) , 2016/06/28, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 『アルツハイマー病治療最前線～脳の老化とアルツハイマー病』、高島明彦、公益財団法人国民工業振興会講演会、ニューオータニイン東京、2016/9/26, 国内

(4) 特許出願
該当無し。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名 : (日本語) タウを標的とする新規画像診断法と治療法の研究開発コンソーシアム構築
(英語)
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
チームリーダー 樋口 真人
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Functional Brain Imaging,
National Institute of Radiological Sciences,
National Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology
Team Leader, Makoto Higuchi
- 実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語) スルファチドによるタウ凝集阻害を例とした治療薬シーズの評価と
開発プラットフォーム形成
- 開発課題名 : (英語) Evaluation of therapeutic drugs for dementia, and forming consortium
for research and development by Sulfatide as an example.
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人学習院 学習院大学 理学部生命科学科 教授 高島 明彦
- 所属 役職 氏名 : (英語) Gakushuin University, Faculty of Science, Department of Life Science,
Akihiko Takashima, Professor

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

タウ凝集阻害スクリーニングからイソプロテレノールと異なるタウの部位を標的としタウ凝集を阻害する2化合物を得た。

ビールのホップ由来の成分イソ α 酸が神経炎症を抑制することを見出した。

内在性スルファチドによる生体内でのタウ病変阻害作用の検証を分解酵素の遺伝子欠損マウスで確認した。

Chemical compounds, which interact different region of tau protein from isoproterenol, was found.

Iso α acid, constituent of beer, act as an inhibitor of neuroinflammation

Knockout of degradation enzyme for sulfatide resulted in blockade of tau phosphorylation, suggesting that the increase level of endogenous sulfatide is a possible target for therapy of tauopathy

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・樋口 真人 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Yoshitake J, Takashima A, and et al(8th of 8 people) Modification of Tau by 8-nitro-cGMP. J Biol Chem. 2016 Oct 21;291(43):22714-22720. (査読有)
2. Takashima A. Mechanism of neurodegeneration through tau and therapy for Alzheimer disease. Journal of Sport and Health Science. 2016 Dec;5(4):391-392 (査読有)
3. Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T. Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. Mol Brain. 2017 Jan 5;10(1):2(査読有)
4. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTL-like Phenotypes. Cell Rep. 2017 Jan 31;18(5):1118-1131. (査読有)
5. Ano Y, Dhata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Iso- α -acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of Alzheimer's disease. J Biol Chem. 2017 Mar 3;292(9):3720-3728. (査読有)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 『Mechanism of neurodegeneration through tau and therapy for Alzheimer' s disease.』 口頭、Akihiko Takashima. The 1st International Gachon Neuroscience Symposium, Neuroscience Research Institute, Gachon University February 24, 2016, Incheon, Korea
2. 『Mechanism of neurodegeneration and therapy for Alzheimerence Sympos』 口頭、Akihiko Takashima. AD International Conference in Hefei, October 15, 2016, Hefei, China.
3. 『認知症治療最前線』、口頭、高島明彦、第88回学習院大学技術交流会、学習院大学、2016/12/10, 国内
4. 『タウのタンパク質老化と毒性機序』、口頭、高島明彦、次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム、一橋大学、2016/12/19, 国内
5. 『タウの基礎研究から認知症治療へのアプローチ』、口頭、高島明彦、学習院大学 – 慶應義塾大学合同シンポジウム、慶應義塾大学、2017/3/6, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 『アルツハイマー病治療最前線～脳の老化とアルツハイマー病』、高島明彦、公益財団法人国民工業振興会講演会、ニューオータニイン東京、2016/9/26, 国内

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名 : (日本語) タウを標的とする新規画像診断法と治療法の研究開発コンソーシアム構築
(英語) Establishment of a research and development consortium on novel imaging diagnostics and therapeutics targeting tau pathologies
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・
脳機能イメージング研究部 チームリーダー 樋口真人
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Functional Brain Imaging, National Institute of
Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and
Radiological Science and Technology, Team Leader, Makoto Higuchi
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) タウ蛋白凝集阻害剤による臨床試験及びバイオマーカーのスクリーニング
開発課題名 : (英語) Clinical trials of anti-tau aggregation medication and disease-
specific biomarker development
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学大学院医学研究科神経学
教授 服部 信孝
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine,
Professor, Nobutaka Hattori

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：量研機構放射線医学総合研究所・樋口真人 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2件、国際誌 0件）

1. 石川景一、服部信孝. パーキンソン病の病態メカニズムからみた根本治療の可能性. [特集] 内科医がおさえておくべきパーキンソン病治療のポイント、内科. 2016, 118(2), 175-180
2. 服部 信孝. パーキンソン病とミトコンドリア (特集 パーキンソン病の基礎と臨床の最先端) -- (パーキンソン病の病態と治療). 脳. 2016, 21 19(4), 330-334,317

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. パーキンソン病及び他の神経変性疾患におけるバイオマーカーの位置づけ、口頭、服部信孝、第57回日本神経学会学術大会、神戸国際展示場、神戸、2016/5/20、国内
2. Clinical; Gene products of monogenic forms for Parkinson's disease and their links to mitochondrial and protein degradation pathways, GEPD(Genetic Epidemiology of Parkinson Disease), 口頭,Nobutaka Hattori, 11th Annual Meeting, , Luxembourg, 2016/10/7, 国外
3. Treatment of Parkinson's Disease, 口頭, Nobutaka Hattori, Plenary Session 1, 1st International Conference of Korean Movement Disorder Society KMDS, Lotte Hotel Jeju, Jeju-do, Korea, 2016/10/28, 国外
4. Pathomechanisms, Clinical Features, and Treatments for Parkinson's Disease, 口頭, Nobutaka Hattoti, Basic Scientists Summer School - Suzhou Course 2016, The International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS-AOS Education Program, Jiangsu, China, 2016/8/4

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み なし。

（4）特許出願 該当無し。