

脳アミロイドアンギオパチーの分子病態および治療法開発に関する研究

著者	山田 正仁
著者別表示	Yamada Masahito
雑誌名	平成16(2004)年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 研究成果報告書
巻	2002-2004
ページ	7p.
発行年	2005-03
URL	http://doi.org/10.24517/00051192



脳アミロイドアンギオパチーの分子病態
および治療法開発に関する研究

課題番号 14370203

平成 14 年度～平成 16 年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）

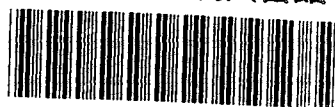
研究成果報告書

平成 17 年 3 月

研究代表者 山田正仁

（金沢大学大学院医学系研究科教授）

金沢大学附属図書館



0500-04111-3

脳アミロイドアンギオパチーの分子病態
および治療法開発に関する研究

課題番号 14370203

平成 14 年度～平成 16 年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)(2))
研究成果報告書

平成 17 年 3 月
研究代表者 山田正仁
(金沢大学大学院医学系研究科教授)

はしがき

本研究課題では、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の分子病態を解明し、それに基づく臨床診断法の確立および予防・治療法を開発することを目的に、(1) CAA の臨床例の解析、(2) 試験管内 β アミロイド線維 (A β) 形成・分解系による実験モデルの構築とそれを用いた予防・治療薬の探索、(3) (2) でピックアップされた化合物を用いた CAA 動物実験モデルを用いた予防・治療薬の開発を行った。

(1) では、高齢者多数例の分子遺伝学的解析により、ネプリライシンおよび TGF- β 1 遺伝子の検索が CAA のリスク診断に有用であることを新たに示し、さらに詳細な CAA の臨床病態解明のために、世界で初めて全国規模の CAA 患者調査を実施した。(2) では、赤ワイン関連ポリフェノール、クルクミン等の抗酸化作用を有する化合物が A β 線維形成阻止、A β 線維分解作用を有すること、細胞培養系で A β 線維の毒性を軽減することを見出し、アルツハイマー病や CAA の予防・治療薬としての可能性を示した。さらに、それらの候補薬を用い、(3) の遺伝子改変マウスモデルを用いた予防・治療実験を行い、現在、結果を解析している。

本研究の成果報告書をまとめるにあたり、本研究に遂行に多大な御協力を賜った研究分担者および協力者の先生方、御支援をいただいた技師や事務の方々に心より感謝の意を表します。

研究組織

研究代表者：	山田正仁	(金沢大学大学院医学系研究科教授)
研究分担者：	内木宏延	(福井大学医学部教授)
研究協力者：	沖野惣一	(金沢大学大学院医学系研究科臨床助教授)
	小野賢二郎	(金沢大学医学部附属病院医員)
	浜口 毅	(金沢大学大学院医学系研究科)
	廣畑美枝	(金沢大学大学院医学系研究科)
	長谷川一浩	(福井大学医学部助手)
	袖山信幸	(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科助手)
	水澤英洋	(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授)
	伊藤嘉憲	(社会福祉法人浴風会病院部長)
	大友英一	(社会福祉法人浴風会病院院長)
	松下正明	(東京都精神医学総合研究所所長)

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	5,100	0	5,100
平成 15 年度	3,800	0	3,800
平成 16 年度	3,800	0	3,800
総計	12,700	0	12,700

研究発表

(1) 学会誌等

1. Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. No association of paraoxonase genotype or atherosclerosis with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 33:896-900, 2002.
2. Ono K, Hasegawa K, Yoshiike Y, Takashima A, Yamada M, Naiki H. Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down pre-formed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *J Neurochem* 81:434-440, 2002.
3. Ono K, Hasegawa K, Yamada M, Naiki H. Nicotine breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Biol Psychiatry* 52:880-886, 2002.
4. Yamada M. Risk factors for cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* 977:37-44, 2002.
5. Hasegawa K, Ono K, Yamada M, Naiki H. Kinetic modeling and determination of reaction constants of Alzheimer's β -amyloid fibril extension and dissociation using surface plasmon resonance. *Biochemistry* 41:13489-13498, 2002.
6. Grammas P, Yamada M, Zlokovic B. The cerebrovasculature: a key player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 4:217-223, 2002.
7. Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. Association of neprilysin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:749-751, 2003.

8. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: Implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 87:172-181, 2003.
9. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res* 75:742-750, 2004.
10. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Vitamin A exhibits potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects in vitro. *Exp Neurol* 189:380-392, 2004
11. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Anti-amyloidogenic activity of tannic acid and its activity to destabilize Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Biochim Biophys Acta (Molecular Basis of Disease)* 1690:193-202, 2004.
12. Yamada M: Cerebral amyloid angiopathy and gene polymorphism. *J Neurol Sci* 226:41-44, 2004.
13. Nicoll JA, Yamada M, Frackowiak J, Mazur-Kolecka B, Weller RO. Cerebral amyloid angiopathy plays a direct role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Pro-CAA position statement. *Neurobiol Aging* 25:589-97, 2004
14. Hamaguchi T, Okino S, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H, Yamada M. Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (In Press)
15. 山下真理子、山本 徹、山田正仁、沖野惣一、藤田拓司：痴呆を呈し、毛細血管に高度の β アミロイド沈着をみとめた孤発性脳アミロイドアンギオパチーの1剖検例。 *臨床神経* 42:530-535, 2002.
16. 山田正仁：脳アミロイドアンギオパチー。 *神経内科* 58 [Suppl. 3]:551-564 2003.
17. 山田正仁：脳アミロイドアンギオパチーとシスタチン C。 *臨床検査* 47:899-902, 2003.
18. 小野賢二郎、山田正仁：痴呆症学 (1)。A β の分解過程に関与する酵素の分子生物学と酵素作用。エンドセリン変換酵素 (ECE)。 *日本臨床* 61 (増刊号 9) :46-48, 2003.

19. 小野賢二郎、山田正仁：アルツハイマー病 β アミロイドに対する赤ワイン関連ポリフェノールの効果。 *Medical Technology* 32:121-122, 2004.
20. 浜口 毅、山田正仁：脳アミロイドアンギオパチーと遺伝子。 *分子脳血管病* 3:155-162, 2004.
21. 山田正仁：痴呆症学(3)。脳アミロイドアンギオパチー。 *日本臨床* 62 (増刊号 4) :167-173, 2004.

(2) 口頭発表

1. Yamada M. Risk factors for cerebral amyloid angiopathy in the elderly. The 3rd World Congress on Vascular Factors in Alzheimer's disease. Kyoto, April 7 - 10, 2002.
2. Ono K, Yamada M., Hasegawa K, Naiki H. Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. The 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Stockholm, July 20-25, 2002.
3. Yamada M., Sodeyama N, Mizusawa H, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M. Risk factors for sporadic cerebral amyloid angiopathy. The 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Stockholm, July 20-25, 2002.
4. Yamada M. Risk factors for sporadic cerebral amyloid angiopathy in the elderly. The 2nd International Conference on Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA). Newcastle upon Tyne, UK, December 4 - 6, 2002.
5. Yamada M. CAA has a direct role in the pathogenesis of AD. Challenging Views of Alzheimer's Disease. Round II. Cincinnati, OH, July 24-27, 2003
6. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy and gene polymorphisms. 1st Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VAS-COG). Göteborg, Sweden, August 28-31, 2003
7. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Nicotine breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils *in vitro*. Challenging Views of Alzheimer's Disease-Round 2. Cincinnati, July 24-27, 2003
8. Hamaguchi T, Okino S, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H, Yamada M. Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with cerebral amyloid angiopathy in elderly. The XVth

International Congress of Neuropathology. Torino-Lingotto, September 14-18, 2003

9. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, July 17-22, 2004

(3) 出版物

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: clinicopathological features with molecular basis. In: Sinha KK, Chandra P, ed. Advances in Clinical Neuroscience, Vol. 12, Ranchi, Catholic Press, pp.193-217, 2002