

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08631

研究課題名(和文) 血清ビタミンD濃度によるアルツハイマー病の早期診断とベータアミロイド凝集制御

研究課題名(英文) Serum vitamin D concentration is a biomarker for early stage of Alzheimer's disease and control amyloid-beta aggregation.

研究代表者

松永 洋一 (MATSUNAGA, Yoichi)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：80239053

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)：MCIは初期段階のアルツハイマー病(AD)であり、早期発見の必要性が望まれる。我々は、ビタミンD2とD3ではAβ蛋白質に対する相互作用が異なり、D2は凝集促進させ、D3は凝集阻止する可能性を、試験管内蛋白凝集実験より示唆した。この研究成果に基づき、健常者、MCI、各進行段階アルツハイマー病患者血清中25(OH)VD3、1,25(OH)2VD3濃度を測定した。健常者に比較しMCIで既に25(OH)VD3が低下し、更にAD患者では病期進行度に相関した血清中25(OH)VD3低下を認めたと1,25(OH)2VD3では差異が認められなかった。25(OH)VD3低下はMCI/ADに有用なマーカーである。

研究成果の概要(英文)：Mild cognitive impairment (MCI) is an early stage of Alzheimer's disease (AD) and diagnosis at this stage is highly desired. Aggregated Aβ is the main pathological feature in AD brain. We showed different behavior of VD2 and VD3 to Aβ aggregations and suggest that VD2 promote Aβ aggregation and VD3 might inhibit the aggregation in vitro. Based on these observation, we assay serum VD3 concentrations in healthy control and MCI and AD (at different stages by MMSE). Our study suggest that 25(OH)VD3, but not 1,25(OH)2VD3, is a useful biomarker for not only AD but also MCI diagnosis, and decrease of serum 25(OH)VD3 concentrations correlate with AD severity. Our study suggest that serum 25(OH)VD3 concentrations could be useful biomarker for prediction and diagnosis of MCI and various stages of AD. The results support the utility of vitamin D supplementation in AD therapy regimen.

研究分野：医歯薬学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド蛋白 血清ビタミンD濃度 1,25(OH)2VD3濃度 25(OH)VD3濃度  
早期アルツハイマー病診断 アルツハイマー病期診断 アミロイド蛋白凝集

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病は、その前段階である MCI 時点での早期発見が重要である。しかし現在その客観的検査法は皆無であり、新規診断法が求められている。これまで、我々は、ビタミン D によるアミロイド (アルツハイマー病脳内異常凝集蛋白質) の凝集制御に関し蛋白レベルでの基礎研究を進展させてきた。

2. 研究の目的

末梢血液検査を用いた MCI 診断法および、アルツハイマー病進行段階を診断できるバイオマーカーを検索する。

3. 研究の方法

健常者、MCI、アルツハイマー病(AD)患者より、末梢血中ビタミン D; 25(OH)VD<sub>3</sub>, および 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> 濃度を測定し、各病期段階 AD、MCI、健常者 (コントロール) 間で濃度差を検討する。

4. 研究成果

血中 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> 濃度は、健常者、MCI、AD、いずれの集団間でも有意差が認められなかった。男女間の有意差も認められなかった。しかしながら、血中 25(OH)VD<sub>3</sub> 濃度は、健常者に比べ、MCI 段階で既に有意に低値を示し、MCI 早期診断法として有用である。更に、AD に関しては病状の進行度に従い低値を示す傾向があり、AD 進行状況を判断する指標となる可能性を示唆した。(Fig 1)

次に、血中 25(OH)VD<sub>3</sub> と 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> 濃度間の相関性を検討した。健常者では両者間に相関性は認められなかったが、MCI および AD 患者では両 VD<sub>3</sub> 濃度間に優位な正の相関関係が認められた。(Fig 2) MCI, AD 患者では、VD<sub>3</sub> 摂取が病期進展予防の一手段となる可能性を示唆した。

Figure 2

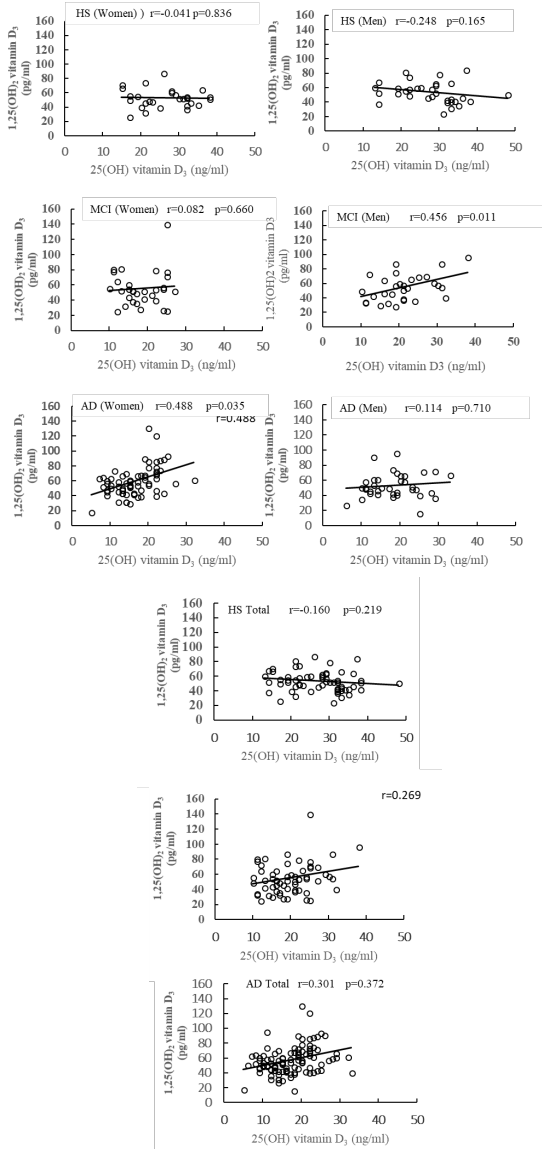
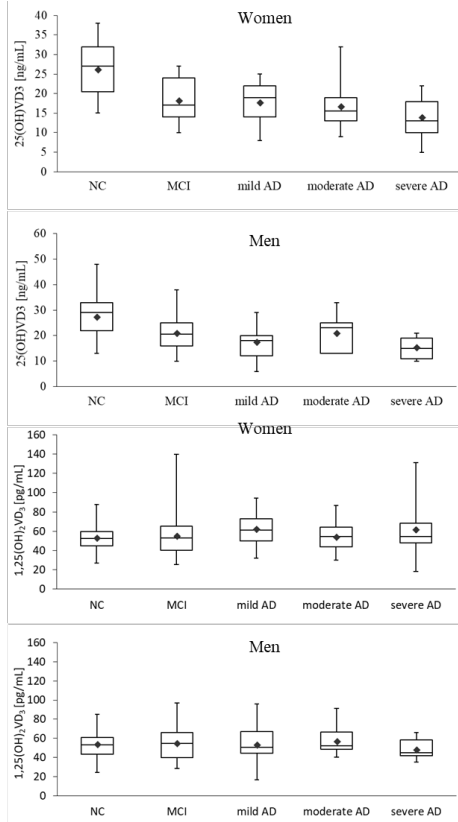


Figure 1



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 12 件)

Serum vitamin D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Ouma S, Suenaga M, Hatip F, Hatip I, Tsuboi Y, Matsunaga Y, *Brain and Behavior*, DOI: 10.1002/brb3.936 (2017)

Vitamin D affects neuronal peptides in neurodegenerative disease: Differences of

V-D<sub>2</sub> and V-D<sub>3</sub> for affinity to amyloid-beta and scrapie prion protein in vitro. Vitamin D; A critical evaluation of vitamin D; Clinical overview, Matsunaga Y, Suenaga M, Takahashi H, Furuta A *Vitamin D, Chapter 5*,89-102 (2016)

Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. Tanaka K, Miyake Y, Tsuboi Y; Fukuoka-Kinki Parkinson's disease study group, *Neurosci Lett*, 643,97-102 (2017)

Electroconvulsive stimulation transiently enhances the permeability of the rat blood-brain barrier and induces astrocytic changes. Ito M, Bolati K, Kinjo T, Furuta A, McLoughlin DM, Suzuki T, Arai H. *Brain Res Bull* 128, 92-97 (2017)

Serum uric acid level is linked to the disease progression rate in male patients with multiple system atrophy. Fukae J, Fujioka S, Yanamoto S, Mori A, Hattori N, Tsuboi Y. *Clin Neurol Neurosurg*, 158,15-19 (2017)

The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, Fukae J, Mishima T, Fujioka S. *J Neurol Sci*,364,1-5 (2016)

Changes in motor-related cortical activity following deep brain stimulation for Parkinson's disease detected by functional near infrared spectroscopy:A pilot study. Morishita T, Higuchi MA, Saita K, Tsuboi Y, Inoue T. *Front Hum Neurosci*, 10,629 (2016)

A family with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids caused by a novel c.2442+2T>C mutation in the CSF1R gene. Kawakami I, Iseki E, Kasanuki K, Minegishi M, Sato K, Hino H, Shibuya K, Fujisawa K, Higashi S, Akiyama H, Furuta A, Takanashi M, Li Y, Hattori N, Mitsuyama Y, Arai H. *J Neurol Sci* 15, 349-355 (2016)

Glycation vs. glycosylation: a tale of two different chemistries and biology in Alzheimer's disease. Taniguchi N, Takahashi M, Kizuka Y, Kitazume S, Shuvaev VV, Ookawara T, Furuta A: *Glycoconj J* 33, 487-497 (2016)

Suenaga M, Furuta A, Wakabayashi K, Saibara T, Matsunaga Y Monocytic elastase-mediated apolipoprotein-E degradation: potential involvement of microglial elastase-like proteases in apolipoprotein-E proteolysis in brain with

Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Acta*. 1854:1010-1018 (2015).

Suenaga M, Takahashi H, Imagawa H, Wagatsuma M, Ouma S, Tsuboi Y, Furuta A, Matsunaga Y, Different effect of vitamin D2 and D3 on amyloid-beta40 aggregation in vitro. *World Biomedical Frontiers*, ISSN:2328-0166 (2015).

Kubo M, Gima M, Nakai M, Harada K, Suenaga M, Matsunaga Y, Kato E, Hosoda S, Fukuyama Y. Novel neurotrophic phenylbutenoids from Indonesian ginger *Bsngle, Zinger purpureum*. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 25:1586-1591. (2015)

〔学会発表〕(計1件)

Suenaga M, Nakagawa M, Takahashi Y, Matsunaga Y Identification of the formation of amyloid-beta. acid residues that relate Vitamin D2 -induced beta-sheet. 日本認知症学会 (2015, 神戸市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永洋一 (MATSUNAGA, Yoichi)  
徳島文理大学・薬学部・教授  
研究者番号：80239053

(2) 研究分担者

末永みどり (SAUENAGA Midori)  
徳島文理大学・薬学部・講師  
研究者番号：00389181

坪井義夫 (TSUBOI Yoshio)  
福岡大学・医学部・神経内科・教授  
研究者番号：90291822

古田晶子 (FURUTA Akiko)  
順天堂大学・医学部・医学系研究科  
・助教  
研究者番号：50229118

(3)連携研究者

高橋宏暢 (TAKAHASHI Hironobu)  
徳島文理大学・薬学部・準教授  
研究者番号：90289314

(4)研究協力者

( )