

記者資料提供:2024年2月8日

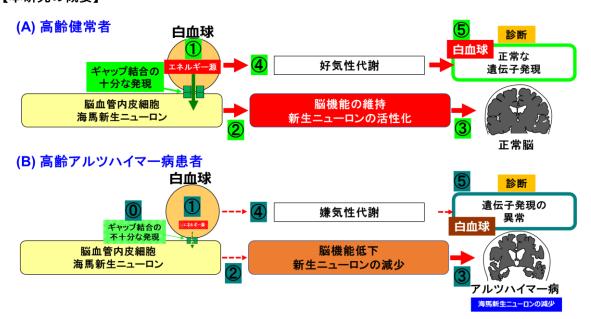
IBRI 事業推進課 林

TEL: 078-306-0708 E-mail: kenkyu-fbri (末尾に@fbri.org をつけてください)

アルツハイマー病患者における全く新しい血液マーカーを発見

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構(理事長:本庶佑)は、先端医療研究センター脳循環代謝研究部の田口明彦部長らの研究グループが、解明が進んでいるアルツハイマー病の根本的な発症原因と関連する全く新しい血液マーカーを発見し、その成果が国際学術誌『Journal of Alzheimer's Disease』に 2024 年 1 月 22 日にオンライン掲載されましたので、お知らせします。

【本研究の概要】



アルツハイマー病で最も問題となる症状は新規記憶の障害です。新規記憶を担当しているのは脳の海馬と呼ばれる部位にある新生ニューロンであり、アルツハイマー病患者では海馬の新生ニューロンが激減していることより、海馬の新生ニューロンの減少こそが、アルツハイマー病の根本的な発症原因だと考え始められています。私たちのこれまでのマウスを使った研究では、①血液中を循環している白血球が海馬の新生ニューロンに直接作用していること、②アルツハイマー病患者と同様に新規記憶障害・海馬新生ニューロン減少を起こす高齢認知症マウスでは末梢血を循環している白血球の機能・代謝状態が変化していること、が判っていましたが、今回の発見により、実際にアルツハイマー病患者においても、高齢認知症マウスと同様に、白血球の機能・代謝状態が変化していることが、明らかとなりました。

今回の成果は、アルツハイマー病患者における全く新しい血液マーカーの発見であると同時に、 高齢アルツハイマー病患者の詳細な発症メカニズム解明や全く新しい治療法開発に繋がる重要な発 見です。

■ 発表者



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部長 田口明彦

【経歴】

1989年 大阪大学医学部卒業

1996年 米国コロンビア大学 博士研究員

2002年 国立循環器病研究センター 脳循環研究室 室長

2011年 10月より現職

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 https://www.fbri-kobe.org

FBRI: Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

神戸医療産業都市推進機構(理事長:本庶佑)は、阪神・淡路大震災からの創造的復興プロジェクト「神戸医療産業都市」の中核的支援機関および先端医療研究機能を併せ持つ財団法人として 2000年3月に設立されました。2018年4月、神戸医療産業都市推進機構へと組織を発展的に改組、「健康長寿社会に向けた課題解決策を神戸から世界へ発信していく」ことを掲げ事業を推進しています。

先端医療研究センター 脳循環代謝研究部 URL https://www.fbri-kobe.org/laboratory/research4/ 脳を治す医療を日本から世界へ

脳は一度壊れてしまうと二度と治らない、と長い間考えられてきました。寝たきりの原因 第1位 は脳卒中、第2位は認知症であり、現状では、脳を治す有効な治療法がありません。しかし、最近の研究では、脳にも再生する能力があること、また脳の再生にはまず脳を支える血管の再生・活性化が必要不可欠であることが判ってきています。我々は、幹細胞や薬剤を用いた効果的な脳血管の再生・活性化に関する研究を行っており、国内外の研究機関や企業と共同で、これらの新しい知見を応用した脳卒中・認知症や老化関連疾患に対する治療法の開発を推進しています。今後は、その成果を実用化することで、脳を治す医療を神戸から世界へ発信していきます。

■ お問合せ

研究に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

経営企画部 IBRI 事業推進課 林

TEL: 078-306-0708 FAX: 078-306-0898

E-mail: kenkyu-fbri(末尾に @fbri.org をつけてください)

添付資料

2024年1月31日

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

アルツハイマー病患者における全く新しい血液マーカーを発見

【発表概要】

(1)背景

背景1:

海馬新生ニューロンの減少が、アルツハイマー病の根本的な発症原因だと考え始められています

①アルツハイマー病は、新規記憶が障害される病気(図1)

アルツハイマー病患者では、運動機能・長期記憶等の障 害は基本的にあまり問題となりません。アルツハイマー 病患者さんの一番の問題は、もの忘れが目立ったり、時 間や場所が判らなくなること、すなわち<mark>新規記憶の障害</mark> です。

②新規記憶は、脳の海馬新生ニューロンが担当(図2)

アルツハイマー病で比較的保たれる長期記憶を担当す る細胞は既存神経細胞です。また、新規記憶を担当する 細胞は<mark>海馬の新生ニューロン</mark>です。そのため、アルツハ イマー病患者で障害されているのは、海馬新生ニューロ ンであると考えられています。

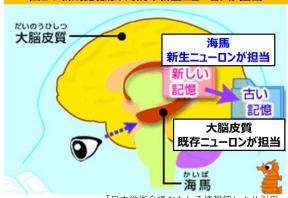
③海馬の新生ニューロンは、高齢アルツハイマー病患者 では、実際に激減している(図3)

海馬神経新生の適切な評価には、脳組織の①採取、②固 定、③切片作成、④染色、⑤観察、の全ての工程におい て条件検討・最適化が必須です。過去の高齢アルツハイ マー病患者の検体を用いた多くの研究では、これらのエ 程の条件検討・最適化が不十分であったため、健常者に おいても海馬神経新生はほとんどない、と誤解されてき ました。近年、これらの工程を全て最適化したグループ により、マウスと同様に高齢健常者では海馬に新生ニュ ーロンが多く存在すること、一方、<mark>アルツハイマー病患</mark>

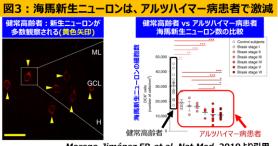
図1:アルツハイマー病は、新規記憶が障害される病気



図2:新規記憶は、海馬の新生ニューロンが担当



「日本学術会議おもしろ情報館」より引用



Moreno-Jiménez EP, et al. Nat Med. 2019より引用

<mark>者では海馬新生ニューロンが激減</mark>していることが、証明・報告されています。



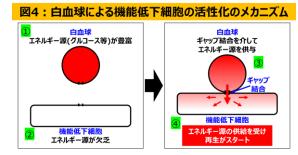
背景 2:

海馬新生ニューロンの維持には、血液中を循環している白血球が重要

①白血球は、ギャップ結合を介してエネルギー源を直接供与することにより、機能が低下した細胞を活

性化している(図 4)

高齢認知症モデルマウスでは、アルツハイマー病患者と同様に、海馬の新生ニューロンが激減し、新規記憶能が著しく低下しており、アルツハイマー病患者と全く同じ病態・症状を呈しています。私たちは、白血球の中でも最も活性が高い、"造血幹細胞"を、高齢認知症モデルマウスの血管内に投与すると、海馬の新生ニューロンが増



加し、新規記憶能が改善することを示してきました(Takeuchi, Taguchi et al., Front Aging Neurosci. 2020 & 2022)。血管内に投与された白血球が、機能が低下した細胞を活性化する仕組みは、<mark>ギャップ結合と呼ばれる細胞間トンネル</mark>を使った、機能が低下した細胞への<mark>エネルギー源の直接供与</mark>であることも、発見報告しています(Kikuchi-Taura, Taguchi et al. Stoke. 2020)。

②高齢認知症モデルマウスの白血球は、ギャップ結合を使ってエネルギー源を直接供与する機能が低下 している

そこで、海馬の新生ニューロンが激減している高齢認知症モデルマウスの、白血球の解析を行ないました。その結果、高齢認知症モデルマウスでは、<mark>ギャップ結合</mark>タンパクの RNA 発現の低下、および、<mark>嫌気性代謝</mark>関連酵素の RNA 発現の増加が、観察されました(Takeuchi, Taguchi et al., Front Aging Neurosci. 2022)。これらの結果は、少なくともマウスでは、海馬新生ニューロンの維持には、血液中を循環している白血球も重要であることを、示しています。

(2)今回の発見のポイント

①以前からわかっていたこと

アルツハイマー病患者と高齢認知症マウス:海馬の新生ニューロンが激減し、新規記憶能が著しく低下 高齢認知症マウス:新生ニューロンの維持に重要な、白血球の機能が低下

高齢認知症マウス:活性の高い白血球細胞を投与すると、新生ニューロンが増加し、新規記憶能が再生

②今回の結果から言えること

アルツハイマー病患者と高齢認知症マウス:海馬の新生ニューロンが激減し、新規記憶能が著しく低下 アルツハイマー病患者と高齢認知症マウス:新生ニューロンの維持に重要な、白血球の機能が低下 高齢認知症マウス:活性の高い白血球細胞を投与すると、新生ニューロンが増加し、新規記憶能が再生

③今回の結果に基づく、全く新しい観点からのアルツハイマー治療薬の開発

アルツハイマー病患者と高齢認知症マウス:海馬の新生ニューロンが激減し、新規記憶能が著しく低下 アルツハイマー病患者と高齢認知症マウス:新生ニューロンの維持に重要な、白血球の機能が低下



<mark>アルツハイマー病患者</mark>と高齢認知症マウス:

活性の高い白血球細胞を投与し、新生ニューロンを増加させ、新規記憶能を再生 あるいは、

白血球の機能を向上させることにより、新生ニューロンを増加させ、新規記憶能を再生

(3) 波及効果と今後の予定

アルツハイマー病の本質解明や治療法開発は、世界中で多くの研究者らにより精力的に研究が行われてきたものの、未だに、十分な進歩がみられていないのが現状です。今回の結果より、アルツハイマー病の新しい血液マーカーが見つかっただけでなく、治療すべき本質的な病態の解明も、進みました。

神戸医療産業都市推進機構では、引き続き国内外の研究施設と連携し、アルツハイマー病の根治的治療の確立による「健康寿命の延長」に向けた研究を、全力で推進してまいりますので、今後とも、皆様のご支援をどうぞよろしくお願いいたします。

■ 論文タイトルと著者

【掲載誌】Journal of Alzheimer's Disease

【英文タイトル】RNA analysis of circulating leukocytes in patients with Alzheimer's disease

【タイトル和訳】アルツハイマー病患者における末梢血 RNA 発現の解析

【著者名】Yuka Okinaka¹, Yoshiyuki Shinagawa¹, Carsten Claussen², Sheraz Gul², Ikuko Matsui³, Yutaka Matsui³, Akihiko Taguchi¹*

- ¹ Department of Regenerative Medicine Research, Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe, Hyogo, Japan.
- ² Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Hamburg, Germany.
- ³ Matsui Dietary & Dementia Clinic, Hyogo, Japan

【所属】

- 1 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部
- ² フラウンホーファー研究機構 トランスレーショナル医療・薬理学研究所
- 3 まつい栄養&認知症クリニック

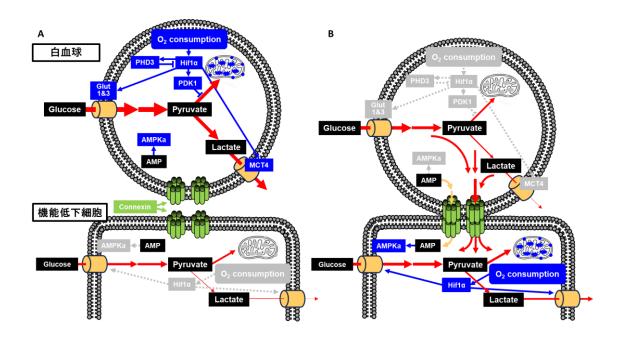
■ 用語解説

※1 新生ニューロン: 海馬歯状回において新たに産生される神経細胞。新生ニューロンが記憶や学習行動に重要であることが知られている。

※2 ギャップ結合:接触する細胞同士をつなぎ、分子量 1500 以下の小さい分子やイオンを通過させる 細胞間トンネル。細胞の細胞膜にはコネクソンと呼ばれるトンネルのようなタンパク質が存在し、接触 する細胞のコネクソン同士がつながると、小さい分子やイオンが隣接細胞の細胞質から細胞質へと直接 移動する。



参考資料:ギャップ結合(Connexin 分子で形成される細胞間トンネル)を介したエネルギー源供与により、白血球が好気性代謝になり、機能低下した細胞のエネルギー代謝が活性化されるメカニズム



Okinaka, Taguchi et al. Journal of Alzheimer's Disease 2024

■ 本件のお問合せ

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

経営企画部 IBRI 事業推進課 林

TEL: 078-306-0708 FAX: 078-306-0898

E-mail: kenkyu-fbri (末尾に @fbri.org をつけてください)