

認知症患者700万人の時代、その多数を占めるアルツハイマー病の原因、診断、創薬、の研究最前線を追う。

根治が難しいとされるアルツハイマー病の発症メカニズムから新たな診断・治療法の開発、創薬の最新動向と克服に向けた研究課題を詳解する！



アルツハイマー病

発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発

■ 発刊 2018年8月 ■ 体裁 B5判 460頁 ■ 定価 本体45,000円+税 ■ ISBN 978-4-86043-578-3

【監修者】新井平伊／順天堂大学

【執筆】新井平伊 順天堂大学
山影祐子 名古屋大学
河野孝夫 名古屋大学
服部光治 名古屋大学
和氣弘明 神戸大学
加藤大輔 マウントサイナイ大学
浅井 将 東京理科大学/前 長崎大学
山本一男 長崎大学
星美奈子 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
洲 九洲大学
浜口 毅 金沢大学附属病院
山田正仁 金沢大学
西辻和親 徳島大学/和歌山県立医科大学
内村健治 名古屋大学/フランス国立科学研究センター
朝本紘充 日本大学
富田泰輔 東京大学
齊藤 聡 国立研究開発法人国立循環器病研究センター
Md. Shamim Hossain 九州大学
馬渡志郎 株式会社セオロジー機能食品研究所
藤野武彦 九州大学名誉教授
近藤浩司 東北大学
福藤孝之 京都大学/国立研究開発法人理化学研究所
井上治久 京都大学/国立研究開発法人理化学研究所
高島明彦 学習院大学
添田義行 学習院大学
鈴掛雅美 公益財団法人東京都医学総合研究所

長谷川成人 公益財団法人東京都医学総合研究所
奥村正樹 東北大学
稲葉謙次 東北大学
濱田耕造 国立研究開発法人理化学研究所
御子柴克彦 国立研究開発法人理化学研究所
藤田慶大 東京医科歯科大学
岡澤 均 東京医科歯科大学
酒谷 薫 日本大学
大山勝徳 日本大学
胡 莉珍 日本大学
森保純子 株式会社トータルブレインケア
河越眞介 株式会社トータルブレインケア
徳田隆彦 京都府立医科大学
内田和彦 筑波大学
鈴村彰太 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
辻藤和泉 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
田中久弥 工学院大学
馬原孝彦 東京医科歯科大学
羽生春夫 東京医科歯科大学
落石知世 国立研究開発法人産業技術総合研究所
戸井基道 国立研究開発法人産業技術総合研究所
樋口真人 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
渡邊裕之 京都大学
小野正博 京都大学
桑原宏哉 東京医科歯科大学
横田隆徳 東京医科歯科大学
澤田 誠 名古屋大学
鈴木弘美 名古屋大学
安楽泰孝 東京大学/公益財団法人川崎市産業振興財団
片岡一則 東京大学名誉教授/
公益財団法人川崎市産業振興財団

福原 潔 昭和大学
水野美麗 昭和大学
福森亮雄 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター/大阪大学
丸山理気 大阪大学
柳田寛太 大阪大学
金山大祐 大阪大学
篠原 充 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター/大阪大学
里 直行 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター/大阪大学
工藤 高 大阪大学
田上真次 大阪大学
大河内正康 大阪大学
和久友則 京都工芸繊維大学
田中直毅 京都工芸繊維大学
小野賢二郎 昭和大学
森豊隆志 東京大学/付属病院
北口暢哉 藤田保健衛生大学
川口和紀 藤田保健衛生大学
荒木 亘 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
荒木由美子 順天堂大学
八田大孝 長崎大学
岩田修永 長崎大学
阿野泰久 キリン株式会社
中山裕之 東京大学
和才昌史 九州大学
立花宏文 九州大学
石浦章一 同志社大学
嶋田裕之 大阪市立大学
篠原もえ子 金沢大学
色本 涼 慶應義塾大学/
社会福祉法人桜ヶ丘社会事業協会桜ヶ丘記念病院
佐渡充洋 慶應義塾大学

目 次

◆序論 アルツハイマー病研究の課題と今後の展望

- ……(新井 平伊)
- 1 はじめに
 - 2 AD研究は道半ば?
 - 3 AD発症機序に関する仮説について
 - 4 ADにおける基礎研究の限界と可能性

◆第1編 発症と原因たんぱく質

第1章 発症メカニズム仮説

第1節 リーリンによるアルツハイマー病抵抗メカニズムと、

リーリン分解酵素の特定

……(山影 祐子, 河野 孝夫, 服部 光治)

- 1 はじめに
- 2 リーリンの構造と機能
- 3 リーリンの特異的分解
- 4 リーリンとアルツハイマー病
- 5 リーリン-N-4分解を担う酵素の同定
- 6 ADAMTS-3の抑制によってリーリン機能が増強される
- 7 リーリン分解酵素を標的としたアルツハイマー病治療の可能性

第2節 ミクログリア異常によるアルツハイマー病発症メカニズム

……(和氣 弘明, 加藤 大輔)

- 1 はじめに
- 2 背景
- 3 発達期におけるミクログリアの機能
- 4 ミクログリアによるシナプス制御

第3節 タウン症者における早期アルツハイマー病発症メカニズム

……(浅井 将, 山本 一男)

- 1 はじめに
- 2 RCAN1/DSCR1/ADAPT78/MCIP1/calciressin-1
- 3 DYRK1A/MNBN/HP86
- 4 おわりに

第4節 アルツハイマー病とナトリウムポンプ

—神経変性疾患に共通する新たな神経細胞死メカニズム—

……(星 美奈子)

- 1 はじめに
- 2 アルツハイマー病患者脳を観察から発症の原因に遡る
- 3 患者脳から神経細胞死の原因物質「アミロスフェロイド」を発見する
- 4 アミロスフェロイドのターゲット分子はナトリウムポンプだった
- 5 アミロスフェロイドはナトリウムポンプの活性を抑制しカルシウム代謝異常を引き起こす
- 6 アミロスフェロイドの構造とナトリウムポンプの結合部位
- 7 ナトリウムポンプはアルツハイマー病だけではなく神経変性疾患に共通の経路になっている
- 8 新たな創薬ストラテジーの提唱
- 9 おわりに

第5節 歯周病によるアルツハイマー病の関与メカニズム

……(武 洲)

- 1 歯周病と全身疾患
- 2 歯周病とアルツハイマー病
- 3 歯周病によるアルツハイマー病の関与メカニズム
- 4 まとめ

第2章 アミロイドβの構造解析と蓄積メカニズム

第1節 アミロイドβタンパク凝集機構と凝集体の伝播

……(浜口 毅, 山田 正仁)

- 1 はじめに
- 2 アミロイドβタンパク凝集機構

- 3 アミロイドβ線維の多型
- 4 モデルマウスを用いた脳βアミロイドシスの個体間伝播
- 5 個体内での脳βアミロイドシスの拡散
- 6 変異のないヒトAPP遺伝子導入マウスを用いた脳βアミロイドシス個体間伝播
- 7 マウス以外の動物を用いた脳βアミロイドシス伝播
- 8 ヒトでの脳βアミロイドシスの個体間伝播
- 9 おわりに

第2節 アミロイドβの蓄積に関わる構造糖鎖の発見

……(西辻 和親, 内村 健治)

- 1 グリコサミノグリカン
- 2 ヘパラン硫酸プロテオグリカンとS-ドメイン
- 3 アルツハイマー病とヘパラン硫酸S-ドメイン
- 4 Aβ線維形成における補因子としての役割
- 5 Aβ線維—細胞相互作用における受容体としての役割
- 6 ケラタン硫酸多硫酸化ドメインとアルツハイマー病
- 7 5D4陽性ケラタン硫酸多硫酸化ドメインとアルツハイマー病
- 8 今後の展望

第3節 樹脂チューブを分離場とする

アミロイドβ凝集体の分離分析技術の開発

……(朝本 紘充)

- 1 はじめに
- 2 高速液体クロマトグラフィー
- 3 アミロイドβ凝集体の分離分析の開発
- 4 リゾチームを前駆タンパク質とするアミロイドの分離分析
- 5 アミロイドβ凝集体の分離分析
- 6 おわりに

第4節 セクレーター構造活性相関に基づく

アミロイドβ産生抑制メカニズム

……(富田 泰輔)

- 1 はじめに
- 2 Aβとアルツハイマー病
- 3 γセクレターゼの分子失態と活性制御
- 4 γセクレターゼの構造解析
- 5 γセクレターゼの構造活性相関
- 6 γセクレターゼの構造活性相関と阻害剤開発
- 7 おわりに

第3章 アミロイドβの蓄積抑制物質と作用メカニズム

第1節 脳の「リンパ」機能を促進する

新規アルツハイマー病治療薬の可能性

……(齊藤 聡)

- 1 脳の「リンパ」機能とは?
- 2 脳アミロイド血管質?
- 3 Aβ免疫療法とAβクリアランス
- 4 シロスタロール
- 5 タキシフォリン
- 6 まとめ

第2節 プラズマローゲンによる神経炎症・アミロイドβ蓄積の

抑制メカニズムと記憶力改善効果

……(Md. Shamim Hossain, 藤馬渡 志郎, 藤野 武彦)

- 1 はじめに
- 2 AD患者の脳におけるAβ蓄積とPls減少の関係
- 3 Plsは脳内でのAβ生成を抑制し、記憶力を改善する
- 4 脳内Pls含量減少のメカニズム
- 5 おわりに

第3節 SAK3のアミロイドβ凝集抑制作用のメカニズム

……(福永 浩司)

- 1 はじめに

- 2 T型カルシウムチャネルによるシナプス伝達調節と記憶学習機能改善のメカニズム
- 3 SAK3のアミロイド凝集抑制のメカニズム
- 4 SAK3の抗うつ作用

第4章 タウたんぱく質の構造解析と蓄積メカニズム

第1節 カルシウム恒常性破壊とタウ蓄積の関連性

……(近藤 孝之, 井上 治久)

- 1 はじめに
- 2 アルツハイマー病とカルシウム仮説
- 3 カルシウム恒常性破壊とタウ
- 4 カルシウム恒常性破壊と過剰興奮によるタウ病態をiPS細胞技術でモデル化する
- 5 おわりに

第2節 タウタンパク質蓄積メカニズム

……(高島 明彦, 添田 義行)

- 1 はじめに
- 2 タウタンパク質の機能
- 3 タウ分子の構造
- 4 タウのリン酸化修飾
- 5 神経原線維変化の構造
- 6 タウタンパク質凝集機構
- 7 タウタンパク質局在と蓄積
- 8 タウタンパク質蓄積の伝播機構

第3節 異常タウタンパク質の構造と伝播メカニズム

……(鈴掛 雅美, 長谷川 成人)

- 1 はじめに
- 2 タウの構造変化
- 3 蓄積タウはプリオン様伝播機構により広がるか?
- 4 おわりに

第5章 その他発症に関わるたんぱく質

第1節 PDIファミリー酵素による

小胞体のタンパク質品質管理機構

……(奥村 正樹, 稲葉 謙次)

- 1 はじめに
- 2 PDIとErp57の構造と機能
- 3 Erp46とP5の構造と機能
- 4 不良タンパク質の分解を促進するERdj5の構造と分子機構
- 5 おわりに

第2節 小胞体カルシウムチャネルの動作メカニズム

……(濱田 耕造, 御子柴 克彦)

- 1 はじめに
- 2 脳の小胞体Ca²⁺チャネル:IP₃受容体とリアノジン受容体
- 3 クライオ電顕とX線結晶構造解析のプレイクスルー
- 4 RyRのCICR動作メカニズム
- 5 IP₃RのCICR動作メカニズム
- 6 結論と展望

第3節 凝集前病態の解明に基づく

アルツハイマー病の新規DMT開発

……(藤田 慶大, 岡澤 均)

- 1 アルツハイマー病における臨床試験の失敗と問題点
- 2 アミロイド細胞外凝集に先行する病態メカニズムに関連するMARCKS
- 3 MARCKSのリン酸化とその誘導因子に着目した新規の疾患修飾療法
- 4 今後の治療戦略における超早期病態の重要性

◆第2編 診断から予防への取組み

第1章 診断法の開発

第1節 一般血液検査データによる認知症リスク判定法の開発
……(酒合 薫, 大山 勝徳, 胡 莉珍)

- 1 背景
- 2 方法
- 3 結果
- 4 考察

第2節 軽度認知障害(MCI)の進行度合い評価システムの開発
……(森保 純子, 河越 貢介)

- 1 はじめに
- 2 軽度認知障害(MCI)のスクリーニングの現状と問題点
- 3 軽度認知障害(MCI)の進行度合い評価システムの開発
- 4 おわりにー地域包括ケアをつなぐ本人主体のICTシステム

第3節 血液検査によるアルツハイマー病診断法の開発
……(徳田 隆彦)

- 1 はじめに
- 2 新規の超高感度p-タウ定量系の開発
- 3 実際のAD患者、正常対照者の血液サンプルでp-タウ定量系の有用性を検討
- 4 タウ 症候群患者の血液サンプルでのp-タウ定量
- 5 まとめと今後の展開

第4節 MCIスクリーニング血液検査の開発
……(内田 和彦)

- 1 はじめに
- 2 ADにおける脳内Aβ排出機構の重要性
- 3 Aβシークエスタータンパク質を調べるMCIスクリーニング検査
- 4 AD病態におけるapoA1, apoE, TTR, C3の生理的機能について
- 5 おわりに

第5節 アルツハイマー型認知症の指タッピング運動パターンによる早期診断法の開発
……(鈴村 彰太, 近藤 和泉)

- 1 はじめに
- 2 手指機能に関する先行研究
- 3 対象と方法
- 4 手指機能について
- 5 おわりに

第6節 プレイン・コンピュータインタフェース活用による認知機能評価
……(田中 久弥, 馬原 孝彦, 羽生 春夫)

- 1 はじめに
- 2 BCIの原理
- 3 BCIによる注意集中の低下の評価方法
- 4 BCIシステムと教示方法
- 5 評価事例
- 6 今後の課題

第2章 見える化技術

第1節 GFP融合アミロイドβタンパク質を用いた生体内オリゴマーの可視化
……(落石 知世, 戸井 基道)

- 1 はじめに
- 2 細胞内におけるAβ-GFP融合タンパク質の可視化
- 3 リンカーの長さによるAβ-GFP融合タンパク質の蛍光強度の比較
- 4 Aβ-GFP融合タンパク質の分子としての特性
- 5 トランスジェニック線虫を用いたAD治療候補物質のイメージングによるスクリーニング法の開発
- 6 生きた細胞内でのAβの動態や局在部位の可視化
- 7 まとめ

第2節 タウタンパク病変を可視化する技術の開発
……(樋口 真人)

- 1 はじめに
- 2 タウ病変を選択的に検出する薬剤の創出
- 3 臨床研究で示されたタウ病変PETイメージングの有用性
- 4 次世代タウ病変PETプローブの開発
- 5 おわりに

第3節 アルツハイマー病原因タンパク質検出用プローブの開発
……(渡邊 裕之, 小野 正博)

- 1 はじめに
- 2 βアミロイドイメージングプローブ
- 3 タウイメージングプローブ
- 4 結論

第3章 血液脳関門へのアプローチ

第1節 血液脳関門通過性DDSの開発
……(桑原 宏哉, 横田 隆徳)

- 1 はじめに
- 2 BBB通過性DDSの開発の現状
- 3 血糖値の変化に応答した効率的な血液脳関門通過性DDS
- 4 おわりに

第2節 血液脳関門通過したばく質の開発

- ……(澤田 誠, 鈴木 弘美)
- 1 はじめに
- 2 脳疾患の治療の現状と難しさ
- 3 脳移行性ペプチドによる試み
- 4 細胞を用いた脳の標的化
- 5 おわりに

第3節 血液脳関門を効率的に通過する高分子ミセルの開発
……(安楽 泰孝, 片岡 一則)

- 1 はじめに
- 2 BBB通過型高分子ミセルの設計戦略および構築
- 3 高分子ミセルのin vitroにおけるGLUT1認識能評価
- 4 高分子ミセルの脳集積性評価
- 5 高分子ミセルのBBB通過性評価
- 6 BBBを通過した高分子ミセルの脳内分布および脳内細胞への取り込み評価
- 7 表層に結合したグルコース密度の異なる高分子ミセルについて
- 8 おわりに

第4章 創薬

第1節 アミロイドβを標的としたアルツハイマー病治療薬の開発
……(福原 潔, 水野 美穂)

- 1 はじめに
- 2 ニンヒドリン誘導体
- 3 平面型カテキン
- 4 プレニル基を有する平面型カテキン誘導体
- 5 プロシアニン誘導体
- 6 AβのC末端モチーフ：β-カテニン誘導体
- 7 AβのC末端モチーフ：β-カテニン誘導体
- 8 おわりに

第2節 アミロイドβ産生酵素γセクレターゼの新たな切断メカニズムと創薬

……(福森 亮雄, 丸山 理央, 柳田 寛太, 金山 大祐, 篠原 充, 里 直行, 工藤 喬, 田上 真次, 大河内 正康)

- 1 はじめに
- 2 導入
- 3 γ-セクレターゼの構成分子とその構造
- 4 γ-セクレターゼの役割
- 5 γ-セクレターゼのエクソサイトの同定とAPP-C99の輸送
- 6 γ-セクレターゼによるAPP-C99のトリミング連続切断
- 7 臨床試験におけるγ-セクレターゼ阻害の失敗
- 8 semacastat によるγ-セクレターゼの疑似阻害
- 9 γ-セクレターゼを安全に標的とする

第3節 アルツハイマー病原因タンパク質の異常凝集を抑制するナノファイバーペプチド医薬の開発

……(和久 友則, 田中 直毅)

- 1 はじめに
- 2 タンパク質凝集を抑制するペプチドナノファイバー
- 3 αAC(71-88)ナノファイバーによるアルツハイマー病の制御
- 4 結び

第4節 認知症の分子標的：アミロイドからオリゴマー、そして核酸へ
……(小野 賢二郎)

- 1 はじめに
- 2 Aβ凝集
- 3 アミロイドからオリゴマーへ
- 4 アプタマーの可能性
- 5 おわりに

第5節 新規アルツハイマー病治療薬製造販売承認審査のためのガイドラインの動向

- ……(森里 隆志)
- 1 はじめに
- 2 既存のアルツハイマー病治療薬の製造販売承認のガイドライン
- 3 疾患修飾薬を含む新規アルツハイマー病治療薬の製造販売承認のガイドライン
- 4 おわりに

第5章 新規治療法の開発

第1節 血中アミロイドβ除去によるアルツハイマー病治療システムの開発

- ……(北口 暢哉, 川口 和紀)
- 1 Aβ減少戦略と抗体療法課題の課題
- 2 筆者らの仮説「血中Aβ除去戦略」の妥当性
- 3 血中Aβ除去デバイス
- 4 血中Aβを除去すると脳内、脳内Aβはどうなるか：血液透析患者での検討
- 5 血中Aβ除去で血中、脳内Aβはどう変化するか：ラットでの検討
- 6 今後の展開

第2節 アミロイドβオリゴマー除去によるアルツハイマー病回復の可能性

- ……(荒木 亘, 荒木 由美子)
- 1 はじめに

- 2 アルツハイマー病の発症因子としてのAβオリゴマー
- 3 Aβオリゴマーによる病態の解析に有用な神経細胞モデル系の確立
- 4 Aβオリゴマー神経毒性の可逆性
- 5 Aβオリゴマー神経毒性の可逆性の臨床的意義
- 6 おわりに

第3節 Aウイルスベクター等を用いたアルツハイマー病の遺伝子治療の開発

- ……(八田 大典, 岩田 修永)
- 1 アルツハイマー病の遺伝子治療の必要性と現状
- 2 治療用遺伝子としてネブライシンを用いる妥当性
- 3 循環血行型脳内発現ウイルスベクターの構築
- 4 ネブライシン搭載ウイルスベクターのマスへの投与
- 5 アルツハイマー病遺伝子治療の今後の展望

第6章 予防と改善効果のある物質の開発

第1節 ホップ由来ビル苦味成分イソα酸によるアルツハイマー病の予防効果

- ……(阿野 泰久, 中山 裕之)
- 1 はじめに
- 2 ホップとイソα酸
- 3 アルツハイマー病患者の脳におけるミクログリアの関与
- 4 Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γとミクログリア
- 5 イソα酸のミクログリア調節作用
- 6 イソα酸のアルツハイマー病病態抑制作用
- 7 おわりに

第2節 高機能緑茶サンルージュのアルツハイマー病予防効果

- ……(和才 昌史, 立花 宏文)
- 1 はじめに
- 2 認知症と緑茶
- 3 高機能緑茶「サンルージュ」
- 4 サンルージュの認知症予防効果
- 5 おわりに

第3節 アミロイドβを標的としたワクチン米によるアルツハイマー病の予防

- ……(石浦 章一)
- 1 はじめに
- 2 アルツハイマー病
- 3 ワクチン
- 4 アルツハイマーワクチンの方向性
- 5 米ワクチン(実験例)
- 6 米ワクチンのその後
- 7 おわりにー将来のアルツハイマーワクチンの可能性

第4節 ホタテ由来プラスマローゲンのアルツハイマー病、軽度認知機能障害に対する治療効果

- ……(藤野 武彦, 馬渡 志郎)
- 1 はじめに
- 2 ホタテ由来PIsの軽度AD患者、軽度認知機能障害(MCI)に対する治療効果
- 3 ホタテ由来PIsの中等症AD、重症ADに対する効果

◆第3編 世界的研究動向と社会問題

第1章 家族性アルツハイマー病を対象とした国際研究(DIAN)の実施状況と治療介入研究

- ……(嶋田 裕之)
- 2 DIAN(dominantly inherited Alzheimer network)研究
- 3 DIAN-J
- 4 DIAN-TU
- 5 おわりに

第2章 認知症コホート研究に基づくロスマリン酸含有ハーブ抽出物によるアルツハイマー病予防法の開発

- ……(篠原 もえ子, 山田 正仁)
- 1 はじめに
- 2 なかじまプロジェクト研究と示
- 3 食事・栄養と認知症・Alzheimer病発症との関連に関するコホート研究
- 4 ランダム化比較試験による食事・栄養関連の認知症予防介入研究
- 5 Alzheimer病予防法の開発研究

第3章 経済損失から見た認知症の社会問題

ー日本における認知症の社会的コスト・インフォーマルケアコストー

- ……(色本 涼, 佐渡 充洋)
- 1 はじめに
- 2 方法
- 3 結果
- 4 考察

購入申込書

株式会社 エヌ・ティー・エス行

FAX:047-314-0810

年 月 日

「アルツハイマー病発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発」を()部申し込みます。

団体名	TEL
	FAX
所在地	□□□□-□□□□
購入希望部署	氏名
e-mail	
申込担当部署	氏名
e-mail	
通信欄	NTS担当者

ここに記入いただいた個人情報は、下記目的のために利用されます。

(1)お客様との契約の履行、管理 (2)新規書籍及びセミナーの紹介等、当社の営業内容の紹介 (3)お客様にとり有用と思われる当社提携先の書籍・サービス等の紹介、弊社における「個人情報のお取り扱いについて」及び「個人情報保護方針」については弊社HPをご覧ください。

申込要領

■直接小宛にFAX、郵便またはホームページにてお申し込み下さい。なお、送料は無料です(国内に限ります)。

■お支払い方法
商品到着後、銀行振込、郵便振替、カードにてお支払い下さい(一部カード会社によってはリボルビングや分割払いがご利用頂けない場合がございます)。

■お申し込み・お問い合わせ先
(株)エヌ・ティー・エス 営業部

株式会社 エヌ・ティー・エス

◆市川AIセンター
〒272-0023
千葉県市川市南八幡4-3-3 武蔵ビル4F
TEL 047-314-0801 FAX 047-314-0810
<http://www.nts-book.co.jp>