



公益財団法人

神戸医療産業都市推進機構

Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

記者資料提供：2022（令和4）年2月3日

経営企画部広報戦略課 永田、太田、森口

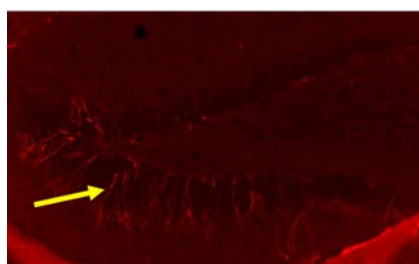
TEL: 078-306-2231 E-mail: kbic-pr（末尾に @fbri-kobe.org をつけてください）

認知症に対して全く新しい視点から 合理的な治療ができることを世界で初めて証明

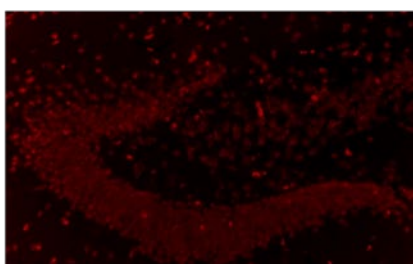
— 幹細胞治療による海馬新生ニューロンの発現促進 —

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、田口明彦博士（弊機構・先端医療研究センター脳循環代謝研究部長）、理化学研究所、ドイツ・フラウンホーファー研究機構の共同研究チームが、幹細胞治療が短期記憶を担う海馬新生ニューロンの発現を促進することを発見し、その研究成果が、2022年2月3日に、国際学術誌『*Frontiers in Aging Neuroscience*』にオンライン掲載されましたので、お知らせします。

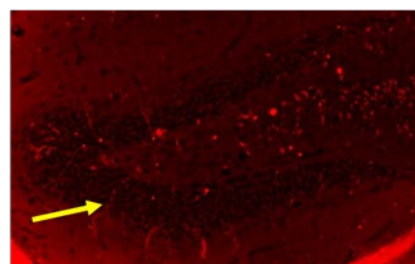
若齢マウス



高齢マウス



高齢マウス＋幹細胞治療



図：脳の海馬における新生ニューロン（新生ニューロンの一つを黄色矢印で示す）

若齢マウスでは非常に多くの新生ニューロンが観察されるが、高齢マウスではほとんど観察されない。一方、幹細胞治療により短期記憶が向上した高齢マウスでは、多くの新生ニューロンが観察された。

【当該研究領域の最近の動向】

認知症患者で最も問題となる症状は短期記憶の障害であるが、短期記憶を担当する細胞は既存の神経細胞ではなく、海馬の新生ニューロン（※1）であることが、最近の研究で判明している。

【本研究の成果】

認知症患者と同様に短期記憶障害を示す高齢マウスでは、海馬の新生ニューロンは激減しているが、幹細胞治療により短期記憶の向上した高齢マウスでは、海馬の新生ニューロンの顕著な増加が観察された。

【本研究の意義】

これまでの研究では、既存の神経細胞の細胞死抑制による認知症予防をターゲットとした研究開発が世界中で進められてきたが、十分な成果は未だに上がっていない。

今回の発見により高齢認知症患者の合理的な治療ターゲットは海馬の新生ニューロン発現促進であること、さらに高齢認知症患者における短期記憶障害が治療により改善できる可能性が判明した。

※研究成果等の具体的な内容につきましては、添付資料をご参照ください。

※報道・取材等に関する件は、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構・広報戦略課までお問合せ下さい。

※FBRIのロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。

■ 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

■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

研究事業推進課 清水

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

E-mail: kenkyu-fbri（末尾に@fbri.org）

報道・取材等に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

経営企画部

広報戦略課 太田・森口

TEL: 078-306-2231

E-mail: kbic-pr（末尾に@fbri-kobe.org）

2022（令和4）年2月3日

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

認知症に対して全く新しい視点から 合理的な治療ができることを世界で初めて証明

— 幹細胞治療による海馬新生ニューロンの発現促進 —

・研究の背景

(1) 今までの認知症治療研究開発コンセプト変更の必要性

今までの認知症に対する治療法開発では、①アミロイド β などの有害物質を抑制・除去することにより、②既存の神経細胞の細胞死を抑制し、③認知症の発症を予防する、というコンセプトを基にした研究開発が、世界中で長年にわたり進められてきたが、未だに十分な成果は上がっていません。そこで、田口らは、根本的に治療コンセプトを変更する必要があると考えました。

(2) 認知症に対する合理的な治療ターゲットは海馬の新生ニューロン

認知症患者で最も問題となる症状は短期記憶の障害であり、短期記憶を担当する細胞は海馬の新生ニューロンであること、さらに、認知症でも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あることが、最近の研究で判明しています。そこで、田口らは、認知症に対する合理的な治療ターゲットは、既存神経細胞ではなく、海馬の新生ニューロンであると考え、治療コンセプトを海馬の新生ニューロンの活性化による短期記憶障害の治療に設定しました。

(3) 幹細胞治療の治療メカニズムはギャップ結合（※2）を介した細胞-細胞相互作用

海馬新生ニューロンによる短期記憶において、ギャップ結合を介した細胞-細胞間連絡が、重要であることが知られていました。再生医療で汎用されている造血幹細胞や間葉系幹細胞の作用メカニズムが、ギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用であることを、田口らは発見・報告してきましたので、海馬新生ニューロンの活性化においても、幹細胞治療が有用である可能性が高いと、田口らは考えました。

(4) 加齢の原因は不明

加齢の理由・原因に関する研究は、世界中で非常に長年研究されているにもかかわらず、いまだに明らかになっていません。加齢とは視点を変えると正反対の現象である幹細胞による再生が、ギャップ結合タンパクを介した細胞-細胞相互作用によっておこることを田口らは発見・報告しましたので、加齢とギャップ結合タンパクを介した細胞-細胞相互作用が関連している可能性がある、と、田口らは考えました。

・結果の概略

(1) 加齢に伴い末梢血白血球細胞の代謝状態が変化

単純加齢マウスにおいて、末梢血白血球細胞の代謝関連遺伝子発現が、加齢に伴い変化する。

(2) 幹細胞により、ギャップ結合を介して末梢血白血球細胞の代謝状態が変化

単純加齢マウスへ幹細胞を静脈内投与すると、ギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用により末梢血白血球細胞の代謝パターンが若齢マウス類似パターンに変化する。

(3)加齢に伴いギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用が低下

単純加齢マウスの海馬組織・末梢血白血球細胞および継代培養を重ねた血管内皮細胞において、ギャップ結合タンパクの RNA 発現が低下していること、および RNA 発現の低下だけでなく、加齢に伴い細胞-細胞相互作用が低下していることを発見。

(4)幹細胞により、ギャップ結合タンパクが増加

造血幹細胞との共培養により培養血管内皮細胞のギャップ結合タンパクの RNA 発現が増加することを発見。

(5)加齢に伴い海馬新生ニューロンが激減

単純加齢マウスの海馬における新生ニューロンが激減していることを発見。

(6)幹細胞により、海馬における新生ニューロンが増加

単純加齢マウスへの幹細胞の静脈内投与により、海馬における新生ニューロンが増加することを発見。

・研究の波及効果

[認知症治療開発に関して]

今回の研究成果により、①認知症治療の合理的なターゲットは海馬の新生ニューロンの活性化であること、②幹細胞治療を発展させることにより認知症の予防ではなく治療が期待できること、③その中心的なメカニズムはギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用であることが判明し、完全に治療法開発が行き詰まっていた認知症に対して全く新しい視点から合理的な治療ができることが、明らかになりました。

再生医療で汎用されている造血幹細胞や間葉系幹細胞の作用メカニズムが、ギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用であることが判明したことにより、幹細胞治療の分野では、激しい開発競争が始まっているが、今回の成果により、認知症治療の分野でも、全く新しいコンセプトに基づく開発競争が始まり、近い将来、認知症に対する治療が可能になると考えています。

[加齢研究に関して]

単細胞生物には寿命がないものも多いが、多細胞生物には寿命があると考えられている。多細胞生物の特徴である細胞-細胞相互作用の中で、非常に強力でかつ直接的な作用を持つギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用が、加齢に伴い低下すること、および幹細胞による再生でその作用が向上し神経再生も活性化することにより、ギャップ結合を介した細胞-細胞相互作用が多細胞生物における寿命や加齢の本質あるいは本質に非常に近い部分にかかわっている可能性が高く、今までとは全く違う視点からの研究が始まると考えています。

・今後の予定

神戸医療産業都市推進機構では、今後も幹細胞を使った再生医療開発と認知症治療開発を続けてまいりますので、引き続きご支援よろしくお願いいたします。

■ 論文タイトルと著者

掲載誌：*Frontiers in Aging Neuroscience*

英文タイトル：Increased RNA transcription of energy source transporters in circulating white blood cells of aged mice

タイトル和訳：老化マウスの白血球におけるエネルギー源トランスポーターmRNA の亢進

著者名：Yukiko Takeuchi¹, Orii Saino¹, Yuka Okinaka¹, Yuko Ogawa¹, Rie Akamatsu¹, Akie Kikuchi-Taura¹, Yosky Kataoka^{2, 3}, Mitsuyo Maeda^{2, 3}, Sheraz Gul^{4, 5}, Carsten Claussen^{4, 5}, Johannes Boltze^{1, 6}, Akihiko Taguchi¹

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 理化学研究所 理研-JEOL 連携センター、マルチモダル微細構造解析連携ユニット

3 理化学研究所 生命機能科学研究センター、細胞機能評価研究チーム

4 フラウンホーファーITMP（トランスレーショナル医学・薬学研究所）

5 フラウンホーファーCIMD（免疫疾患クラスター）

6 ウォーリック大学 ライフサイエンス学部

DOI：10.3389/fnagi.2022.759159

■ 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結合。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が存在し、接触する細胞のコネクソン同士が繋がると、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。



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 <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や認知症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

研究事業推進課 清水

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）

報道・取材等に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

経営企画部

広報戦略課 太田・森口

TEL: 078-306-2231 E-mail: kbic-pr（末尾に @fbri-kobe.org をつけてください）