

## ラジオアイソトープ管理室

### (1) 構成員

室長 滝川 修

流動研究員

張 桂琴

横井 寛

奥野海良人

管理補助員

今井康雄 (千代田テクノル)

### (2) 平成 22 年度研究活動の概要

研究所放射線管理：

当センターの放射線障害予防規定に従い、放射線障害防止のため定期講習会（教育訓練）を 4 月 22 日に開催した。本年度の研究所放射線業務従事新規登録者は 5 名であり、再登録者は 55 名であった。

研究活動：

#### 研究課題

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常の病態生理学的意義の解明とその予防・治療への応用  
(平成 17 年度から継続)

#### 研究目的

アルツハイマー病 (AD) 脳で生じるトリプトファン (Trp) 代謝異常、すなわち、Trp の主要代謝経路であるキヌレニン経路の律速酵素インドールアミン酸素添加酵素 (IDO) の誘導とその代謝産物である神経毒キノリン酸 (QA) の異常蓄積に焦点を絞り、その病態的意義を解明し、AD の予防・

診断・治療法の開発に資することを目的としている。平成 21 年度の研究課題は以下の通りである。

(1) アミロイド  $\beta$  ペプチド ( $A\beta$ ) の代謝に与える QA の影響

(2) QA 産生を抑制する IDO 特異的阻害剤の開発 (平成 17 年度から継続)

### 研究成果

(1) アミロイド  $\beta$  ペプチド ( $A\beta$ ) の代謝に与える QA の影響

前年度までに QA の  $A\beta$  に代謝に与える影響をマウスの海馬内に直接投与して検討し、海馬の  $A\beta_{40}$  及び 42 量は共に、神経細胞死に伴い、QA 投与後 7 日後から漸増し、28 日目では生食投与対照群の数倍に増加することを報告し、QA が神経細胞死のみならずアミロイド蛋白の代謝異常をも惹起する AD の増悪因子となり得ること、そしてその変動は神経細胞性ではなく反応性アストロサイトによってもたらされていることを免疫組織学的に明らかにした。本年度は反応性アストロサイトによる  $A\beta$  産生をアミロイド前駆体蛋白 (APP) およびグリア細胞のマーカー蛋白 (GFAP 及び Iba1) の変動を Western blot で解析することにより検証した。その結果、海馬における APP 発現量は  $A\beta$  量の増加に伴い上昇し、この増加は反応性アストロサイトのマーカーである GFAP 量の増加に良く一致した。一方、活性化ミクログリアのマーカーである

Iba1 は QA 投与後 1 週間後に最大値なり、その後漸減し、APP 及び A $\beta$  量の増加パターンとは全く一致しなかった。A $\beta$  レベルが最大になる QA 投与後 4 週間後に神経細胞がほぼ脱落し消滅していることは神経細胞のマーカーである NeuN 発現の消失により確認した。以上から、QA 投与により増加した A $\beta$  は神経細胞ではなく、反応性アストロサイトによってもたらされていることを生化学的に確認した。

(2) QA 産生を抑制する IDO 特異的阻

害剤の開発

IDO 阻害剤候補化合物の取得を目的として、創薬ベンチャー企業であるラクオリア創薬と共同研究を平成 21 年度開始した。本年度は、IDO の X 線構造解析から予想される酵素の活性中心に結合し、酵素活性を阻害すると期待される低分子化合物を *in silico* で探索し、約 700 種類の候補化合物を選択した。次に *in vitro* の酵素反応系でその阻害活性を評価したが、既存の IDO 阻害剤を超える有望な化合物は得られなかった。

## 研究業績（ラジオアイソトープ管理室）

### I. 論文発表

#### 1. 原著

Matsuno K, Takai K, Isaka Y, Unno Y, Sato M, Takikawa O, Asai A.

S-benzylisothiourea derivatives as small-molecule inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase.

**Bioorg Med Chem Lett.** 20:5126-5219, 2010.

Inaba T, Ino K, Kajiyama H, Shibata K, Yamamoto E, Kondo S, Umezu T, Nawa A, Takikawa O, Kikkawa F.

Indoleamine 2,3-dioxygenase expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy.

**Gynecol Oncol.** 117:423-428, 2010.

Croitoru-Lamoury J, Lamoury FM, Caristo M, Suzuki K, Walker D, Takikawa O, Taylor R, Brew BJ.

Interferon- $\gamma$  regulates the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells via activation of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO).

**PLoS One.** 16:e14698, 2011.

Nonaka H, Saga Y, Fujiwara H, Akimoto H, Yamada A, Kagawa S, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Suzuki M.

Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through inhibition of natural killer cell function and angiogenesis promotion.

**Int J Oncol.** 38:113-120, 2011.

#### 2. 総説

滝川 修、横山祐一.: Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)の病態生理学的意義と阻害剤の開発 *ファルマシア*(日本薬学会誌) 46 : 241-246、2010

3. 著書、Chapters なし

4. その他 なし

5. 新聞・報道,等      なし

6. 特許申請、取得状況

発明者：滝川 修、曾我朋義

発明の名称：アルツハイマー病の診断マーカー、アルツハイマー病の予防及び治療薬のスクリーニング方法並びにアルツハイマー病の診断方法

出願年月日：平成 22 年 5 月 17 日

出願番号：特願 2010-113496

II.      学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Takikawa O.

Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by increasing the amyloid beta peptide levels.

The First International Conference of Neural Cell Culture 2010, June 25, 2010, Seoul (Korea).

松野研司、高井一成、井坂吉伸、海野雄加、佐藤雅之、滝川修、浅井章良  
ID0 阻害活性を有する S-benzylisothioureia 誘導体の構造活性相関  
第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム、11 月 19 日、京都

2. 国際学会発表

Takikawa O, Kagawa S, Okuno A, Yokoi H, Zhang Q.

Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by increasing the amyloid beta peptide levels.

Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2010, July 13, 2010, Honolulu .

Takikawa O, Kagawa S, Okuno A, Yokoi H, Zhang Q

Endogenous neurotoxin quinolinic acid may play a primary role in the pathology of Alzheimer's disease by killing neurons and increasing the amyloid beta peptide levels in the hippocampus. The 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, March 10, 2011, Balcerona .

### 3. 国内学会発表

滝川 修

アルツハイマー病で見られるトリプトファン代謝異常の病態生理学的意義：神経毒キノリン酸のダークパワー

BMB2010(日本生化学大会・日本分子生物学大会合同大会),12月7日,神戸,ワークショップ

Takai K, Isaka Y, Unno Y, Matsuno K, Sato M, Takikawa O, Asai A

Assay development and screening for new chemical entities as IDO inhibitors

第33回日本分子生物学会年会,12月10日,神戸.

奥野海良人、香川正太、横井寛、張桂琴、滝川修

内在性神経毒キノリン酸によるアミロイドβペプチド増加機構とその病態生理学的意義

第32回日本トリプトファン研究会,12月5日,彦根.

横井寛、奥野海良人、張桂琴、滝川修

LPSの末梢投与による脳内炎症モデルの作製：アルツハイマー病の理解を目指して

第32回日本トリプトファン研究会,12月5日,彦根.

滝川修、香川正太、張桂琴、横井寛

アルツハイマー病とトリプトファン代謝異常：神経毒キノリン酸による神経細胞死とアミロイドβペプチド増加

日本基礎老化学会第33回大会,6月18日,名古屋.

山崎寛史、松野研司、高井一成、井坂吉伸、海野雄加、佐藤雅之、浅井章良、滝川修

IDO阻害活性を有するS-benzylisothiourea誘導体の構造活性相関

第25回農薬デザイン研究会,11月5日,浜松.

### 4. その他、セミナー等      なし

### III. 公的研究費

#### 1. 厚生労働省科学研究補助金

滝川 修 (分担) 50 万円

長寿科学総合研究事業

血液、尿等、生体への侵襲が少ないバイオマーカーを用いた認知症診断方法に関する研究

#### 2. 文部科学省

滝川 修 (代表) 142 万円

文部科学省科学研究費基盤研究 (C)

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常の分子機構

滝川 修 (分担) 170 万円

科学技術試験研究委託事業

分子イメージング研究戦略推進プログラム

分子イメージングを利用したタウ凝集阻害薬の開発

#### 3. 独立行政法人 医薬基盤研究所

滝川 修, (分担) 497 万円

保健医療分野における基礎研究推進事業

メタボローム情報に基づくアルツハイマー病及び脊柱管狭窄症の創薬標的の探索

#### 4. 愛知県 知の拠点(超早期診断技術開発プロジェクト)

滝川 修 (分担) 170 万円

アルツハイマー病・パーキンソン病を早期に発見する無侵襲計測システムの開発