

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32661

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18454

研究課題名(和文) 認知機能の老化を制御する新規脂肪組織-脳連関の研究

研究課題名(英文) The adipose tissue controls ageing of the brain

研究代表者

武井 義則 (TAKEI, Yoshinori)

東邦大学・医学部・教授(寄付講座)

研究者番号：30502455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、老化による認知機能の低下を抑制する脂肪組織-脳連関を明らかにして、健康寿命の延伸に寄与する事が目的である。我々のグループでは、高週齢になっても認知機能や耐糖能に老化が見られない老化遅延マウスの作出に成功している。本研究では、この老化遅延マウスの細胞を正常な高齢マウスに移植して、老化した認知機能や耐糖能が改善できることを見出した。老化遅延マウスは、発生段階から遺伝子操作の影響を受けているのに対し、細胞移植による老化改善では、遺伝子改変を受けてないマウスの老化を改善できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果によって、末梢組織による中枢神経組織の老化制御が行われている事を明らかにすることができた。老化は、様々な臓器で別々のスピードで進行する一方で、それぞれの臓器が関連しながら進行するという、相反する性質を有している。今回の知見によって、老化を制御する組織間相互作用の一端を明らかにできた。さらに研究を進めることで、高齢者糖尿病、認知症などの加齢関連疾患に全く新しい予防方法を提案する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Ageing is associated with a gradual decline in tissue functions, including some types of memory, immune system and glucose metabolism. The aim of this study is to shed light on mechanisms connecting progression of age and decline in tissue functions. Through the outcomes of this study we expect to contribute to elongation of healthy life span. Previously, we developed a transgenic mouse strain of which age-associated declines in cognition and glucose tolerance are delayed. Here, we found that transplantation of cells derived from the transgenic mice resulted in recovery of age-associated decline in cognition and glucose tolerance. This finding demonstrated a possibility that effects of ageing is reversible, at least a part. Further study might propose novel anti-ageing therapies, which allow us to prevent age-associated onset of mild cognitive impairment and hyperglycemia.

研究分野：細胞生物学

キーワード：老化 情報伝達

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 加齢に伴って多くの臓器機能が低下する。この各臓器の老化が高齢者の行動や感情、生活に影響することが、超高齢化社会の諸問題の原因となっている。超高齢化社会の抱える諸問題の主な原因は、現在約十年とされる健康寿命と生命寿命とのギャップにある。この期間に高齢者の QOL は著しく低下し、介護・医療費の大半が消費される。脳の老化を基礎とする軽度認知障害 (MCI) 認知症は、認知機能の低下を介して栄養や衛生状態の劣化、老化の進行、各種合併症の増悪などを引き起こし、健康寿命を縮める。従って、老化に伴う認知機能の低下を予防、防止する事は、健康寿命の延伸に寄与して超高齢化社会の多くの問題を解決し、何よりも高齢者それぞれの well being を実現させる基盤となる。

(2) これまでの老化研究から、老化の進行に酸化ストレスが関与していることが示された [for review; Liguori I. et al., 2018, Clin Interv Aging, 13, 757-772]。高齢マウス血液中には老化を誘導する因子が存在し、若齢マウスの血液には老化した臓器の機能を改善して若さを維持する因子が存在する可能性が示唆された [Villeda SA. et al., 2011, Nature, 477, 90-94]。また、最近のコホート研究から、肥満などの代謝異常が老化を促進する一方 [Ronan L. et al., 2016, Neurobiol Ageing, 47, 63-70]、運動や社会活動などの外的要因によって老化の進行が遅くなる事が示唆されている。これらの外的、内的要因の複雑なバランスが、各個体で老化が進行するスピードを決定すると予想されるが、個体内で老化の進行を制御する具体的な分子的メカニズムは不明で、研究が急がれている。

(3) 肥満は認知症のリスクファクターで、BMI25 以上の過体重、肥満では、中年期からの脳老化が約 10 年早く進行する [Ronan L. et al., Neurobiology of Ageing (2016) 47, 63-70]。肥満においても老化によっても各臓器のインスリン感受性は低下し、食後血糖値が低下しにくい状態になる。高齢期になって初めて発症する糖尿病の大半は、空腹時血糖値の割に糖負荷後血糖値が高値となり糖尿病と診断され、その傾向は高齢となるほど顕著となる。このことから高齢者の糖尿病予防には、食後血糖値の上昇を抑える、老化した耐糖能を改善する治療法が有効と考えられるが、効果的で安全な治療方法は確立されていない。

(4) 老化した身体機能のある程度再生できることが、最近の研究成果から示されている。細胞周期を抑制する p16Ink4a タンパク質を発現した細胞を除去することで、様々な臓器で老化した機能の改善が見られることが報告されている [Xu et al., 2018, Nat Med., 24(8), 1246-1256]。そのような薬剤は、senolytics と呼ばれ、様々な薬剤が臨床に向けて開発されている [Thoppil and Riabowol, 2020, Front. Cell Dev. Biol., <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00367>]。また、NAD 前駆体の投与による NAD 依存型酵素の活性化によっても耐糖能を含む様々な身体機能の改善が報告されている [Yoshino et al., 2018, Cell Metab, 27(3), 513-528]。

2. 研究の目的

老化に伴う認知機能の低下を予防、防止する事は、健康寿命の延伸に寄与するとともに、超高齢化社会の多くの問題を解決して、高齢者それぞれの well being を実現させる基盤となる。本研究は、老化による認知機能の低下を抑制する脂肪組織-脳連関を明らかにして、健康寿命の延伸に寄与する事が目的である。

3. 研究の方法

我々のグループでは、高週齢になっても認知機能や耐糖能に老化が見られない老化遅延マウスの作出に成功している。本研究では、前述した目的を達成するために、この老化遅延マウスをモデルとして、認知機能の老化が遅延するメカニズムを解析した。

(1) 老化遅延マウス組織から組織幹細胞を採取し、高週齢正常マウスに皮下注射した。老化した認知機能や耐糖能を亢進できるか検討した。高週齢正常マウスとして、60 から 70 週齢のオスの C57BL/6 マウスを用いた。

(2) 老化遅延マウスの各臓器の老化を解析して、老化遅延効果が全身で見られるのか、臓器特異性が見られるのかを検討した。

(3) 先行実験として、老化遅延マウス組織のマイクロアレイ解析を行った。発現が加齢によって変化する一方、老化遅延マウスではその変化が打ち消される、複数の分泌タンパク質を見出した。今回、それらの血中濃度を測定すると並行して、それらの血中濃度を制御して、認知能力を亢進できるか検討して、老化制御分子の同定を試みた。

(4) 老化制御分子が、血管に影響して脳との物質交換を改善し、間接的に脳の老化を抑制するのか、老化制御分子が血液脳関門を通過して直接脳の老化を抑制するのかを検討した。血管の変化を検討するために、終末糖化産物 (AGEs) の血管への蓄積を指標とした。AGEs の血管への蓄積は、抗 AGEs 抗体と血管内皮マーカーの抗 CD38 抗体を用いた免疫染色によって評価した。

4. 研究成果

(1) 我々のグループが見出した老化が遅延する新しいモデルマウスの細胞を、高週齢正常マウス (レシピエントマウス) に移植して、レシピエントマウスの認知能力の変化を検討した。その結果、細胞移植による認知能力の抗老化治療の可能性を示す結果を得た。

この結果は、老化遅延マウス細胞が何らかの物質を放出する事で認知機能の老化を遅延させる可能性を示唆しており、これまでに知られていない末梢器官側からの脳老化制御メカニズムの存在を示している。遺伝子改変幹細胞を利用した認知機能の抗老化治療の可能性を示すことができた。

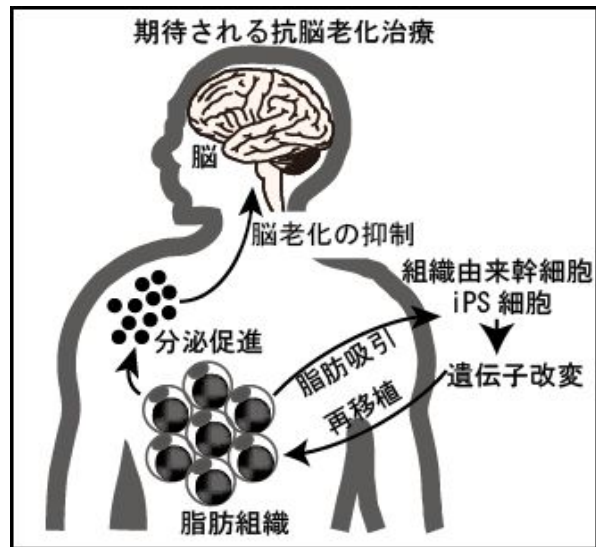
(2) 細胞移植によって、レシピエントマウスの老化した認知機能だけでなく、耐糖能も改善することを明らかにした。14ヶ月齢オス C57BL/6 マウスに16ヶ月齢老化遅延マウスの細胞を移植し、二ヶ月後に耐糖能を測定したところ、大幅な改善が見られ、16週齢マウスとほぼ同等の耐糖能を示すほどの改善が観察された。

(3) 細胞移植による老化遅延効果に臓器間での違いが見られる事を示す結果を得た。成熟脳の脳室下帯と海馬では、生涯を通じて神経細胞が産生されており、その産生量は加齢とともに減少することが知られている。細胞移植によって、高週齢老化遅延マウスで脳室下帯の神経細胞産生に変化が見られない一方、海馬の神経細胞産生が亢進されることを見出した。

(4) 老化遅延マウスで老化抑制に関与する血中分子の同定を目指した解析を行った。若週齢、高週齢の正常マウス、老化遅延マウスそれぞれから血清を得て、ELISA法を用いて目的タンパク質の血中濃度を測定した。その結果、いくつかの新たな老化制御因子の候補分子を見出した。得られた老化制御分子候補を高週齢の正常マウスの腹腔に投与して、老化した認知能力や耐糖能へ与える影響を検討した。その結果、候補分子の投与によって、耐糖能の改善は見出せなかったが、老化した認知能力を改善できる可能性が見出された。このことは、認知能力の老化改善と耐糖能の改善が、別々のメカニズムで行われる可能性を示した。

(5) AGEs は、タンパク質の糖化反応 (メイラード反応) によって作られる生成物の総称であり、身体の様々な老化に関与する物質である。AGEs は糖尿病、アテローム性動脈硬化症、慢性腎不全、アルツハイマー型認知症などの変性疾患を悪化させると考えられている。糖尿病の血管系合併症の原因ともされ、活性酸素による細胞障害を加速する [Oxid Med Cell Longev. 2019 Aug 14;2019:3085756. doi: 10.1155/2019/3085756]。現在判明しているだけでも、AGEs には数十種類の化合物があるが、今回は、N-カルボキシメチルリシン (CML) に対する抗体を用いた。今回見出された分子の投与によって、血管に蓄積した AGEs の量に変化を見出せなかった。このことは、対等能の改善が見られなかったことと合致している。その一方で、その分子自身が直接血液脳関門を超えて脳に影響を与えている可能性を支持する結果も得られていない。血管に影響して脳との物質交換を改善して間接的に脳の老化を抑制する、老化制御分子が血液脳関門を通過して直接脳の老化を抑制するとの当初予想していた経路とは異なる経路を介して認知能力の老化を完全していることが予想された。

さらに検討を進めることで、末梢組織からの脳老化の抑制が可能になることが期待でき、将来、医療に応用できれば、全く新しい脳老化抑制医療、軽度認知症予防治療などの基盤になりうると期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takei Yoshinori	4. 巻 32
2. 論文標題 Age-dependent decline in neurogenesis of the hippocampus and extracellular nucleotides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 88 ~ 94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13577-019-00241-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武井義則
2. 発表標題 細胞外ヌクレオチドによるグルタミン酸作動性神経細胞産生の誘導
3. 学会等名 日本薬理学会 シンポジウム 「脳-免疫連関におけるプリン作動性シグナルの薬理」
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 FFAR4を高発現させた脂肪細胞及びその使用	発明者 武井義則 平澤明	権利者 学校法人東邦大学 株式会社 NUMT
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-094495	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----