

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17040

研究課題名（和文）アルツハイマー病の血液診断マーカー開発に関する研究

研究課題名（英文）A study to develop a serum diagnostic marker for Alzheimer's disease

研究代表者

モハンマド アブドラ（Mohammad, Abdullah）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：10834260

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：血液脳関門培養モデルにおいて、脳側に投与したAbetaが、血管内皮細胞に作用し、血液側に分泌するフロチリンレベルに対する影響を検討した。また、ADモデルマウスとしてAPP-ノックインマウスを用いて、脳内に沈着するAbeta、認知機能、ならびに血液中のフロチリンレベルを検討した。結果の詳細は、後日報告予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、アルツハイマー病(AD)患者血清において、エクソソームに存在するフロチリンが、軽度認知機能低下を示す極早期よりAD疾患特異的に低下することを発見し、ADの血液診断マーカーになることを明らかにした。本研究により、その分子メカニズムを明らかにすることを目指した。

研究成果の概要（英文）：We examined whether Abeta added in the brain compartment inhibits flotillin release from the blood side of endothelial cells of the Blood-Brain -Barrier culture model. In addition, we also examined whether flotillin levels decrease or not in the serum collected from APP-KI(knock-in) mice in a time-dependent manner.

研究分野：神経生化学

キーワード：アルツハイマー病 血液診断マーカー

1. 研究開始当初の背景

我々は、アルツハイマー病(AD)患者血清において、エクソソームに存在するフロチリンが、軽度認知機能低下を示す極早期より AD 疾患特異的に低下することを発見し、AD の血液診断マーカーになることを明らかにした (Abdullah et al, J Alzheimer Dis, 72: 1165-1176, 2019)。また、フロチリンは、神経細胞ならびにアストロサイトから分泌され、amyloid-beta protein(Abeta)存在下で分泌が低下することも明らかにした (Abdullah et al, J Alzheimer Dis, 53: 1433-1441, 2016)。しかし、なぜ脳内で起こる AD 病態が血液中のフロチリンレベルの変化をもたらすかは不明である(学術的「問い」)。

2. 研究の目的

血管内皮細胞からもフロチリンは分泌されることから、本研究では、まず脳内と血液を隔て、かつ双方からの影響を受ける血管内皮細胞に焦点を当て、(1) 脳側 Abeta 存在下で血液側から分泌されるフロチリンの低下のメカニズムを血液脳関門培養モデルを用いて検討した。(2) 次に、AD モデル動物を使用して、脳内の AD 病態の変化に伴って血液フロチリンレベルの変化が起こることを検討した。

3. 研究の方法

上記(1)の研究では、血液脳関門(BBB)における血液側フロチリンレベル変化の分子機構を明らかにする実験を行った。ラット初代培養細胞、ヒト iPS 細胞を使用した BBB モデルを使い、脳内 A β 上昇が血液側でのフロチリンレベルの低下を誘導する分子メカニズム解明を行った。上記(2)の研究では、AD モデルマウス(APP-KI マウス)による解析を行った。

1) 認知機能と血中フロチリンレベルが有意に連動することを、AD モデルマウスを用いて明らかにする。これにより認知症発症の診断マーカーとしての意義が検証できる。APP-KI マウスを年齢別 (2、6、9、12 か月齢) に認知機能検査ならびに採血を実施し、認知機能低下と血清フロチリンレベルとの相関を解析した。

4. 研究成果

具体的な成果の詳細については、2022年5月30日までに報告する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Abdullah Mohammad, Kimura Noriyuki, Akatsu Hiroyasu, Hashizume Yoshio, Ferdous Taslima, Tachita Takuto, Iida Shinsuke, Zou Kun, Matsubara Etsuro, Michikawa Makoto	4. 巻 72
2. 論文標題 Flotillin is a Novel Diagnostic Blood Marker of Alzheimer's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1165 ~ 1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190908	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 -

1. 著者名 Abdelhamid Mona, Jung Cha-Gyun, Zhou Chunyu, Abdullah Mohammad, Nakano Manabu, Wakabayashi Hiroyuki, Abe Fumiaki, Michikawa Makoto	4. 巻 74
2. 論文標題 Dietary Lactoferrin Supplementation Prevents Memory Impairment and Reduces Amyloid-Generation in J20 Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 245 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-191181	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 アブドラ モハンマド、フェルドス タスリマ、道川 誠
2. 発表標題 Cholesterol regulates exosome release in cultured astrocytes
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mona Abdelhamid, Cha-Gyun Jung, Chunyu Zhou, Mohammad Abdullah, Manabu Nakao, Koji Yamauchi, Fumiaki Abe, Makoto Michikawa
2. 発表標題 Effect of lactoferrin on A β production, clearance, and apoE secretion
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taslima Ferdous, Jung Cha-Gyun, Zhou Chunyu, Abdullah Mohammad, Abdelhamid Mona, Dhar Ashis, Goto Tetsuya, Saito Takashi, Saïdo Takaomi C, Michikawa Makoto
2. 発表標題 Effect of tooth loss on memory impairment and AD pathology
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 細胞内コレステロールレベルに関連する疾患の、診断用マーカー、診断を補助する方法、診断のためにデータを収集する方法、罹患可能性を評価する方法、および診断用キット	発明者 道川誠、アブドラ モハンマド	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-184791	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 アルツハイマー病又は、発症前アルツハイマー病の診断用マーカー及び診断用キット	発明者 道川誠、アブドラ モハンマド、松原悦 郎、木村成志	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-126183	出願年 2019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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関