

2005年(平成17年)3月14日(月曜日)

夕刊 設置新聞 (2)

### アルツハイマー病原因物質

# 透視成功

## 理研がマウス実験で

脳内で増えて、アルツハイマー病につながる「老人斑」といふ繊維状物質を、磁気共鳴画像(MRI)装置で観察するのには、MRIで観察する際の目印となるフッ素化合物を新たに合成した。この化合物はAβに結合する性質がある。実際、Aβ(アミロイドβペプチド)が脳に蓄積しやすい高齢のマウスに注射したところ、老人斑を人間に蓄積しやすくなることを確認できた。

は発病の数年前からたまることになり、これはまだでは死後に解剖しなければ確認できなかった。MRIで事前にとらえることができれば、発症前診断や早期治療の道を開くことが期待される。13日付の米科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス」で発表された。

理研脳科学総合研究センターの西道隆臣チームリーダーらは、MRIで観察する際の目印となるフッ素化合物を新たに合成した。この化合物はAβに結合する性質がある。実際、Aβが脳に蓄積しやすい高齢のマウスに注射したところ、老人斑を人間に蓄積しやすくなることを確認できた。

脳科学総合研究センター

神経蛋白制御研究チーム

2005年(平成17年)3月14日(月曜日)

日本経済新聞(夕刊) 18

# アルツハイマー病

# MRIで早期発見

理化学研究所と同仁化学研究所(熊本県益城町)は、判断力の低下や記憶障害などを引き起こす「アルツハイマー病」の早期発見に道を開く新技術を開発した。発症につながるたんぱく質を磁気共鳴画像装置(MRI)で観察できるようにする技術で、動物実験で確かめた。特殊な薬品を利用するために安全性を調べる必要があるが、五年以内に実用化のメドをつけたいという。

## 理研など動物実験で確認

## 関連たんぱく質 造影物質を開発

アルツハイマー病の根本的な治療法は確立していないが、早期発見できれば、薬によって症状の進行を遅らせることができる可能性もある。加齢に伴うアルツハイマー病は、「アミロイド」と呼ばれるたんぱく質が脳内に次第に蓄積し、脳内に斑点状に固まってしまう。脳の面積の10〜30%を占める状態が数年間続くと発症するとい

う。理研などの研究チームは、このたんぱく質に吸着する「スチリルベンゼン」と、MRIで検知しやすいフッ素とを結合させた新物質を作り、早期発見に利用した。実験では、遺伝子操作でアミロイドを蓄積しやすくしたマウスに新物質を注射した。ほぼ寿命に達した生後二十四カ月

研究成果は十四日、米科学誌ネイチャーニューロサイエンス電子版に発表した。

マウスと、同二十カ月のマウスの脳を磁場強度の高いMRIでそれぞれ観察したところ、加齢に伴ってアミロイドが蓄積していく様子が、生きたまま確認できた。新技術を人に応用するにはまず、スチリルベンゼンの安全性を確認する必要がある。MRIの磁場強度を下げ、普通のMRIが使えるように改良も進める。

2005年(平成17年) 3月14日(月曜日)

# 化学工業日報

(6)

## 発症前診断へ前進

アルツハイマー病の原

理研 同仁化学研

### MRIで可視化成功

アルツハイマー病の原因で可視化する技術を、理研と共同で開発、発症前診断に大きく道を開いた。

た。加齢により脳中に現れるアミロイド斑に結合する新規化合物を合成、これをモデルマウスに用いてMRIで可視化することに成功した。米科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス」電子版の現地十三日付に掲載された。

アミロイド斑はアミロイドβペプチド(Aβ)の蓄積により生じるもので、アルツハイマー病発症の引き金といわれる。このアミロイド斑を可視化する技術は、早期・確定診断を表現できるものとして世界的に研究が進められている。

ただ現在主流のPETによる手法では、プローブに放射性化合物を使う

ため①対象者の被ばく②現場での逐次合成・投与③大規模な施設が必要。これに対しMRIでは①高い分解能の比較的安全③プローブの長期保存性がメリット。

脳科学総合研究センターの西道隆臣チームリーダーらは、MRIのシグナル源であるフッ素を含むアミロイド親和性化合物(FSB)を同仁化学研究所と開発した。モデルマウスに注射したところFSBが脳内に移行、アミロイド斑と結合した。FSBは蛍光色素としての特性も持つっており、抗体染色との比較で確認できた。

これをMRI観察した結果、FSBを検出した

部分と蛍光標識部分が合致し、高齢マウスでは、より強いシグナルが得られた。またAβ沈着の定量性をみると、実際の病理と相関していた。

今回成果は、死後解剖でしか分からなかったAβ蓄積の有無を確認できるもので今後、MRI技術の向上、FSBの親和性改善などによりヒトへ適用可能とみられる。発症前の潜伏期診断ができれば、薬剤でのAβ蓄積レベル低下など予防的治療により発症を抑制、患者数低減につながる。

またモデル動物で、病理変化を生きたまま継続観察できることから、新しい診断マーカーの探索が容易になる。治療薬候補物質の効果を経時的に追跡することも可能になるという。

# アルツハイマー病診断

## MRIで画像鮮明に

理研など  
開発試薬

アルツハイマー病の原因たんぱく質「ベータアミロイド」が脳内に蓄積している様子を、磁気共鳴画像診断装置(MRI)を使って従来より鮮明に簡単に画像化できる

試験を開発したと、理学研究所と試験メーカーの同仁化学研究所(熊本県益城町)の共同研究チームが14日、米科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス」の電子版に

発表した。MRIは現在、体内に含まれる水を構成する水を検知し、脳梗塞などの診断に使われるが、ベータアミロイドの蓄積状況は診断しにくい。放射

線を発生する陽電子断層撮影装置(PET)なら診断できるが、非常に高価で、患者の被ばくを伴う。理研の西道隆臣(ひろむね)チームリーダーらは、ベータア

ミロイドに結合しやすい「スチリルベンゼン」と呼ばれる物質に、MRIで検知できるフッ素を組み込んだ化合物を開発。

アルツハイマー病のマウスに注射し、MRIで脳内のベータアミロイドの分布を、鮮明に画像化することに成功した。

今後、感度を上げるなど工夫すれば、人間の患者にも応用できるとい

脳科学総合研究センター  
神経蛋白制御研究チーム

2005年(平成17年)3月15日 火曜日

朝 日 新 聞 (夕刊) 18

# アルツハイマー原因物質 脳への蓄積 観察成功

## 理化研、発病前診断に光

アルツハイマー病の引き金になる物質が脳にた

まっているかどうかを、磁気共鳴断層撮影装置(MRI)で観察する手法を、理化学研究所・脳科学総合研究センターの西道隆臣チームリーダーらが開発した。マウスの実験で有用性が確かめられ、ヒトに応用ができればアルツハイマー病の発症前診断や早期治療につながることもできそうだ。13日付の米科学誌ネイチャー・ニューロサイエンス電子版で発表された。

年齢を重ねると、脳にはβータアミロイドという物質が蓄積する。これが過剰にたまることで、アルツハイマー病を発症すると考えられている。そこでβータアミロイドとよく結合するMRIでの観察が可能なたん素を含む化合物を新たに合成した。これをマウスに注射して観察すると、βータアミロイドがどの程度、脳にたまっているかがわかった。これまでは死後に解剖して調べしか、蓄積状況を知ることができなかった。

この手法を使えば、ヒトでもアルツハイマー病を発症していないうちからβータアミロイドの蓄積状況を調べ、将来発症する可能性を診断することもできる。蓄積を抑える新薬の効率的な選抜にも役立ちそうだ。

西道さんは「マウスやサルの実験で効果的な診断法を絞り込み、4〜5年先をめどに、ヒトでの応用の可能性を見極めた」と話している。

### ヒトへの応用 いずれ解決

井原康夫・東京大学教授(神経病理学)の話  
非常に良い研究成果だ。ヒトに応用できれば発症前診断に有効となる。アルツハイマー病の予防薬は少しずつ開発されつつあり、早期診断、治療の手がかりになるだろう。ヒトへの応用には、注射する化合物の量を減らせるかなどの課題もあるが、いずれ解決できると思う。

# 日経産業新聞

2005年(平成17年)3月15日(火曜日) 7

ツ病  
ルマー  
アハイ

## 発症前にMRI診断

### 理研など5年内実用化メド

理化学研究所と化学分野の研究会社、同仁化学研究所(熊本県益城町)は十四日、磁気共鳴画像装置(MRI)でアルツハイマー病を発症前に発見する新技术を開発した

と発表した。発症につながるたんばく質が蓄積するのを可視化して観察できる。マウスを使った実験で確認、今後はサルなど動物実験を重ね、五年以内に実用化にメドをつける計画だ。

加齢によるアルツハイマー病は「アミロイド」と呼ばれるたんばく質が年々蓄積して脳内に斑点状に固まり、脳の表面積の二〇―三〇%を占める状態が数年間続くと発症するとされる。

新技术はアミロイドにくっつく性質があるスチリルベンゼンという物質に、MRIで検知しやすいフッ素を結合させた物質を使う。これを、遺伝子操作でアミロイドが蓄積しやすいマウスに静脈注射して実験。寿命にほぼ達した生後二十四

カ月と同二十カ月のマウスの脳を磁場強度九・四テスラという強力なMRIでそれぞれ観察したところ、加齢に伴い斑点状にたんばく質の固まりが蓄積される様子が生きたまま確認できた。

人に応用するにはスチリルベンゼンの安全性を確認する必要がある。MRIの磁場を四テラに抑えるなど機器の改良も進める。

# アルツ病の生体診断に道

## MRIでアミロイド斑可視化

理研  
西道氏ら

理化学研究所脳科学総合研  
究センター神経蛋白制御研究

サイエンス』電子版に三月十  
四日付で掲載された。

チームの西道隆臣・チムリ  
ーダーらは、同仁化学研究所

アルツハイマー病発症の主  
要な原因の一つに、βアミロ  
イドタンパク質の過剰な蓄積

と共同で、MRIを利用して  
アミロイド斑の可視化に世界

がある。発症の数年前から、  
患者の脳内ではβアミロイ  
ドの過剰な蓄積が始まっている

で初めて成功した。マウスの  
実験での成果だが原理的には

といわれるが、確認できるの  
は現状で死後の病理解剖が初  
めになる。βアミロイドの

ヒトにも適用可能。生きた状  
態から継続的にアルツハイマ

ー病の進行状況の診断が初め  
てできると期待され、米科学  
雑誌『ネイチャー・ニューロ

雑誌』

神経細胞の急速な死滅を事前

に予防する方法の開発などに  
もつながら、西道チームリー

ダーらは今回、同病の発症前  
診断の技術開発を進めた。

開発では、MRIでの可視  
化診断に着目した。同仁化学

研究所と共同で、βアミロイ  
ドに親和性をもち、かつMRI

Iによって可視化できる診断  
マーカーの探索を進めた。そ

の結果、フッ素(F)を  
含むスチリルベンゼン(FB

S)という試薬が導き出され、  
合成にも成功した。この分子

はβアミロイドに強固に結合  
し、強力なMR信号を出す。

アルツハイマー病のモデル  
マウスにFBsを静脈注射で  
導入し、MRIでの診断を進  
めたところ、蓄積レベルが低  
いとされるマウスの脳からも  
アミロイド斑が確認された。  
蓄積レベルの高いマウスでの  
観察と合わせると定量性があ  
ることも分かり、実際の病理  
ともよく相関したという。

FBsを用いたMRIの診  
断ではフッ素にチューニング  
しなくてもT1協調と呼ばれ  
る通常の使用方法で適用でき  
る特徴もある。今のところ導  
入による副作用も確認されてお  
らず、西道チームリーダーは

「FBsの分子構造を改良し  
て薬物動態などをより良いも  
のにすれば、ヒトへの適用に  
も可能性が広がる。そうする  
と、様々な治療法の開発にも  
期待がもてる」と強調した。

# アルツハイマー病 原因物質

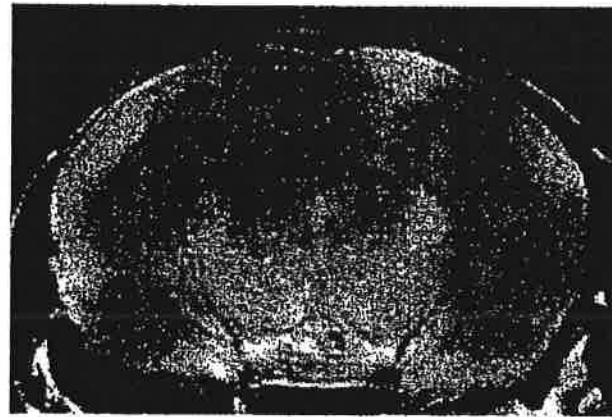
# 脳内撮影に成功

## 同仁化学と理化学研

# 世界初 早期発見へ道筋

同仁化学研究所（上益城郡益城町）と理化学研究所脳科学総合研究センター（埼玉県和光市）の研究チームは、遺伝子改変マウスを用いて、アルツハイマー病の原因タンパク質とされるベータアミロイドのMRI（磁気共鳴画像装置）による脳内撮影に、世界で初めて成功した。

十四日付の英科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス（電子版）」で発表された。ベータアミロイドの確認はこれまで、死後の脳を解析する方法しかなかった。人の発症前の診断法の確立に向け大きな一歩を踏み出した。研究チームは、遺伝子改変マウスを用いて、アルツハイマー病の原因タンパク質とされるベータアミロイドのMRI（磁気共鳴画像装置）による脳内撮影に、世界で初めて成功した。



マウスの脳に蓄積したベータアミロイドの画像。斑点状に凝集して赤く見えている  
(同仁化学研究所提供)

これまで、脳脊髄（せきずい）液からベータアミロイドの量を測定したり、MRIやPET（陽電子放射断層撮影装置）で脳の活動や委縮状態を測定するなどが試みられてきたが、アルツハイマー病の発症前の診断法として確立されたものはない。

年前から共同研究を開始。ベータアミロイドと結合しやすい分子化合物に、MRIで撮影できるフッ素を合成することに成功。遺伝子改変マウスにこの分子化合物を投与し、実験してきた。同仁化学研究所の佐々本一美開発本部長は「アルツハイマー病の複雑なメカニズムの解明につながる研究。MRIは多くの医療機関にあり、発症前に多くの患者を発見できるだろ」と話している。

脳科学総合研究センター 神経蛋白制御研究チーム



# 脳での蓄積 画像化に成功

アルツハイマー病の原因となるたんぱく質が脳に蓄積している様子を、MRI(磁気共鳴画像診断装置)を使って画像化する技術を、理化学研究所などの共同研究チームが開発した。

## アルツハイマー病の原因物質▶▶

発症前診断などに道を  
開く技術で、米科学誌  
「ネイチャー・ニューロ  
サイエンス」に論文を  
発表した。  
記憶障害や判断力の著  
しい低下を引き起こすア  
ルツハイマー病は、「ア  
ミロイドペプチド」  
(Aβ)と呼ばれるたん  
ぱく質が脳に蓄積し、  
一定の割合を超えて数年  
経過すると発症するとい  
われる。これまでは、死  
亡した患者を解剖するし  
かAβの蓄積状況を調べる  
方法はなかった。  
研究チームは、MRI  
で検出しやすいフッ素を  
含みAβと結合する性質  
を持つ化合物を作成。こ  
の化合物をマウスに注射  
し、生きたマウスの脳に  
蓄積したAβの画像化に  
成功した。感度を上げる  
などすれば、人間の患者  
にも応用できるとい  
う。研究チームの西道隆臣  
(理研)は、「発症前に適切な手  
を打つことで、アルツハ  
イマー病の患者を大幅に  
減らすことも夢ではな  
い」と話している。  
(薄上健良)