

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16193

研究課題名（和文）脈絡叢上皮細胞の輸送体を介した乳酸の脳室内過剰輸送に基づく認知症増悪機序の解明

研究課題名（英文）Mechanism of exacerbation of dementia based on excessive intraventricular transport of lactate via transporters in choroid plexus epithelial cells.

研究代表者

村上 龍太（Murakami, Ryuta）

香川大学・医学部・助教

研究者番号：40751186

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）：糖尿病の患者さんに認知症が多いことが知られています。私はその原因が乳酸にあるという仮定のもと、脳に栄養を与えるなどする脊髄液を作る脈絡叢に着目し、その動きがどうなっているかを検討しました。脈絡叢に乳酸を運ぶ輸送体および利用するための受容体を確認し、これを論文として報告しました。

動物での乳酸過剰実験を計画していましたが、ヒトと実験動物では乳酸の輸送体の分布が大きく違ったため、実験計画を変更しヒトの他の臓器との比較を行いました。具体的には胎盤と腎臓です。血管の内外で水と物質をやり取りするという意味で、似通った組織であるこの脳・胎盤・腎臓を解析することで、脳での乳酸の役割について解明する予定です。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト脳において脊髄液を産生する脈絡叢という組織で、乳酸を運んだり利用するための構造があることが確認され、論文として報告しました。現在この乳酸の詳しい働きは不明です。脈絡叢という組織は記憶を司る海馬という組織に隣接しており、その機能へ影響する可能性があります。乳酸と認知症についてこれからさらなる検討を行い、治療や予防につながる報告ができればと思います。

研究成果の概要（英文）：It is known that dementia is common among diabetic patients. Based on the assumption that lactic acid is the cause, I focused on the choroid plexus, which produces spinal fluid that feeds the brain, and examined how it moves. I identified transporters in the choroid plexus that transport lactate and receptors that utilize lactate, and reported this in a paper. I had planned to conduct lactate excess experiments in animals, but since the distribution of lactate transporters was very different between humans and experimental animals, we changed the experimental plan and made comparisons with other organs in humans. Specifically, the placenta and kidneys.

I plan to elucidate the role of lactate in the brain by analyzing the brain, placenta, and kidney, which are similar tissues in the sense that they exchange water and substances in and out of blood vessels.

研究分野：認知症

キーワード：認知症 乳酸 脈絡叢

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者さんに認知症発症が多いことは広く知られています。その機序として、血糖による糖化反応が増え、その結果として組織を傷害することが関係するかもしれないと指摘されてきました。

果糖はブドウ糖よりも10倍糖化反応に使われやすく、またこの果糖の過剰摂取が高血圧や糖尿病、メタボリック症候群の増悪につながることはすでに報告があります。

私達の教室では、この果糖が脳内に移行することおよび果糖の輸送体が脳の脊髄液を産生する脈絡叢という組織にあることを確認しました。この実験の過程で、乳酸の輸送体についても一部確認されており、脈絡叢と脳との間で乳酸のやり取りがあることを示唆しています。

私の今回の研究は、高血糖状態と認知症を結びつける機序として、糖の代謝産物である乳酸が関係するのではないかと、「高血糖状態 = 乳酸の血中濃度が高い状態」があれば脈絡叢を通し脳内に乳酸が移行し、その結果脳の機能障害をもたらすのではないかとという仮説を立て、それを検証することとしました。

2. 研究の目的

乳酸の過剰負荷が神経細胞死や認知機能増悪に与える影響について解明する。

3. 研究の方法

・脈絡叢上皮における、乳酸輸送体の確認

乳酸の輸送体である Monocarboxylate transporter (MCT) について、MCT1 ~ MCT4 それぞれ免疫組織化学的に解析を行う。具体的にはヒト剖検脳を用い、免疫染色にて各輸送体の発現および局在を確認した。

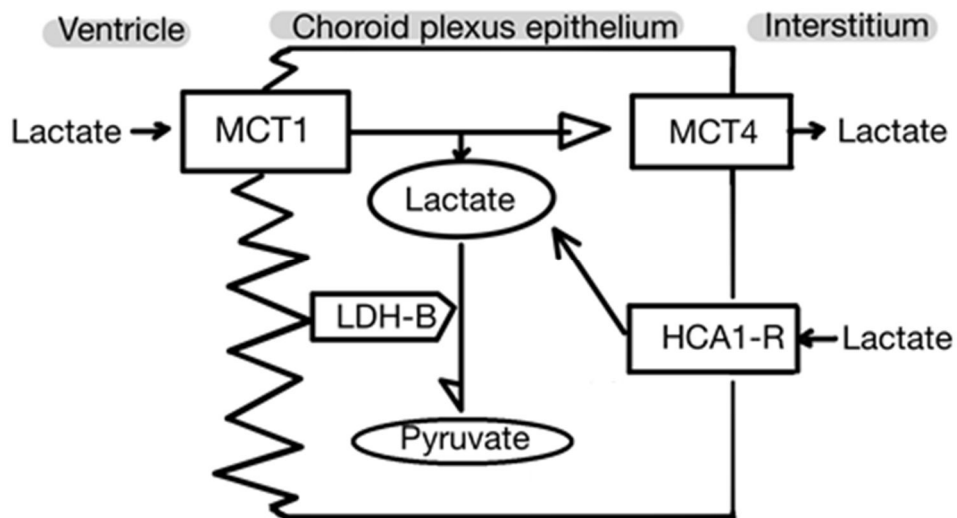
・脈絡叢上皮細胞における、乳酸関連蛋白の確認

上記とほぼ同様の手順により、乳酸の受容体などについても確認した。Hydroxy-carboxylic acid receptor 1 (HCA-1) 受容体および lactate dehydrogenase-B (LDH-B) 2 つである。

・マウスでの予備実験

当初マウスにおいて、コントロール群と糖尿病モデルマウスの脳を用い両方で乳酸輸送体の発現比較を行う予定であった。コントロールマウスで MCT の発現を確認したところ、ヒトの結果と MCT の種類や局在が大きく異なっており、これはヒト認知症の研究には適さないと判断し、動物実験は即座に終了した。

4. 研究成果



上図の如く考察する。乳酸と取り込み、輸送する経路および脈絡叢上皮細胞において乳酸を使用する経路が考えられる。

この結果を "Immunoreactivity of receptor and transporters for lactate located in astrocytes and epithelial cells of choroid plexus of human brain." として報告した。

ヒト脳でこれ以上の研究を行うには多施設間研究などが必要であり、今後はヒトの他臓器(腎臓、胎盤)との比較から、乳酸の作用についてさらに解明する予定である。

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 Murakami Ryuta, Chiba Yoichi, Nishi Nozomu, Matsumoto Koichi, Wakamatsu Keiji, Yanase Ken, Uemura Naoya, Nonaka Wakako, Ueno Masaki	4. 巻 741
2. 論文標題 Immunoreactivity of receptor and transporters for lactate located in astrocytes and epithelial cells of choroid plexus of human brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135479 ~ 135479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2020.135479	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------