

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17405

研究課題名（和文）軽度認知機能障害における血清エクソソーム内アンジオテンシノーゲン値の臨床的意義

研究課題名（英文）Association between Angiotensinogen in Serum Exosome and Mild Cognitive Impairment

研究代表者

森川 渚（Morikawa, Nagisa）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30771373

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：田主丸コホート研究において認知機能・歩行速度の正常群と低下群の2つのグループにおいて、血清のエクソソームやその中のAngiotensinogen(Agt)値を調査しその違いがあるかを調べた。結果、エクソソーム数やサイズは変わらず、含有タンパク量は低下群で多かった。認知機能が低下する前の段階ではエクソソーム内のAgt値は2つのグループの間で有意な差は認めなかったが、認知機能・歩行速度が低下した後では低下群で正常群と比べるとAgt値は有意に低値していた。フレイルがエクソソーム内のAgt低値と有意に関連していたことが分かった。そのメカニズムについては今後さらに研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究の結果は、これまで確立されていなかった軽度認知機能障害(Mild cognitive impairment, MCI)や運動機能低下(サルコペニア)の予測バイオマーカーの開発につながる可能性はある。2025年には日本の全人口の20%が75歳以上の超高齢化社会となる。また正常認知機能の場合年に1-2%が認知症へ進行するのに対して、MCIでは年に5-10%と上昇し認知症リスクは高いことが知られ、現在日本に約400万人存在すると言われている。したがってこの400万人に対して早期発見・介入を行うことで、年間20-40万人の認知症発症を防ぐことが期待される。

研究成果の概要（英文）：In the Tanushimaru cohort study, Angiotensinogen(Agt) levels in serum exosome were measured and compared between the two groups; control group(normal cognitive function and walking speed) vs. frail group(decreased cognitive function and walking speed). The results showed that the number and size of exosomes did not change, but the amount of protein contained in exosome was higher in the frail group.

Agt levels in serum exosome in the frail group were significantly lower compared to the control group. Further studies are needed to explore the mechanism.

研究分野：疫学、予防医学

キーワード：エクソソーム アンジオテンシノーゲン フレイル 老化 コホート 疫学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

認知症を発症する前の軽度認知機能低下(Mild cognitive impairment, MCI)は、サルコペニア(筋力低下)と密接に関連することが知られている。その共通の病態として心血管危険因子、栄養、ホルモンの変化や慢性炎症など挙げられるが、その中には認知機能が回復する潜在的可逆的 MCI が存在すると考えられている。可逆的 MCI は認知症発症前の介入が最も効果的なタイミングであると考えられている。しかし MCI の可逆性に関しては研究が十分ではなく一貫した結論に至っていない。したがって潜在的可逆的 MCI を反映する簡易なバイオマーカーの存在は、将来予防法の確立や複雑なメカニズム解明に大変役に立つだろう。

エクソソームは細胞から分泌される細胞外小胞であるが、その中に含まれる構造物(DNA 関連物質やタンパク質など)を介して標的細胞に作用し、細胞間コミュニケーションを行う。したがってエクソソームの変化は臨床的な変化が出る前の細胞レベルでの変化を反映する。申請者らは pilot study として、認知機能低下かつ歩行速度低下した人達(フレイル群)の血清中のエクソソームを抽出し、エクソソーム内タンパク質の解析を行った。その結果、正常群と比較しフレイル群でアンジオテンシノーゲン(Angiotensinogen, Agt)の発現が著明に低下していた( $p < 0.02$ )。そこでエクソソーム内 Agt は新たな潜在的可逆的 MCI を反映するバイオマーカーになる可能性が示唆された。これは全く新しい視点からの認知症・フレイル予防のアプローチとなるだろう。

### 2. 研究の目的

当研究の仮説は「エクソソーム内 Agt 値の低値は、認知機能低下の早期段階(正常 MCI)を鋭敏に反映する」ことである。そこで当研究でまず明らかにすることは、「血清エクソソーム内 Agt 値は、その後の認知機能低下・認知機能改善や歩行速度低下に関連するか」である。

### 3. 研究の方法

当研究は縦断コホート研究(田主丸コホート研究)であり、2018年に検診を受診した福岡県久留米市田主丸町の一般住民 1368 人を対象とする。検診内容は、身体(身長・体重)測定、問診票(既往歴、内服歴、教育年数・職業) 血圧測定、血液・尿検査、心エコー検査、Mini-Mental Score Examination(MMSE)による認知機能評価、握力、5m 歩行時間である。採取した血液は、遠心分離にかけ 2ml の血清を冷凍保存(-80 )管理をしている。

対象者 1368 名の保存血清を東京工業大学に送り、血清エクソソームを抽出し、エクソソーム内 Agt の測定を ELISA 法を用いて行う。同時に、田主丸町の 3 区において対象者の認知機能(MMSE)の追跡調査を行う。結果がそろった後、下記の方法で解析を行う。

#### < 解析計画 >

説明変数(曝露因子)：2018年の血清エクソソーム内 Agt 値

目的変数(アウトカム)：2018年、2022年の各 MMSE スコアとその差 (MMSE は 28 点以上、24-27 点、23 点以下を正常認知機能、MCI、認知症疑いと分類し、連続変数とカテゴリー変数の両方を使用)

共変量：2018年の年齢、性別、body mass index、喫煙、飲酒量、収縮期血圧、降圧薬の使用、総コレステロール値、中性脂肪、空腹時血糖、インスリン値、尿中アルブミン量、左室壁肥厚(心エコーにて算出)、握力、歩行速度

統計学的解析方法：以下の解析を SAS version 9.4 (SAS Institute)を使用し行う。

1) 1368 名の血清エクソソーム内 Agt の平均・標準偏差、分布を描出する。

2) 2018年の血清エクソソーム内 Agt 値と上記に示す 2018年から 2022年にかけての MMSE スコアの変化との関係を、線形回帰分析・Logistic 回帰分析を用いて解析する。各モデルは上記の共変量によって補正を行う。

### 4. 研究成果

(現在、研究特許申請中のため報告は後日とする)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Nagisa Morikawa, Mika Enomoto, Ako Fukami, Maki Yamamoto, Hiromi Sato, Hisashi Adachi, Yoshihiro Fukumoto
2. 発表標題 Predictors for reversibility of mild cognitive impairment over 9 years in general population (Tanushimaru Cohort Study)
3. 学会等名 International Society of Hypertension 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagisa Morikawa, Mika Enomoto, Ako Fukami, Hiromi Sato, Hisashi Adachi, Yoshihiro Fukumoto
2. 発表標題 Dietary pattern associated with future better gait speed in a Japanese general population: Tanushimaru cohort study
3. 学会等名 American Heart Association EPI Lifestyle Scientific Sessions 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagisa Morikawa, Mika Enomoto, Ako Fukami, Hiromi Sato, Hisashi Adachi, Yoshihiro Fukumoto
2. 発表標題 Dietary patterns and lower risk of early stage of renal dysfunction in 9-year follow-up in a Japanese general population: Tanushimaru cohort study
3. 学会等名 American Heart Association EPI Lifestyle Scientific Sessions 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------