

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15747

研究課題名（和文）MMP-9は認知症の新たな早期診断バイオマーカーになり得るか？

研究課題名（英文）Is MMP-9 potent to be a new early diagnostic biomarker for dementia?

研究代表者

阿部 紀絵（ABE, Kie）

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90880071

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：MMP-9はアルツハイマー型認知症（AD）をはじめとする認知症の早期診断バイオマーカーとして注目されている。MMP-9の活性化要因およびMMP-9がADの病態促進機序を解明するため、ADのリスク遺伝子であるApoE 4のキャリアとノンキャリアの軽度認知障害（MCI）患者において、MMP-9と認知症移行率との関係を調べた。その結果、ApoE 4キャリアでは、血漿のMMP-9濃度と認知症移行率との有意な相関がみられた。ApoE 4ノンキャリアにおいても、両者の相関傾向が認められた。MMP-9が神経変性を促進し出す閾値やタイミングの調整にApoE4に関連した因子が関与している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、MMP-9がApoE 4に関連した機序によりADおよび非AD型の認知症の病態促進に関与している可能性を示唆している。

近年の研究により、MMP-9はAD患者の脳内で蓄積する異常蛋白であるtauのプロセッシングや記憶において重要な働きを担う海馬周辺の血液脳関門の障害との関連すること報告されている。

以上より、MMP-9は、認知症の早期診断に有用なバイオマーカーとしてだけでなく、認知症の病態進展のメカニズムの解明やMMP-9の不活性化による神経保護という戦略での新たな治療薬の開発にもつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：MMP-9 is attracting attention as a biomarker for early diagnosis of dementia including Alzheimer's disease (AD). In order to elucidate the activator of MMP-9 and the mechanism by which MMP-9 promotes the pathogenesis of AD, we investigated the relationship between MMP-9 and the disease progression rate of MCI patients with and without ApoE 4, a risk gene for AD. As a result, a significant correlation was observed between plasma MMP-9 concentration and dementia progression rate in ApoE 4 carriers. A correlation between MMP-9 and dementia progression was also observed in ApoE 4 non-carriers although it was not statistically significant. It was considered that factors related to ApoE4 may be involved in adjusting the threshold and timing at which MMP-9 promotes neurodegeneration.

研究分野：dementia

キーワード：neurodegeneration inflammation biomarker Alzheimer's disease ADNI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急速な高齢化に伴い、認知症対策は我が国の大きな課題となっている。軽度認知障害(MCI)は認知症の前駆状態を指し、認知症発症リスクが健常高齢者の10倍以上であるため、認知症の早期診断・介入のターゲットとして重要である。

認知症・MCIの原因の中でも、アルツハイマー病(AD)は認知症・MCIの原因として最も頻度の高い変性疾患である。

AD型認知症を対象として開発された薬剤の治験で十分な効果を示したものはない。これは、A_β42やp-tauの蓄積といった神経病理学的変化は、認知症の発症段階ではプラトーに達していることから、治療開始が遅すぎることが要因とされており、MCI段階での早期診断・介入の重要性が指摘されている。髄液のA_β42やp-tau測定やA_β42-PET検査がADの早期診断に有用だが、侵襲性、費用、実施できる施設の少なさ等の問題があり普及していない。そのため、簡便に測定可能なADの早期診断バイオマーカーが求められている。

申請者らは2020年に、炎症や創傷治癒に関与する蛋白分解酵素である血漿のmatrix metalloproteinase 9(MMP-9)が、ADの最も強力なリスク遺伝子であるApoE4のキャリアであるMCI-AD患者の神経変性や認知機能障害を促進することを報告した。MMP-9はA_β42やp-tauの変化と相関せず、これらの結果はMMP-9系がA_β42やp-tauといったADの既知の病態プロセスとは異なる機序で神経変性を促進することを示唆していた。以上より、申請者は、既知のADの病態とは異なる新たな視点に立脚した病態バイオマーカーとしてMMP-9に着目するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、ADをはじめとする認知症性疾患の早期診断や予後予測におけるMMP-9の有用性を検証することを目的とし、MMP-9を活性化する生物学的要因、認知症性疾患におけるMMP-9活性化カスケードに関連する分子の変化、認知症性疾患におけるMMP-9系関連分子と脳構造・脳機能の変化や臨床経過との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

MMP-9を活性化する生物学的要因

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) データベース(日本を含む世界各国が参加するADの大規模臨床観察研究であり、神経画像や遺伝情報を含む6000人超規模のデータが蓄積されている)を用いた解析により明らかにする。

認知症性疾患におけるMMP-9活性化カスケードに関連する分子の変化

認知症性疾患におけるMMP-9系シグナルと脳構造・脳機能の変化や臨床経過との関連

横浜市立大学附属病院もの忘れ外来を受診した患者を対象とした前向きコホート研究により明らかにする。MMP-9 活性化カスケードに関連する分子、髄液検査、神経画像検査、神経心理学検査等の臨床データを収集し、様々な病期・病態の患者における MMP-9 活性化カスケードに関連する分子の変化を調査する。また、これらの分子と脳構造・脳機能の変化や、臨床症状との関連を統計学的に解析することで、MMP-9 の各認知症性疾患の早期診断/予後予測バイオマーカーとしての有用性を検討する。

4 . 研究成果

ADNI データベースの解析により、MMP-9 の活性化要因および MMP-9 が AD の病態促進機序を解明するため、AD のリスク遺伝子である ApoE 4 のキャリアとノンキャリアの MCI 患者において、MMP-9 と認知症移行率との関係を調べた。その結果、ApoE 4 キャリアでは、血漿の MMP-9 濃度と認知症移行率との有意な相関がみられた。ApoE 4 ノンキャリアにおいても、両者の相関傾向が認められた。MMP-9 が神経変性を促進し出す閾値やタイミングの調整に ApoE4 に関連した因子が関与している可能性が考えられた。

なお申請者の異動により、横浜市立大学附属病院もの忘れ外来における前向きコホート研究は、実施できなかった。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kie Abe	4. 巻 -
2. 論文標題 Plasma MMP-9 Levels as the Future Risk of Conversion to Dementia in ApoE4-Positive MCI Patients: Investigation Based on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14283/jpad.2022.19	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿部紀絵、千葉悠平、小田原俊成、菱本明豊
2. 発表標題 認知症の予防・早期診断に有用な免疫学的バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第11回認知症予防学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------