
アルツハイマー病脳における神経細胞内
アミロイド β 蓄積と細胞周期制御異常

(課題番号:17591193)

平成 17 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成 19 年 5 月

研究代表者 布村 明彦
(旭川医科大学医学部助教授)

アルツハイマー病脳における神経細胞内
アミロイド β 蓄積と細胞周期制御異常

(課題番号:17591193)

平成 17 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成 19 年 5 月

研究代表者 布村 明彦
(旭川医科大学医学部助教授)

は し が き

研究組織

研究代表者： 布村 明彦 (旭川医科大学医学部助教授)

研究分担者： 千葉 茂 (旭川医科大学医学部教授)

研究協力者： George Perry (Case Western Reserve 大学医学部教授)

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 17 年度	1,100	0	1,100
平成 18 年度	900	0	900
総計	2,000	0	2,000

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Casadesus G, Moreira PI, Nunomura A, Siedlak SL, Bligh-Glover W, Balraj E, Petot G, Smith MA, Perry G. Indices of Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress. *Neurochemical Research* 32(4-5): 717-722, 2007 [Epub ahead of print, 2007.3.7]
- 2) Zhu X, Smith MA, Honda K, Aliev G, Moreira PI, Nunomura A, Casadesus G, Harris PL, Siedlak SL, Perry G. Vascular oxidative stress in Alzheimer disease. *Journal of the Neurological Sciences* [Epub ahead of print, 2007.3.2]
- 3) Liu Q, Xie F, Rolston R, Moreira PI, Nunomura A, Zhu X, Smith MA, Perry G. Prevention and treatment of Alzheimer disease and aging: antioxidants. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 7(2):171-180, 2007.2
- 4) Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid- β in Alzheimer Disease: The Null Versus the Alternate Hypothesis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 321(3): 823-829, 2007 [Epub ahead of print, 2007.1.17]
- 5) 布村明彦. 認知症予防総論. *Modern Physician* 26(12): 1847-1851, 2006.12.15
- 6) Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid- β vaccination: testing the amyloid hypothesis?: heads we win, tails you lose! *American Journal of Pathology* 169(3):738-739, 2006.9
- 7) Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Involvement of oxidative

- stress in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 65(7):631-641, 2006.7
- 8) Lee HG, Perry G, Zhu X, Nunomura A, Smith MA. Amyloid- β , BACE, and oxidative stress in Alzheimer's disease, a commentary on "The different aggregation state of beta-amyloid 1-42 mediates different effects on oxidative stress, neurodegeneration and BACE-1 expression". *Free Radical Biology and Medicine* 41(2):188-189, 2006.7.15
 - 9) Moreira PI, Zhu X, Nunomura A, Smith MA, Perry G. Therapeutic options in Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 6(6):897-910, 2006.6
 - 10) Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Neuropathology of Alzheimer disease: pathognomonic but not pathogenic. *Acta Neuropathologica* 111(6):503-509, 2006.6
 - 11) Nunomura A, Honda K, Takeda A, Hirai K, Zhu X, Smith MA, Perry G. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2006: article ID 82323, 6 pages, (online journal) 2006.5.28
 - 12) Nunomura A, Castellani RJ, Lee HG, Moreira PI, Zhu X, Perry G, Smith MA. Neuropathology in Alzheimer's disease: awaking from a hundred-year-old dream. *Science of Aging Knowledge Environment* 2006(8) pe10, (online journal) 2006.5.3
 - 13) 布村明彦. かかりつけ医のための認知症 Q&A. 認知症予防のために生活習慣の面から留意すべきことは何ですか. *クリニシアン* 53(4):51-56, 2006.4.1
 - 14) 布村明彦. 認知症の予防・治療. Key Words. 酸化ストレスと科学的アンチエイジング. *Current Therapy* 24(3): 308, 2006.2.25
 - 15) Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid β : the alternate hypothesis. *Current Alzheimer Research* 3(1):75-80, 2006.2
 - 16) Moreira PI, Honda K, Zhu X, Nunomura A, Casadesus G, Smith MA, Perry G. Brain and brawn. Parallels in oxidative strength. *Neurology* 66 (2 Suppl 1): S97-101, 2006.1.24
 - 17) Moreira PI, Zhu X, Lee HG, Nunomura A, Smith MA, Perry G. Therapeutic potential of oxidative stress reduction in Alzheimer's disease. *Future Neurology* 1(1):1-4, 2006.1
 - 18) 布村明彦. 酸化ストレス抑制を介したアルツハイマー病治療アプローチの現状と可能性. *老年精神医学雑誌* 16(増刊号 III): 126-134, 2005.12.30
 - 19) Moreira PI, Honda K, Liu Q, Santos MS, Oliveira CR, Aliev G, Nunomura A, Zhu X, Smith MA, Perry G. Oxidative stress: old enemy in Alzheimer's disease prthophysiology. *Current Alzheimer Research* 2(4): 403-408, 2005.10

- 20) Petersen RB, Siedlak SL, Lee HG, Kim YS, Nunomura A, Tagliavini F, Ghetti B, Cras P, Moreira PI, Castellani RJ, Guentchev M, Budka H, Ironside JW, Gambetti P, Smith MA, Perry G. Redox metals and oxidative abnormalities in human prion diseases. *Acta Neuropathologica* 110(3): 232-238, 2005.9
- 21) Moreira PI, Smith MA, Zhu X, Nunomura A, Castellani RJ, Perry G. Oxidative stress and neurodegeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1043:545-552, 2005.6
- 22) Honda K, Smith MA, Zhu X, Baus D, Merrick WC, Tartakoff AM, Hattier T, Harris PL, Siedlak SL, Fujioka H, Liu Q, Moreira PI, Miller FP, Nunomura A, Shimohama S, Perry G. Ribosomal RNA in Alzheimer disease is oxidized by bound redox-active iron. *Journal of Biological Chemistry* 280(22): 20978-20986, 2005.6.3
- 23) Smith MA, Nunomura A, Lee HG, Zhu X, Moreira PI, Avila J, Perry G. Chronological primacy of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging* 26(5):579-580, 2005.5
- 24) Lee HG, Perry G, Moreira PI, Garrett MR, Liu Q, Zhu X, Takeda A, Nunomura A, Smith MA. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends in Molecular Medicine* 11(4): 164-169, 2005.4
- 25) Moreira PI, Oliveira CR, Santos MS, Nunomura A, Honda K, Zhu X, Smith MA, Perry G. A second look into oxidant mechanisms in Alzheimer's disease. *Current Neurovascular Research* 2(2): 179-184, 2005.4

(2) 口頭発表

- 1) Smith MA, Perry G, Lee HG, Nunomura A, Zhu X. Pathogenic mechanisms in Alzheimer disease: interplay between oxidative stress and mitotic dysfunction. 3rd International Congress of the Romanian Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity (22-25 March 2007, Bucharest, Romania)
- 2) Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Neuropathology of Alzheimer disease: pathognomonic but not pathogenic. 3rd International Congress of the Romanian Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity (22-25 March 2007, Bucharest, Romania)
- 3) 布村明彦. アルツハイマー病と酸化ストレス. 第 80 回日本薬理学会年会シンポジウム神経細胞死と神経変性疾患の最先端研究(平成 19 年 3 月 14~16 日、名古屋)
- 4) 布村明彦. 認知症予防の可能性:酸化ストレス研究からの展望. 第 55 回日本農村医学会ラUNCHONセミナー(平成 18 年 10 月 12-13 日、名古屋)
- 5) Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Neuronal RNA oxidation in preclinical and very mild Alzheimer disease. 6th Annual Meeting of International College of Geriatric

Psychoneuropharmacology (3-6 October 2006, Hiroshima, Japan)

- 6) Nunomura A, Chiba S, Yamaguchi H, Smith MA, Perry G. Intraneuronal amyloid- β 42 may silence oxidative stress in Alzheimer's disease. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (15-20 July 2006, Madrid, Spain)
- 7) Moreira PI, Siedlak SL, Santos MS, Oliveira CR, Fujioka H, Tabaton M, Nunomura A, Aliev G, Szweda LI, Zhu X, Smith MA, Perry G. Mitochondrial autophagocytosis in Alzheimer disease. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (15-20 July 2006, Madrid, Spain)
- 8) 高崎英気、田端一基、布村明彦、千葉 茂、上堀勢位嗣、伊藤博史. Levofloxacin 投与によると思われる横紋筋融解症を呈した老年期うつ病の1例. 第109回北海道精神神経学会 (平成18年7月9日、旭川)
- 9) 布村明彦、田端一基、千葉 茂. 軽度認知障害およびアルツハイマー病における尿・血清酸化ストレスマーカーの検討. 第21回日本老年精神医学会(平成18年6月30日~7月1日、東京)
- 10) 田端一基、石丸雄二、田村義之、稲葉央子、布村明彦、千葉 茂. 高齢期に肝性脳症を呈した1例 - 定量脳波解析を中心に-. 第21回日本老年精神医学会(平成18年6月30日-7月1日、東京)
- 11) Smith MA, Perry G, Lee HG, Nunomura A, Zhu X. Therapeutic targets in Alzheimer disease: signal transduction mechanisms. American Aging Association - 35th Annual Meeting. Interventions in Aging and Age-related Diseases: The Present and the Future (2 - 5 June 2006, Boston, MA, USA)
- 12) 布村明彦、千葉 茂、Smith MA, Perry G. 最軽度アルツハイマー病脳における神経細胞内RNAの酸化. 第47回日本神経病理学会(平成18年5月24-26日、岡山)
- 13) 田端一基、布村明彦、千葉 茂、猪俣光孝、直江寿一郎. 長期の双極性感情障害の経過後に痴呆(認知症)を発症した4症例. 第102回日本精神神経学会(平成18年5月11-13日、福岡)
- 14) Moreira PI, Honda K, Santos MS, Oliveira CR, Smith MA, Zhu X, Nunomura A, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer disease: role of antioxidants. 4th International Congress on the Improvement of the Quality of Life on Dementia, Epilepsy, MS, and Peripheral Neuropathies (27-30 January 2006, Odessa, Ukraine)
- 15) Honda K, Smith MA, Zhu X, Baus D, Merrick WC, Tartakoff AM, Hattier T, Harris PL, Siedlak SL, Fujioka H, Liu Q, Moreira PI, Miller FP, Nunomura A, Shimohama S, Perry G. Ribosomal RNA in Alzheimer disease is oxidized by bound redox-active iron. Phillip Morris External Research Program Symposium: Advances in Biomarkers and Screening Models for Tobacco Related Diseases (5 December 2005, Washington, DC, USA)
- 16) 田端一基、布村明彦、千葉 茂、猪俣光孝、直江寿一郎. 長期にわたる双極性感情障害の

経過後に前頭側頭型痴呆を発症した3症例. 第108回北海道精神神経学会(平成17年12月4日、札幌)

- 17) 山口一豪、田端一基、石丸雄二、阪本一剛、高田利弘、高崎英気、田村義之、稲葉央子、布村明彦、千葉 茂. 修正型電気けいれん療法中にパルス波治療器からサイン波治療器への変更を要した初老期・老年期うつ病の3症例 一本療法施行時脳波所見の検討を中心に. 第108回北海道精神神経学会(平成17年12月4日、札幌)
- 18) Perry G, Nunomura A, Takeda A, Lee HG, Casadesus G, Smith MA, Zhu X. Cellular oxy-pathology in Alzheimer disease. III International Symposium: The Biology of Brain & Mind Disorders (19 November 2005, Viña del Mar, Chile)
- 19) Zhu X, Nunomura A, Takeda A, Lee H-G, Casadesus G, Perry G, Smith MA. Oxidative imbalance in Alzheimer disease. SFRBM's (Society for Free Radical Biology and Medicine) 12th Annual Meeting (16-20 November 2005, Austin, Texas, USA)
- 20) Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Intraneuronal amyloid β accumulation in Alzheimer disease: a compensatory response to oxidative stress? 4th International Congress on Vascular Dementia (20-23 October 2005, Porto, Portugal)
- 21) Honda K, Smith MA, Aliev G, Moreira PI, Nunomura A, Harris PLR, Siedlak SL, Perry G. The role of oxidative insult and neuronal survival in chronic neurodegenerative disease. 4th International Congress on Vascular Dementia (20-23 October 2005, Porto, Portugal)
- 22) 布村明彦、千葉 茂、Mark A. Smith、George Perry. 加齢に伴う大脳皮質神経細胞内RNAの酸化. 第24回日本痴呆学会(平成17年9月30日-10月1日、大阪)
- 23) Smith MA, Nunomura A, Takeda A, Lee H-G, Webber KM, Casadesus G, Perry G, Zhu X. A two-hit hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease. A Joint Meeting of Oxygen Club of California / University of Turin (7-10 September 2005, Alba, Italy)
- 24) 田端一基、布村明彦、千葉 茂. 軽度認知障害および最軽度アルツハイマー病における血清・尿中酸化ストレスマーカーの検討. 第107回北海道精神神経学会(平成17年6月26日、旭川)
- 25) Tabata K, Yamaguchi K, Sakamoto K, Takada T, Takasaki H, Ishimoto T, Ishimaru Y, Nunomura A, Chiba S. Improvement of depressive state with milnacipran in two patients with dementia. 20th Annual Meeting of the Japanese Psychogeriatric Society (16-17 June 2005, Tokyo, Japan)
- 26) Tabata K, Yamaguchi K, Sakamoto K, Ishimoto T, Ishimaru Y, Tamura Y, Nunomura A, Chiba S. An elder case of temporal lobe epilepsy with burst of epileptic activity in EEG in the delirium state. 20th Annual Meeting of the Japanese Psychogeriatric Society (16-17 June 2005, Tokyo, Japan)

- 27) Perry G, Nunomura A, Harris PLR, Siedlak SL, Smith MA, Salomon RB. Is autism a disease of oxidative stress? Oxidative Stress in Autism Symposium – New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities (16 June 2005, Staten Island, New York, USA)
- 28) Honda K, Smith MA, Nunomura A, Harris PLR, Siedlak SL, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer disease: an early regulated event. 2nd European Ipsen Symposium. Alzheimer Disease: From Repair to Prevention (20 May 2005, Bruges, Belgium)
- 29) Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Intraneuronal accumulation of amyloid β and oxidative RNA damage in Alzheimer disease. 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology (12–14 May 2005, Utsunomiya, Japan)
- 30) Hata Y, Kokubo Y, Ma N, Nunomura A, Maruyama S, Kawanishi S, Kuzuhara S. Nitritive stress in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of the Kii peninsula of Japan. 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology (12–14 May 2005, Utsunomiya, Japan)
- 31) 布村明彦. 酸化ストレス抑制を介した治療アプローチの現状と可能性. アルツハイマー型痴呆研究会第 6 回学術シンポジウム痴呆症治療をめぐる戦略(現状と可能性、課題を考える) (平成 17 年 4 月 16 日、東京)

(3) 出版物

- 1) 布村明彦. 認知症の予防. In: 軽度認知障害(MCI):認知症に先手を打つ, 朝田隆(編) 中外医学社, 東京, (印刷中)
- 2) 布村明彦. 老化とその制御. 老化はなぜ起こるか. 酸化ストレスと老化. In: シリーズ 認知症—老年医学からのアプローチ— 第1巻「老年医学」, 大内尉義, 浦上克哉 (編) ワールドプランニング, 東京, (印刷中)
- 3) Nunomura A, Moreira PI, Zhu X, Cash AD, Smith MA, Perry G. The role of oxidative insult and neuronal survival in chronic neurodegenerative diseases. In: Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Insights, Progress and Perspectives, Fisher A, Hanin I, Memo M, Stocchi F (Eds) Springer, New York, (in press)
- 4) Moreira PI, Nunomura A, Zhu X, Smith MA, Perry G. Oxidative damage is the earliest change of Alzheimer disease: therapeutic opportunities. In: Research Progress in Alzheimer's Disease and Dementia, Vol. 1, Sun M-K (Ed) Nova Science Publishers, Hauppauge, (in press)
- 5) Nunomura A, Perry G, Smith MA. Prospects for antioxidant therapy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. In: Oxidative Stress and Neurological Disorders, Qureshi GA, Parvez SH (Eds) Elsevier B.V., Amsterdam, 2007, pp 445–460

- 6) Moreira PI, Nunomura A, Honda K, Aliev G, Casadesus G, Zhu X, Smith MA, Perry G. The key role of oxidative stress in Alzheimer disease. In: *Oxidative Stress and Neurological Disorders*, Qureshi GA, Parvez SH (Eds) Elsevier B.V., Amsterdam, 2007, pp 261-276
- 7) Nunomura A, Chiba S, Yamaguchi H, Smith MA, Perry G. Intraneuronal amyloid-beta42 may silence oxidative stress in Alzheimer's Disease. In: *Alzheimer's Disease: New Advances*, Iqbal K, Winblad B, Avila J, (Eds), Medimond S.r.l., Bologna, Italy, pp 447-449, 2006
- 8) Moreira PI, Siedlak SL, Santos MS, Oliveira CR, Fujioaka H, Tabaton M, Nunomura A, Aliev G, Szweda LI, Zhu X, Smith MA, Perry G. Mitochondrial autophagocytosis in Alzheimer disease. In: *Alzheimer's Disease: New Advances*, Iqbal K, Winblad B, Avila J, (Eds) Medimond S.r.l., Bologna, Italy, pp 373-376, 2006
- 9) Nunomura A, Zhu X, Moreira PI, Smith MA, Perry G. Involvement of oxidative stress in the early-stage of Alzheimer's disease: implications for therapeutics. In: *Trends in Alzheimer's Disease Research*, Welsh EM (Ed) Nova Science Publishers, Hauppauge, 2006, pp 161-183
- 10) Nunomura A, Tabata K, Chiba S, Moreira PI, Zhu X, Smith MA, Perry G. Temporal primacy of oxidative stress in the pathological cascade of Alzheimer disease. In: *Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration*, Luo Y, Packer L (Eds) CRC Press, Boca Raton, 2006, pp 365-372
- 11) Moreira PI, Zhu X, Smith MA, Perry G, Nunomura A. Antioxidant therapies in the prevention and treatment of Alzheimer disease. In: *Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration*, Luo Y, Packer L (Eds) CRC Press, Boca Raton, 2006, pp 131-146
- 12) Castellani RJ, Lee HG, Smith MA, Perry G, Nunomura A. Amyloid- β and tau in Alzheimer's disease: what is the neuropathology trying to tell us? In: *Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration*, Luo Y, Packer L (Eds) CRC Press, Boca Raton, 2006, pp 121-130
- 13) Lee HG, Zhu X, Drew KL, Joseph JA, Nunomura A, Hirai K, Takeda A, Perry G, Smith MA. Oxidative adaptation in aging and Alzheimer's disease: the roles of amyloid and tau. In: *Molecular Interventions in Lifestyle-related Diseases*, Hiramatsu M, Yoshikawa T, Packer L (Eds) Taylor & Francis CRC Press, Boca Raton, FL, 2005, pp 117-125
- 14) Moreira PI, Zhu X, Nunomura A, Honda K, Lee HG, Aliev G, Smith MA, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer disease: an overview. In: *Perspectives in Neurosciences*, Baloyannis SJ (Ed) Greece Society for Amelioration of the Quality of Life for Chronic Neurologic Patients, Thessalonikh, Greece, 2005, pp 419-433
- 15) Perry G, Friedland RP, Petot GJ, Nunomura A, Castellani RJ, Kubat Z, Smith MA. Alzheimer

as a disease of metabolic demand: benefits of physical and brain exercise. In: Exercise and Diseases: Prevention Through Training, Radak Z (Ed) Oxford: Meyer & Meyer Sport (UK) Ltd, United Kingdom, 2005, pp 7-16

研究成果による工業所有権の出願・取得 : なし

研究成果の概要

アルツハイマー病(AD)の病態において、アミロイド β (A β)蓄積が中心的な役割を演じることは広く認められており、神経細胞内 A β 蓄積が最早期段階の変化として注目されている。他方、AD 脳の神経細胞に細胞分裂機構の異常活性化(cell cycle re-entry, CCRE)も観察されている。

本研究では、AD 群 10 例および対照群 5 例の剖検脳から海馬、海馬傍回および後頭側頭回を含む組織切片を作製し、免疫細胞化学的に神経細胞内 A β と増殖細胞核抗原 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)を検出した。AD 群では、A β 1-42 の C 末端特異的抗体による神経細胞内 A β 42 免疫反応が大型錐体細胞の細胞質で認められた。AD 群の PCNA 免疫染色では、一部の神経細胞核の陽性像がまれに認められたほか、大型錐体細胞でしばしば細胞質が陽性であった。連続切片を検討すると、神経細胞内 A β 42 免疫反応が高度の錐体細胞では PCNA 免疫反応も陽性であった。対照群では A β 、PCNA ともに神経細胞内の免疫反応は微弱であった。

さらに、神経細胞における CCRE と A β 蓄積の関連性を解明するために、細胞周期活性化因子 c-Myc を過剰発現させるトランスジェニック(Tg)マウス(すなわち、①テトラサイクリン調節トランス活性化因子システムを前脳特異的プロモーター下で発現させる Tg マウス、および、②ヒト c-Myc をテトラサイクリンオペレーター・プロモーター下で発現させる Tg マウスの両者を掛け合わせた2重 Tg マウス)を作製した。同マウス脳組織の免疫細胞化学的検討により、c-Myc 過剰発現に伴う PCNA 陽性海馬神経細胞において、神経細胞内 A β 42 免疫反応の出現が観察された。画像解析の結果、c-Myc 過剰発現マウスでは、対照マウスに比べて海馬神経細胞内 A β 42 免疫反応が有意に高度であった。

以上の結果から、AD 脳の神経変性の早期段階において、神経細胞内 A β 42 蓄積と CCRE とが密接に関連している可能性が示唆された。