

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：30127

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19318

研究課題名（和文）唾液miRNA測定による認知症発症抑制機序の解明：アストロサイトに着目した検討

研究課題名（英文）Exploring the mechanisms underlying the prevention of dementia onset by focusing on the neuroprotective effects of astrocytes: an investigation using salivary miRNA measurements

研究代表者

小林 英司 (Eiji, Kobayashi)

日本医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号：20781272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー型認知症の発症予防メカニズム解明のため、認知症の無い90歳以上の高齢者40名の脳のアルツハイマー病変、認知機能、疾病、身体活動量、生活行動範囲、鬱、孤独、マイクロRNAを調査した。身体活動量の多さや生活行動範囲の広さは認知機能と関係していた。研究進行中に亡くなった3名の方の脳内にはアミロイド やタウ蛋白といった明らかなアルツハイマー病変がみられたが生前は認知症ではなかった。この結果から、90歳以上の高齢者で、脳内にアルツハイマー病の病変があっても認知機能を正常に保つには、身体活動量や生活行動範囲を保つことが重要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの認知症予防研究で、脳内にアルツハイマー病変があっても認知症を発症していないケースに注目した研究は少なかった。本研究の結果、脳内にアミロイド やタウ蛋白といったアルツハイマー病変があっても認知症を発症しない高齢者で生前の身体活動が保たれていたことは、脳内に病変があっても、薬物に頼らない認知症の発症予防が可能であることを示唆する。本研究成果は、多くのアルツハイマー病治療薬の実用化や費用対効果の課題解決が難渋する現状において、異常タンパク質の除去によらないアルツハイマー病治療法の開発の可能性を示唆し、また身体活動等の非薬物療法の効果を支持する点でも大きな社会的意義を持つと考える。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the mechanisms of prevention of the onset of Alzheimer's disease, we examined the relationships among the Alzheimer's disease pathology, cognitive function, other diseases, physical activity, life space mobility, depression, loneliness and microRNAs were investigated in the brains of 40 elderly people aged 90 years or older without dementia. Higher physical activity and wider life space mobility were associated with cognitive function. Three participants who died during this study had severe to moderate Alzheimer's disease pathology, which accumulated of A-beta and PHF-tau in their brains, however no dementia was shoed in them before death. These results suggest that it is important to maintain physical activity and life space mobility in elderly aged 90 years and over to maintain normal cognitive function even in the presence of Alzheimer's disease pathology in the brain.

研究分野：認知症予防

キーワード：アルツハイマー型認知症予防 身体活動 アルツハイマー病理 死後脳研究 認知機能

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) は、脳内に神経毒性を持つとされるアミロイド (A β) やタウ蛋白が異常に蓄積することで神経細胞死が起きた結果、生じると言われている。

申請者はこれまでに、札幌医科大学解剖学第二講座と共同で、解剖学講座に献体された方の死後脳における A β やタウの蓄積と、生前の認知機能との関連について研究を行っている。これまでの研究では、神経病理学的には AD の診断であっても、生前認知症の症状がなかった症例に着目してきた。さらに申請者らは、そのような症例の脳内では、ニューロンの支持細胞であるアストロサイトの機能が保たれている可能性を報告してきた (Kobayashi, et al. Sci Rep, 2018)。

しかし、これまでの研究では全て後方視敵研究であり、生前にどのような生活習慣や心理機能を有していれば、認知機能が維持されるのか、またその際にアストロサイトの機能が保たれているのか、さらに、そのような方の脳内では真にアルツハイマー病理変化が陽性であるのかは明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

脳内のアルツハイマー病理変化が明らかであるにもかかわらず認知症を発症していない高齢者における心理状態や生活習慣およびそれらと関連する miRNA を明らかにすること。この成果をもって、高齢期における認知症の発症予防に係る要因を明らかにすること。

3. 研究の方法

本研究では、90 歳以上の献体予定者で認知症を発症していない方に対し、年 1 回認知機能・心理機能・唾液中エクソソームの miRNA を測定する。また、献体者の死後には脳内のアルツハイマー病理変化の存在とアストロサイトの形態を評価する。

対象

札幌医科大学解剖学講座に献体を予定している 90 歳以上の高齢者のなかで、認知症を発症していない高齢者を対象とした。

方法

(心理機能・生活習慣・運動機能の評価項目)

- 認知機能; MMSE, MoCA-J
- 運動機能; 握力、片足立ちテスト
- 質問紙郵送による評価
- 生活機能; Katz Index, I-ADL
- 身体活動量; IPAQ
- うつ; GDS
- 健康関連 QOL; EQ-5D, PGC(Philadelphia Geriatric center) Morale Scale
- 生活習慣; 外出や食生活についての質問
- 孤独感; LSNS-6, Friendship Scale
- 社会経済状況

(マイクロ RNA の評価)

- 対象者から採取した唾液からエクソソームを単離し、miR-146a・miR-181・miR-29・miR-125b 等のアストロサイトの機能に関する microRNA を測定する。
-

(死後脳の神経病理学的評価)

- 死後脳の A β , PHF-tau の免疫染色と Bielschowsky 染色を実施し、死後脳のアルツハイマー病理変化を NIA-Reagan Criteria により診断した。評価した脳部位は、中前頭回、下頭頂小葉、上側頭回、後頭葉、大脳基底核、小脳、中脳黒質、海馬の 8 箇所とした。
- さらに、海馬嗅内野のニューロン数(NeuN), シナプス密度(Synaptophysin), アストロサイト(GFAP), GLT-1(Glutamine transporter-1)を免疫染色により評価した。

4. 研究成果

認知症を発症していない 90 歳以上の高齢者 40 名を対象に、脳のアルツハイマー病変、

認知機能、疾病、身体活動量、生活行動範囲、鬱、孤独、マイクロ RNA を調査した。結果、認知機能は身体活動量の多さや生活行動範囲の広さと関係していた。

また、上記 40 名のうち、研究進行中に亡くなられた 3 名の方の死後脳の病理所見を評価したところ、3 例とも脳内にはアミロイド やタウ蛋白といった明らかなアルツハイマー病変がみられたが生前は認知症ではなかった。全例でアストロサイトの形態は保たれていた。この結果から、90 歳以上の高齢者で、脳内にアルツハイマー病の病変があっても認知機能を正常に保つには、身体活動量や生活行動範囲を保つことが神経保護のために重要である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 1件）

1. 著者名 小林英司, 中野正子, 藤宮峯子	4. 巻 4
2. 論文標題 アルツハイマー病理変化と症状が乖離する例における認知症発症予防の機序	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 プレジジョン メディシン	6. 最初と最後の頁 88-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shin Hashizume, Masako Nakano, Kenta Kubota, Seiichi Sato, Nobuaki Himuro, Eiji Kobayashi, Akinori Takaoka, Mineko Fujimiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 21848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01318-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小林英司、中野正子、藤宮峯子	4. 巻 4巻5号
2. 論文標題 アルツハイマー病理変化と症状が乖離する例における認知症発症予防の機序	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 88-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 橋爪紳, 中野正子, 久保田健太, 小林英司, 佐藤精一, 藤宮峯子
2. 発表標題 マインドフルネスストレス低減法は ニューロン由来細胞外小胞のmiRNA-29cを高め 高齢者の認知機能を向上させる
3. 学会等名 第9回日本予防理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masako Nakano , Shin Hashizume , Kenta Kubota , Eiji Kobayashi , Mineko Fujimiya
2. 発表標題 Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles
3. 学会等名 Neuroscience 2022, San Diego (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野正子
2. 発表標題 アルツハイマー病理陽性で認知機能が正常であった症例における脈絡叢の解析
3. 学会等名 第127回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eiji Kobayash, iMasako Nakano , Shin Hashizume , Chihiro Ikehata , Ted Kheng Siang N
2. 発表標題 Characteristics of physical activity, life-space mobility, and mental function in Japanese nonagenarians with normal cognitive functio
3. 学会等名 American congress of rehabilitation Medicine, Atlanta, Georgia, USA (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masako Nakano , Eiji Kobayash , Shin Hashizume , Chihiro Ikehata , Ted Kheng Siang N
2. 発表標題 The validity of the Japanese version of the Friendship scale in nonagenarians in Japan
3. 学会等名 American congress of rehabilitation Medicine, Atlanta, Georgia, USA (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shin Hashizume , Masako Nakano , Eiji Kobayashi , Mineko Fujimiya
2. 発表標題 Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles.
3. 学会等名 American Congress of Rehabilitation Medicine, Atlanta, Georgia, USA (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規アルツハイマー型認知症治療薬（仮）	発明者 中野正子、藤宮峯子、小林英司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、21004-JP01	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>オノデラメディカルグループ ルネクリニック札幌 認知症の再生医療クリニックの紹介 https://renee-clinic.jp/treatment/dementia/</p>
--

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
---------	---------