

# 認知症研究の新たな展開の 基盤となる受容体探索

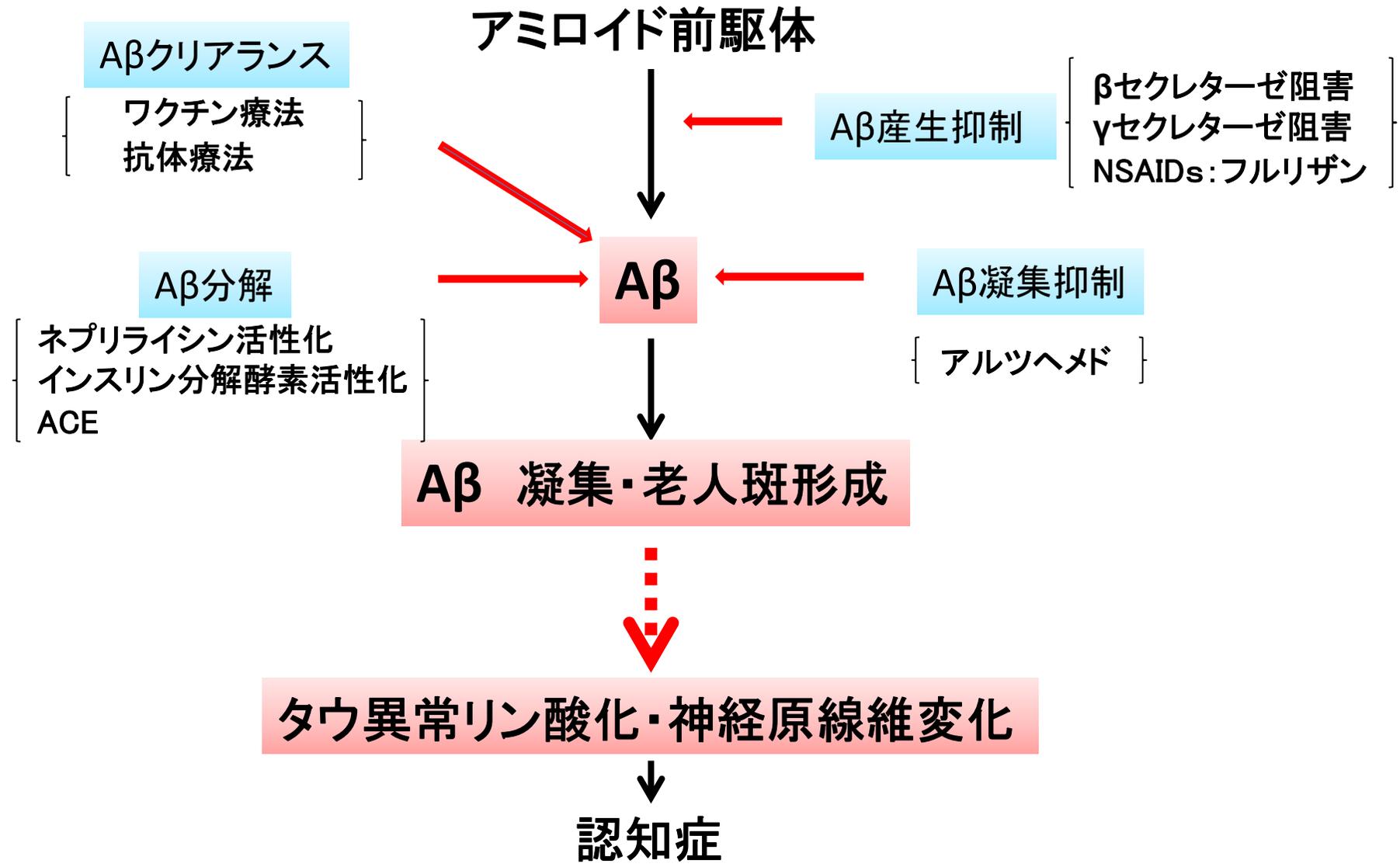
—コリン仮説からの新規モデル動物—

名古屋市立大学 大学院医学研究科  
神経内科学分野

教授 松川 則之

2019年10月29日

# アルツハイマー病アミロイドカスケード仮説



## 臨床応用薬の問題点

- ・ なぜ、効果は一時的か？

ChoE阻害剤なのでコリン作動性神経がAChを分泌する必要性がある

—しかし、神経細胞死は止められないので分泌は維持できなくなる—

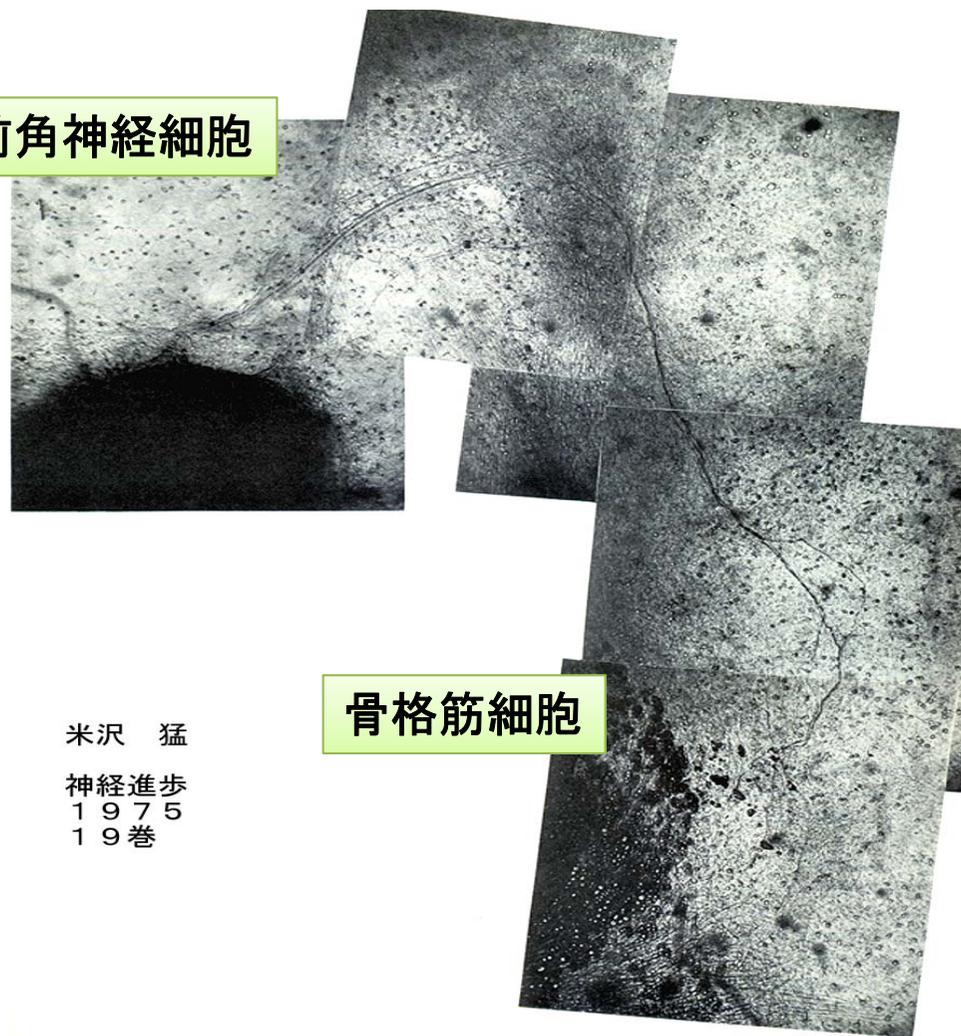
- ・ コリン作動性神経のACh合成はどのように制御？
- ・ コリン作動性神経はどのように保護？

現在までNGF/BDNFなど言われるが、確証は得られていない

- ・ アミロイド仮説との関連不明
- ・ 神経細胞が維持できれば効果も持続する？

# Target derived neurotrophic factor theory

前角神経細胞



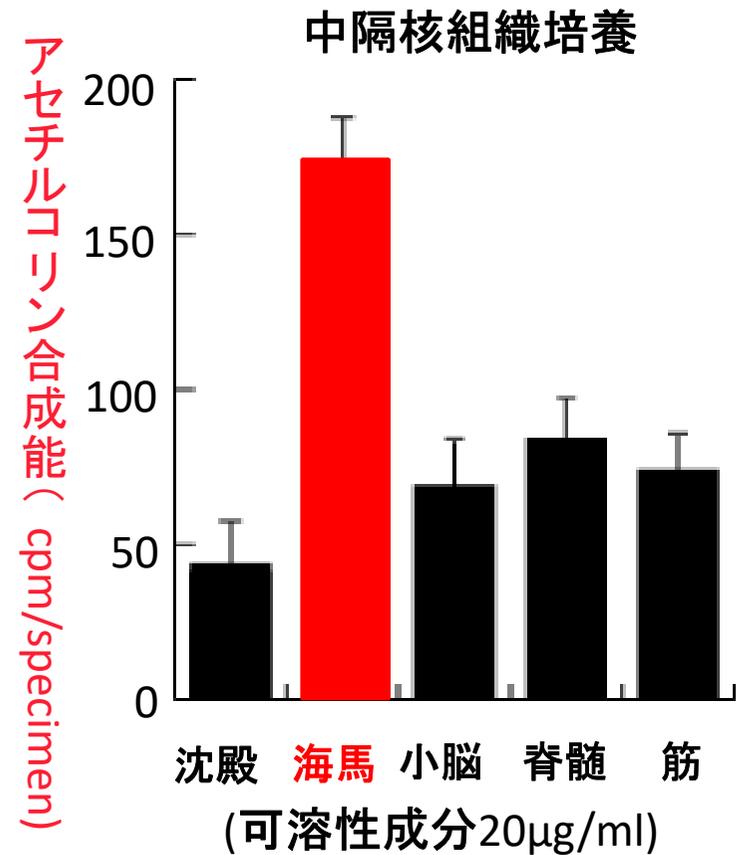
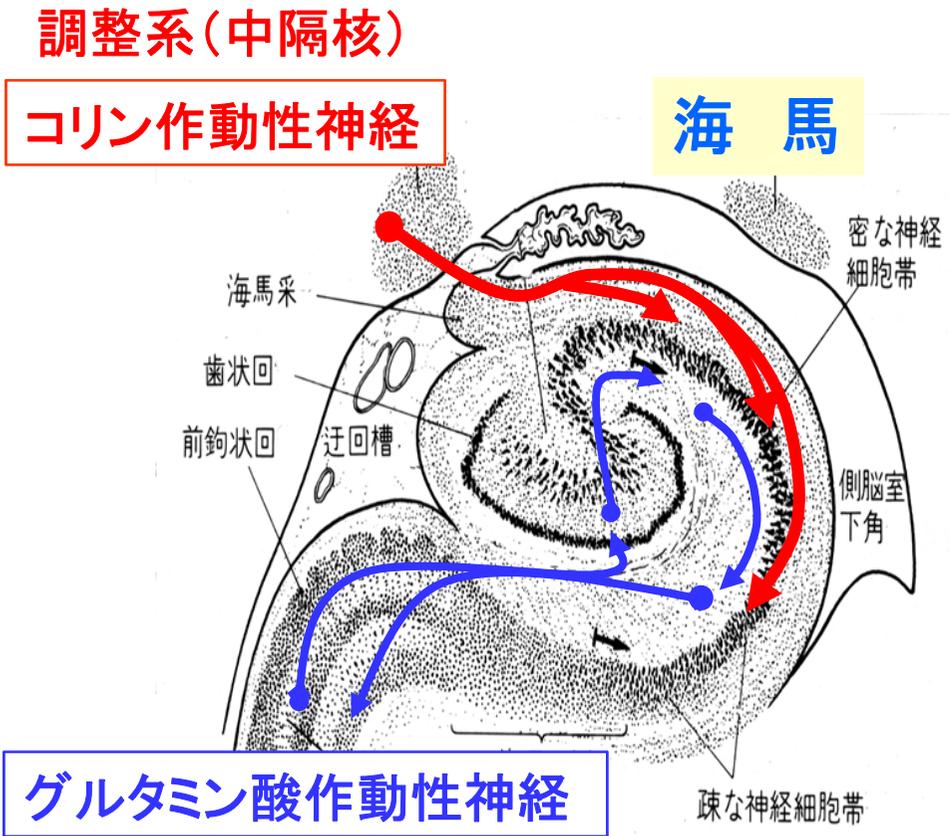
骨格筋細胞

米沢 猛  
神経進歩  
1975  
19巻

脊髄前核細胞と骨格筋細胞の共培養

## 中隔核コリン産生制御因子の発見

# HCNPはアセチルコリン合成を促進する

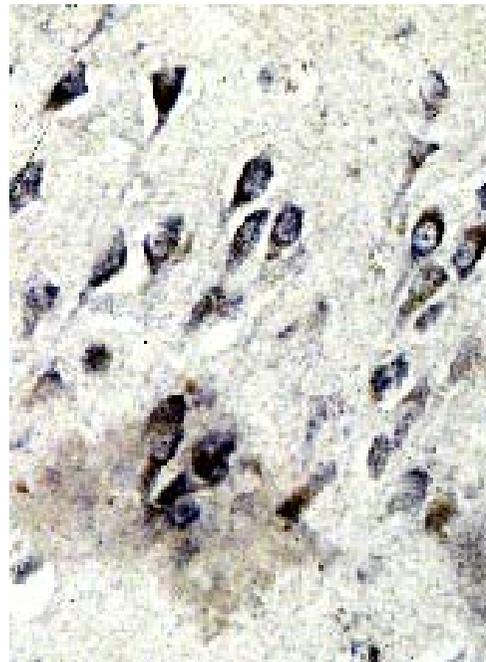


Hippocampal Cholinergic Neurostimulating Peptide (HCNP)

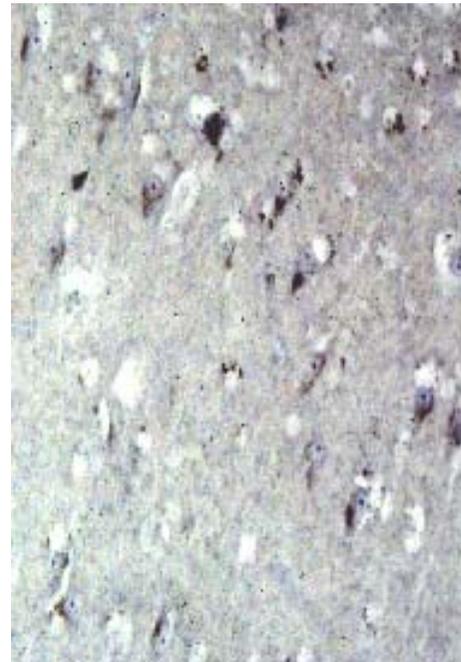
# アルツハイマー海馬ではHCNPpp発現が低下

in situ hybridization

## 海馬CA1



正常加齢



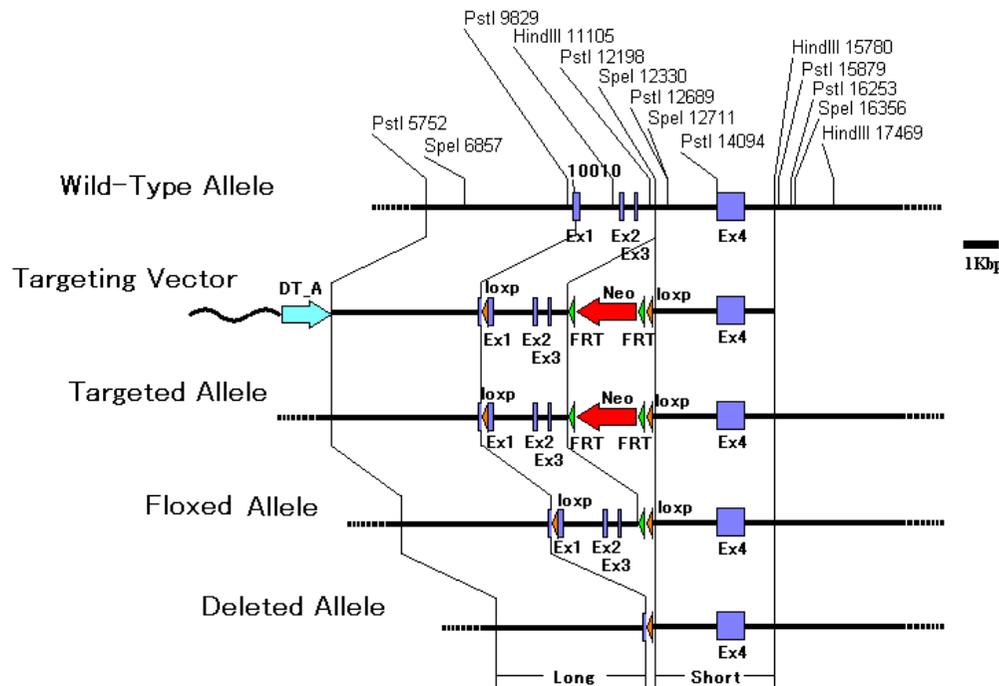
アルツハイマー病

(Maki M, et al.,2002)<sup>7</sup>

# HCNPpp conditional KOの作成

コンディショナルKOマウス用Targeting Vector 設計図

ES細胞の系統 (C57BL6)  
マウスの系統 (C57BL6)

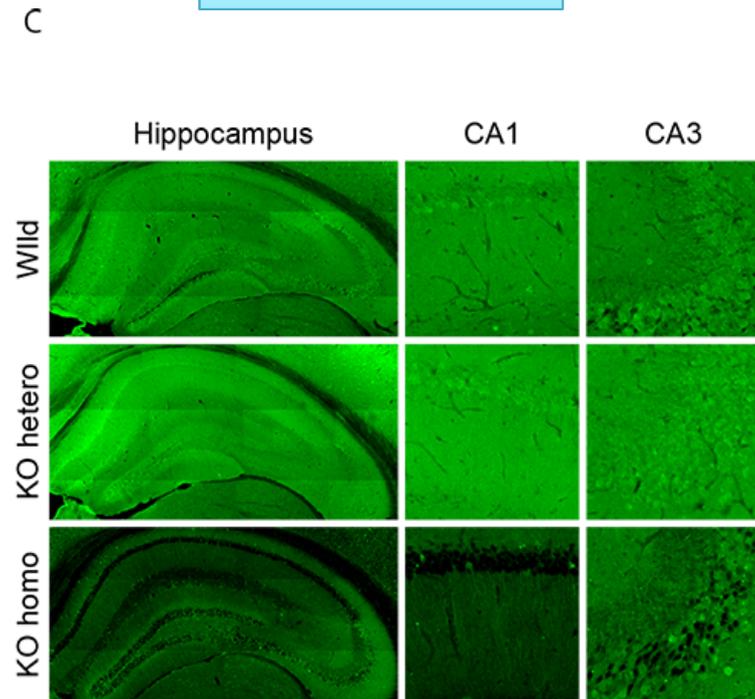
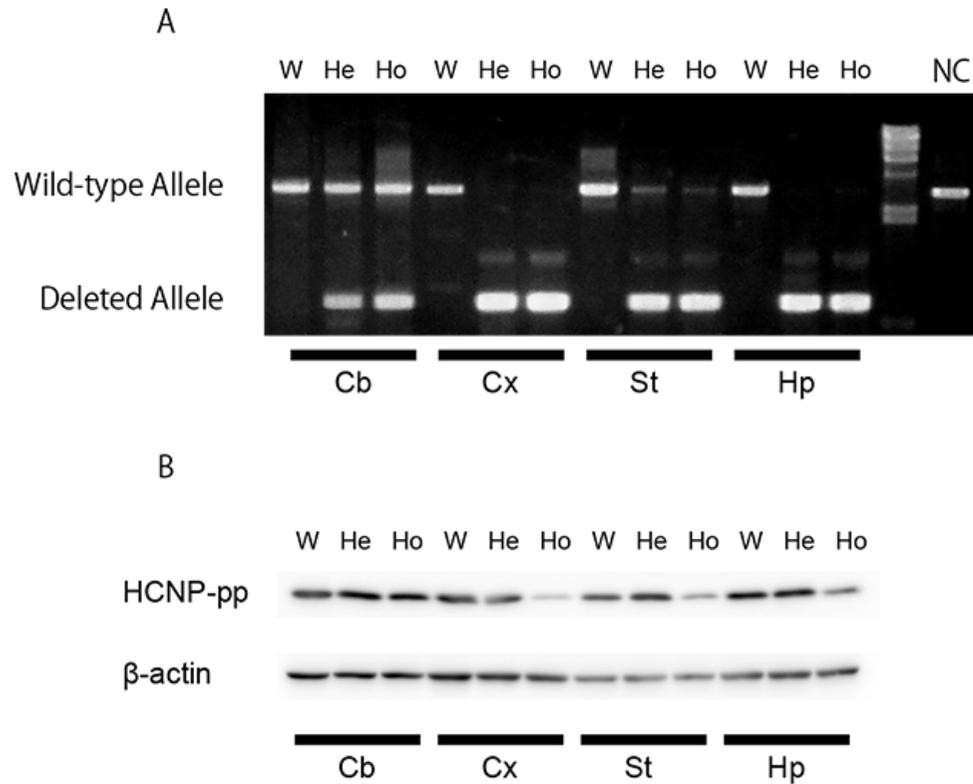


キメラマウス



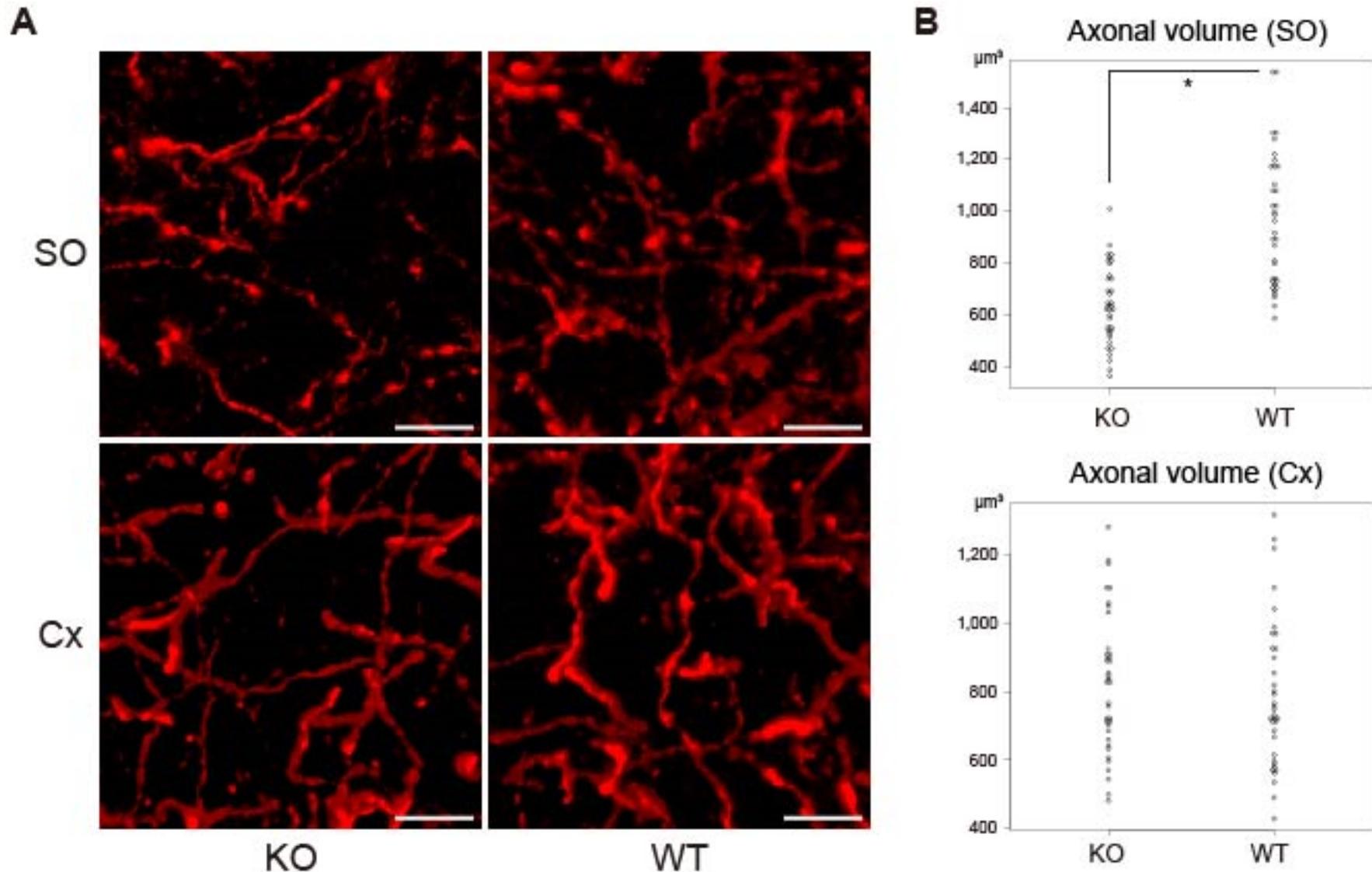
# HCNPpp conditional KOの作成

## 免疫組織染色



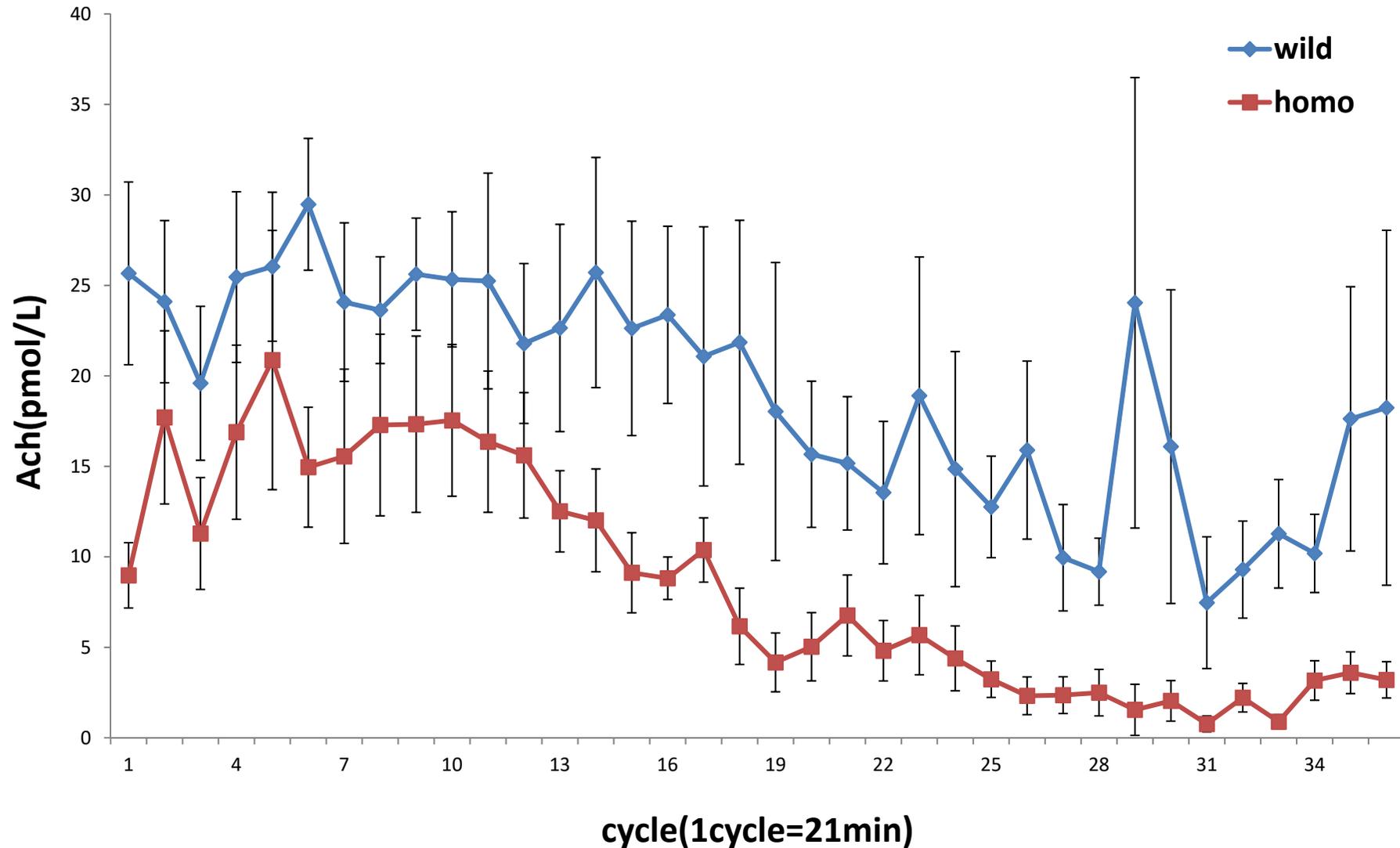
(Madokoro Y, et al., on submission) 9

# HCNPpp KO海馬コリン作動性シナプス萎縮



(Madokoro Y, et al., on submission)<sup>10</sup>

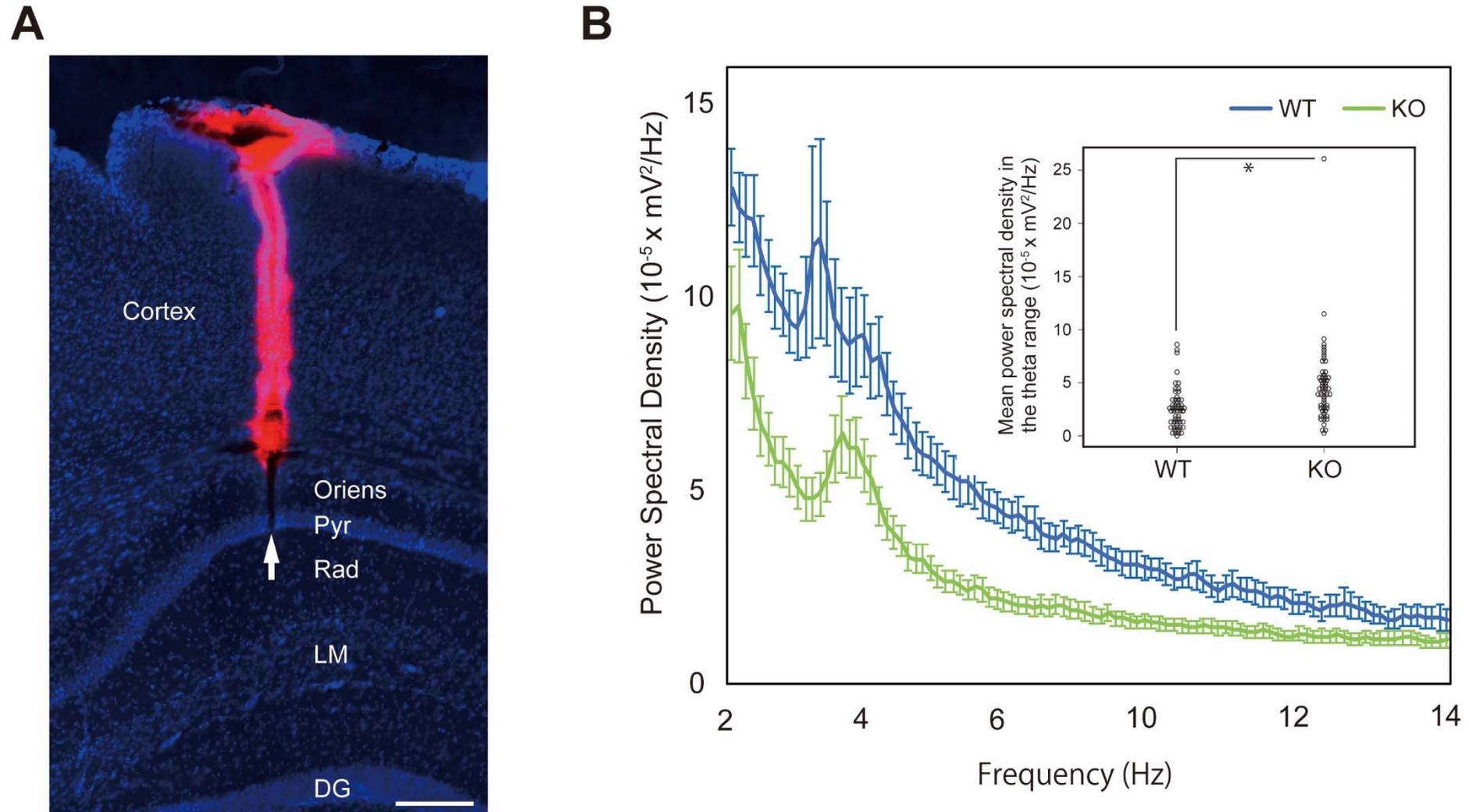
# HCNPpp KO海馬ではアセチルコリン量が低下



(Kondo Y, et al., in preparation) <sup>11</sup>

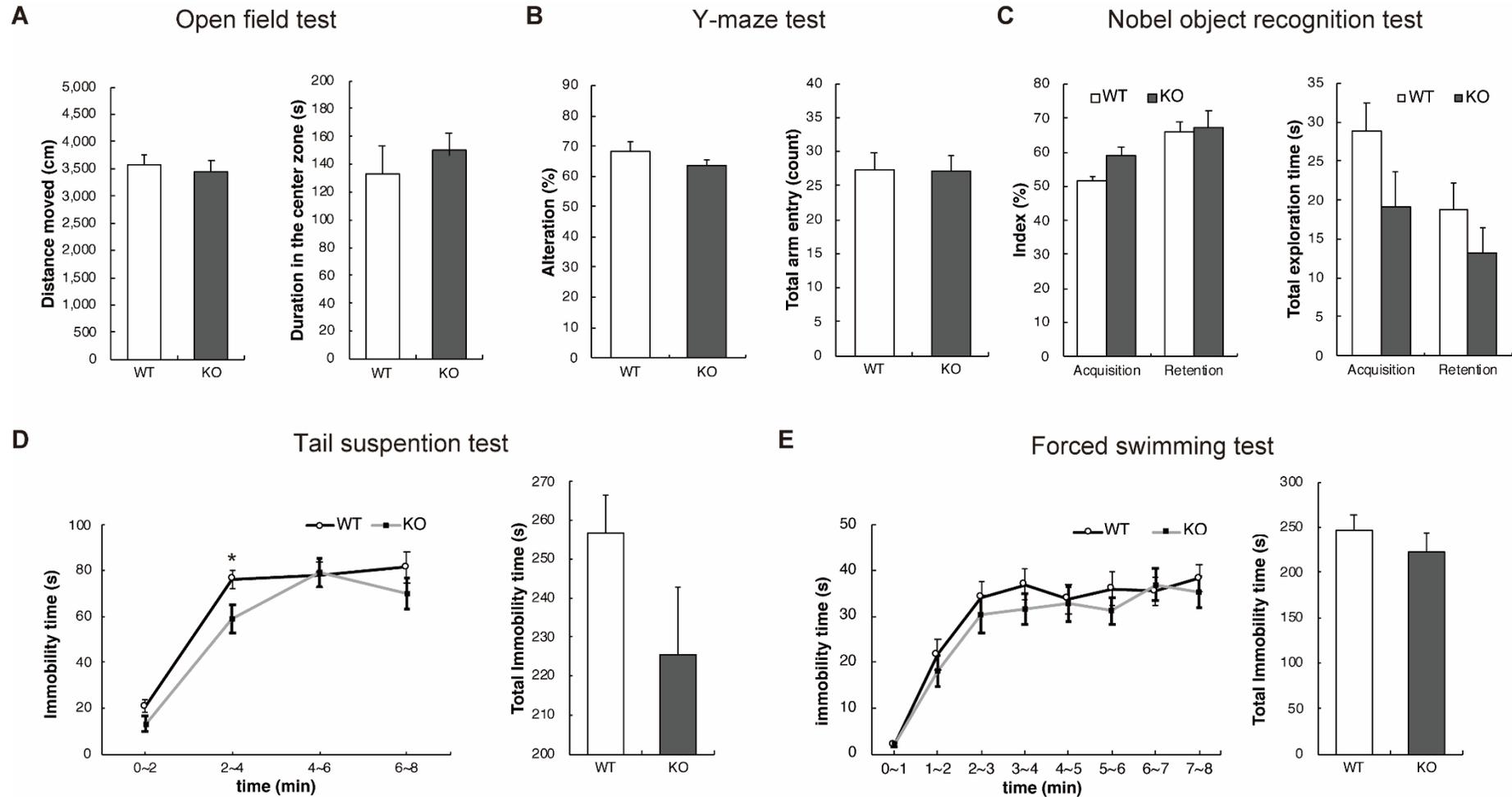
# HCNPpp KOにおいてtheta power低下

—コリン作動性神経機能低下と矛盾しない—



(Madokoro Y, et al., on submission) <sup>12</sup>

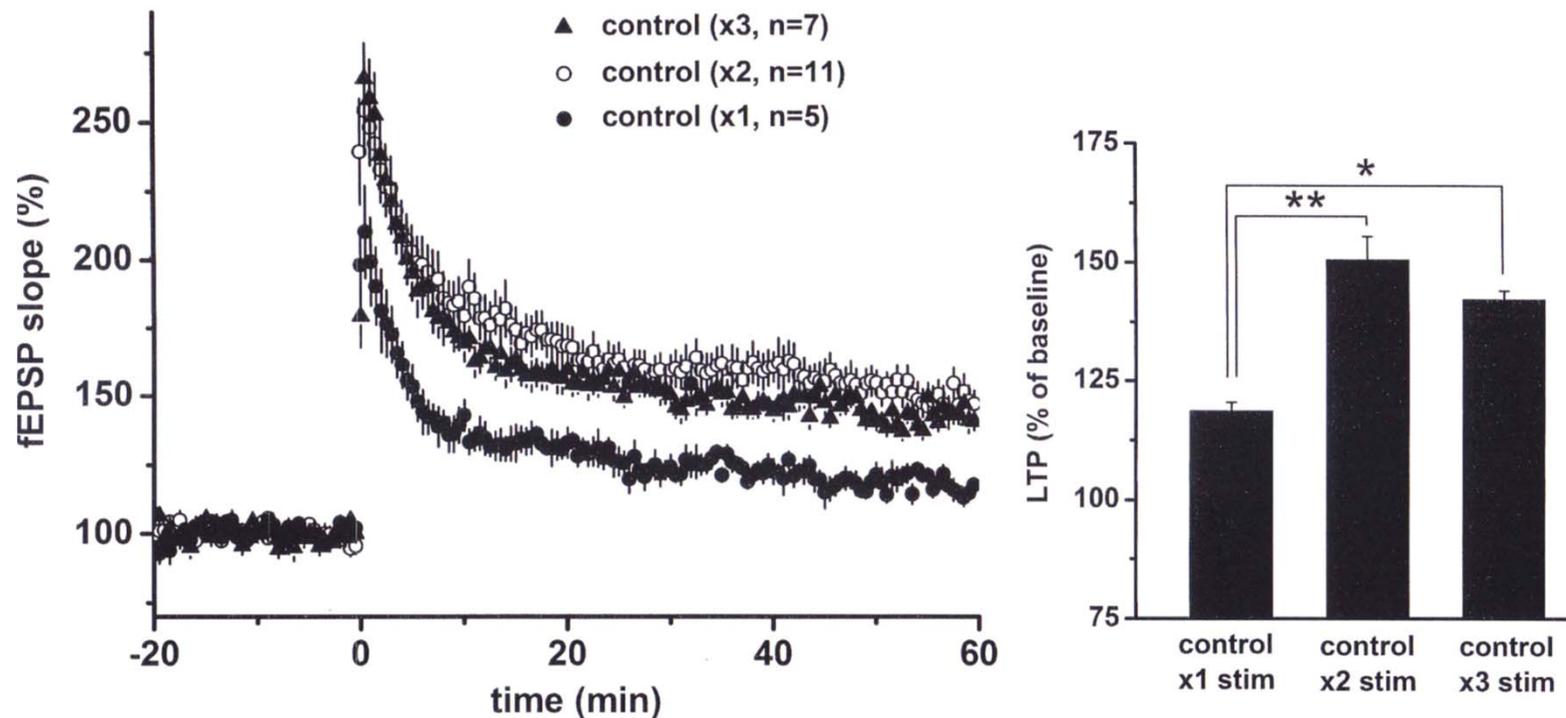
# HCNPpp KOでは有意な行動異常を示さない



# 何故HCNPpp KOでは行動異常を示さない？

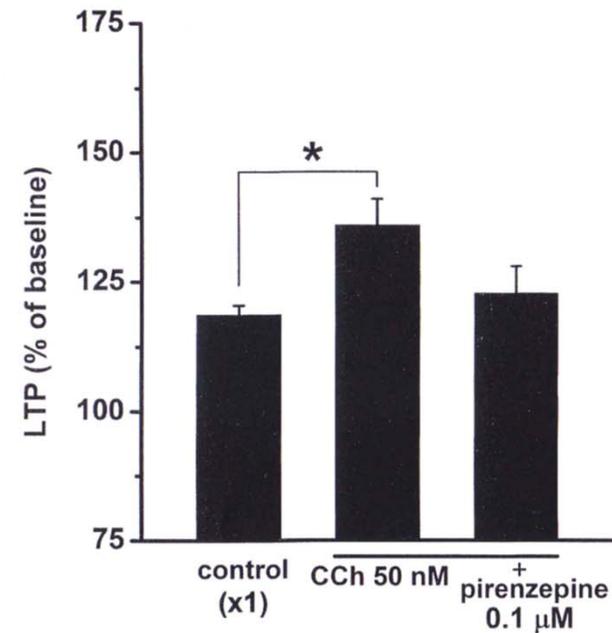
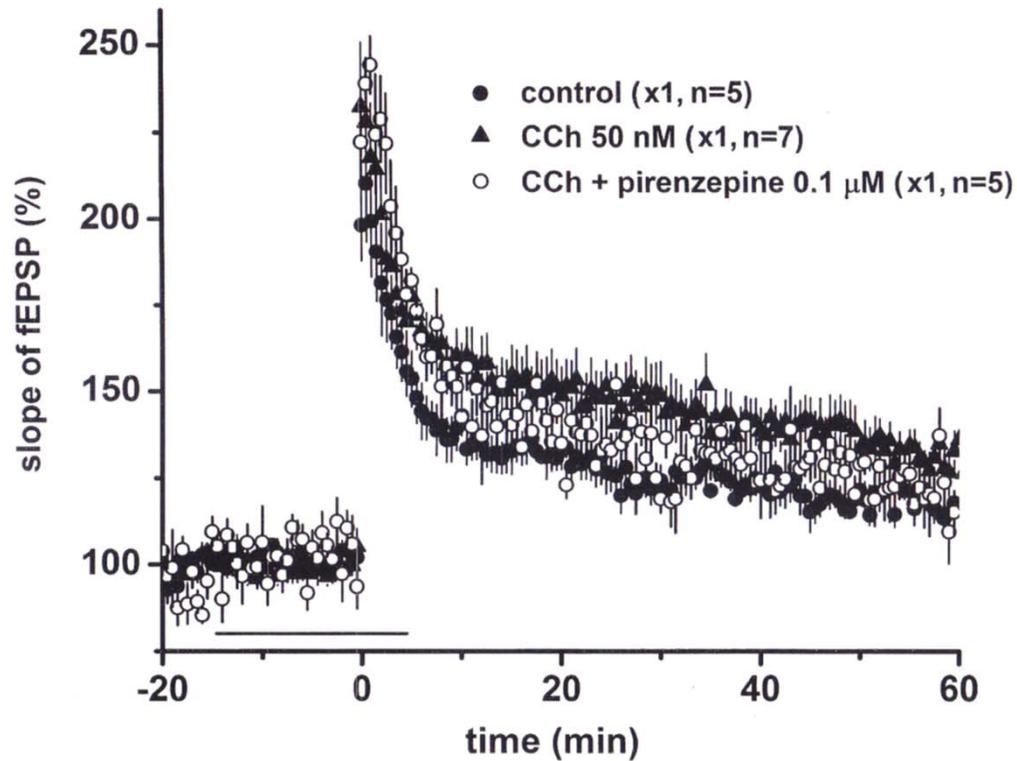
## 長期増強効果

Tetanus stimulation 100Hz, 1s



# コリン調節効果は不十分なグルタミン神経活動時に生じる

長期増強効果 - HFS \*1 条件下 -

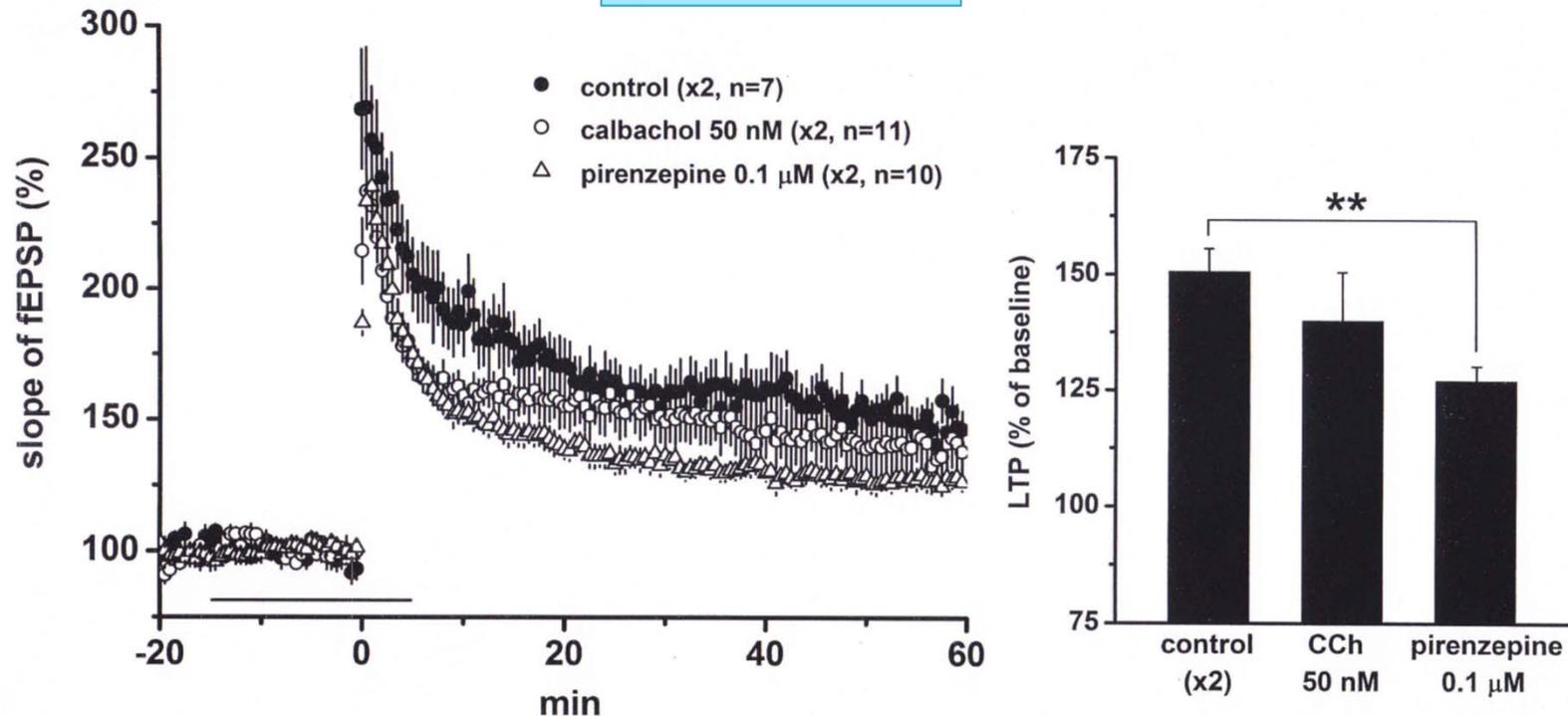


CCh: carbachol

(Sato T, Matsukawa N. 2017 Cell Transplant)<sup>15</sup>

# 十分なグルタミン神経活動時には、コリン調節効果はない

長期増強効果 - HFS \*2 条件下 -



## HCNPからみたアルツハイマー病態仮説

# Aging and Alzheimer's disease: Lessons form the Nun study

**Table 1. Cognitive Function Test Scores for Sister Mary and the Other Sisters Who Died in the Nun Study**

	Cognitive test							
	Mini-Mental State Exam	Boston Naming	Object Naming	Verbal Fluency	Word List Memory	Delayed Word Recall	Word Recognition	Constructional Praxis
Sister Mary's actual score	27	9	8	8	10	5	8	9
Unadjusted mean in other sisters	17	7	7	8	10	3	5	6
Sister Mary's predicted score based on the other sisters	4	2	2	1	0	0	1	2
<i>P</i> -value for difference between actual and predicted score	0.01	0.05	0.05	0.09	0.09	0.03	0.02	0.02

Note: Predicted scores were adjusted for days between the exam and death, age at time of the exam, and attained education. *P*-value was based on the Student test, and was a test of the hypothesis that Sister Mary's scores were higher than those predicted based on the scores of the 117 other sisters who died.

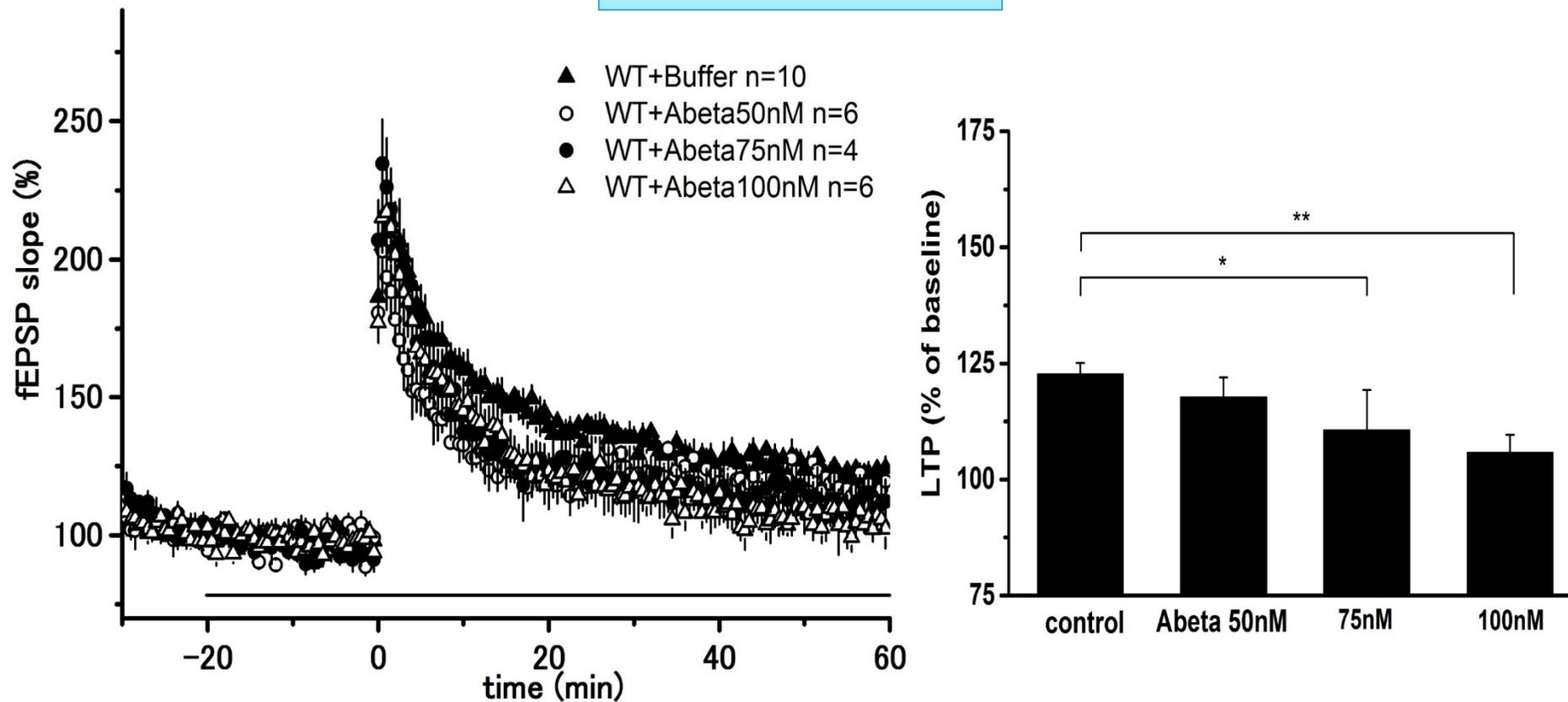
**Table 2. Alzheimer's Disease Lesion Counts and Brain Weight in Sister Mary and the Other Sisters Who Died in the Nun Study**

	Neurofibrillary Tangles in Neocortex	Neurofibrillary Tangles in Hippocampus	Neuritic Plaques in Neocortex	Neuritic Plaques in Hippocampus	Diffuse Plaques in Neocortex	Diffuse Plaques in Hippocampus	Brain Weight in Grams
	Sister Mary's actual value	1	57	3	6	179	32
Unadjusted mean in other sisters	11	20	15	3	92	7	1120
Sister Mary's predicted value based on the other sisters	14	22	10	1	55	4	1007
<i>P</i> -value for difference between actual and predicted values	0.59	0.14	0.60	0.42	0.02	0.001	0.24

Note: Predicted values were adjusted for age at death and attained education. *P*-value was based on the Student test, and was a test of the hypothesis that Sister Mary's values were different from those predicted based on the values of the other sisters who died. Means were based on 110 to 116 sisters (since lesion counts were not possible in some sisters because a brain infarction had obliterated a specific brain region, and brain weight was unavailable for one sister).

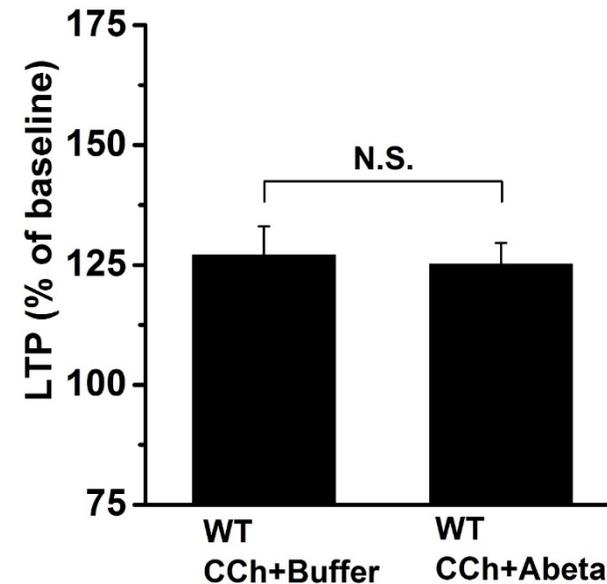
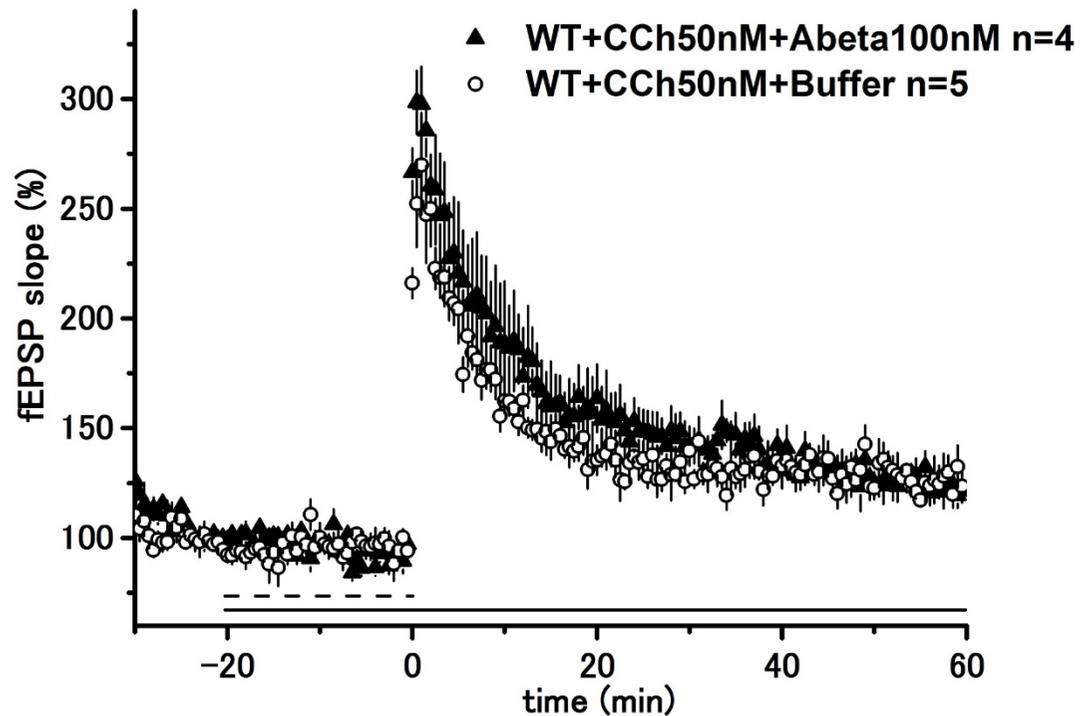
# A $\beta$ S26C Oligomerは濃度依存的にLTPを抑制する

## 長期増強効果 (WT)



# コリン賦活はA $\beta$ オリゴマー神経抑制を阻止できる

## 長期増強効果 (WT)



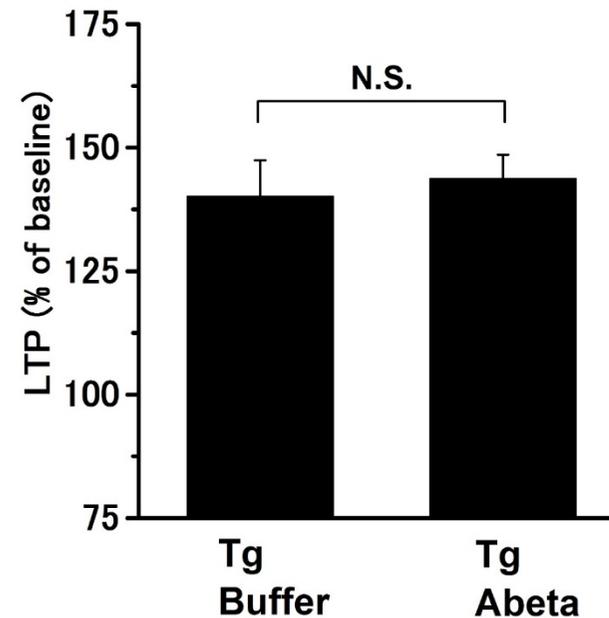
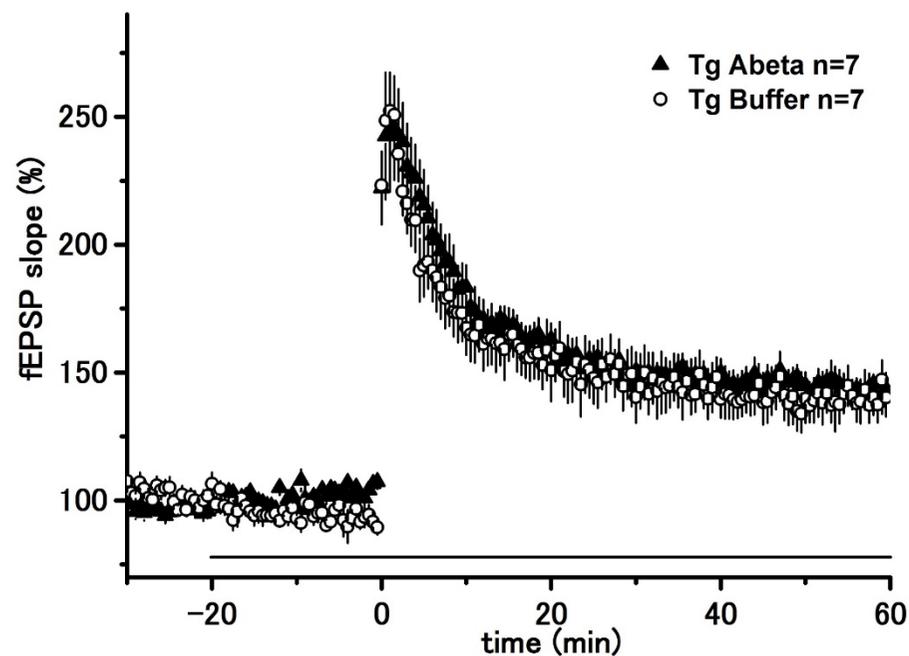
CCh: carbachol

(Sato, et al., 2017 Cell Transplant) 20

# HCNP過剰発現は アミロイドオリゴマー神経毒性を保護するか？

HCNPpp Tg: HCNP precursor protein transgenic mouse

## 長期増強効果 (HCNPpp Tg)



## 新規コリン作動性神経解析モデルを用いて

—前脳基底野コリン作動性神経保護を目指して—

## 投薬標的としての受容体単離の提案

### 企業への期待

- 1: 受容体単離へ向けた共同研究
- 2: 受容体単離後の  
リード化合物スクリーニングの共同研究

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 遺伝子改変非ヒト動物及びその作製法
- 出願番号 : 特願2019-084543 (未公開)
- 出願人 : 名古屋市立大学
- 発明者 : 松川 則之、小鹿 幸生

# お問い合わせ先

**名古屋市立大学**

**産学官共創イノベーションセンター**

**（事務局学術課内）**

**TEL 052-853 - 8309**

**FAX 052-841 - 0261**

**e-mail [ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp](mailto:ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp)**