

# アルツハイマー病を予見する髄液バイオマーカーの開発

## [1] 組織

代表者：宮澤陽夫  
(東北大学大学院農学研究科)

対応者：荒井啓行  
(東北大学加齢医学研究所)  
古川勝敏  
(東北大学加齢医学研究所)

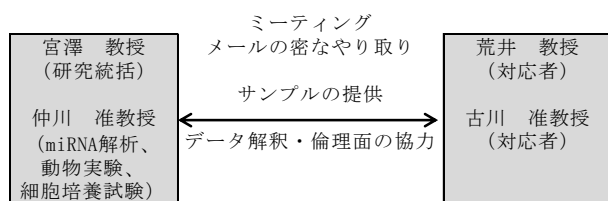
分担者：仲川清隆  
(東北大学大学院農学研究科)

研究費：物件費40万円，旅費0円

## [2] 研究経過

アルツハイマー型認知症では、治療法の開発に加えて、いち早く病状を察知し予防を開始できるように“アルツハイマー病を予見するバイオマーカーの開発”が強く望まれている。一方、ヒトの体内には約1000種のマイクロRNAの存在が知られるようになり、この中から疾病マーカー（とくに癌マーカー）を見いだそうとする試みが諸外国で始められている。これまでにアルツハイマー病患者のマイクロRNA測定例は過去にほとんど無く（髄液の測定例は皆無）、先に我々が構築してきた手法を完成させることで、髄液や血漿から新たなバイオマーカーを見いだせる可能性がある。そこで本研究では、“東北大学加齢医学研究所老年医学分野が保有するヒト脳脊髄液、血漿バンク”を活用し、髄液や血漿から、アルツハイマー病の早期発見・予防に資するバイオマーカーの探索を目指した。

なお、本研究の推進にあたっては、ミーティングやメール等で常に連絡を密にとり、研究を実施した。



## [3] 成果

### (3-1) 研究成果

はじめに、髄液からマイクロRNAを網羅的に測定できる手法を完成させた。

次に、東北大学加齢医学研究所老年医学分野が保有するヒト脳脊髄液から、アルツハイマー病患者（10名）と健常高齢者（10名）の髄液を提供いただき、これら髄液からマイクロRNAを抽出し、マイクロRNAの網羅的な解析を行った。アルツハイマー病患者と健常高齢者のマイクロRNA発現プロファイルを比較し、6つの有用なマイクロRNAを選抜した（下図）。

miR-29a と miR-29b は脳で発現し、アルツハイマー病の原因の一つであるアミロイドβタンパクの発現を抑制すると考えられている。本研究の結果から、miR-29a と miR-29b は脳から髄液中に放出されると予想され、脳アミロイドβタンパクの増加（アルツハイマー症状の増悪化）につながるという新たな可能性が示唆された。また、miR-34a や miR-146aなどは、アルツハイマー病の要因の一つである酸化ストレスの発生に係ることが知られており、これらのマイクロRNAは髄液中の濃度が低値となることもわかった。こうした結果から、今回我々が見出した“アルツハイマー病患者の髄液で変動している6種のマイクロRNA”は、病状との関係が示唆され、それ故、バイオマーカーとしての活用が期待された。今後、髄液中にマイクロRNAが排せされるメカニズムを詳細に解明していくことで、バイオマーカーとしての有用性がさらに高まると思われる。

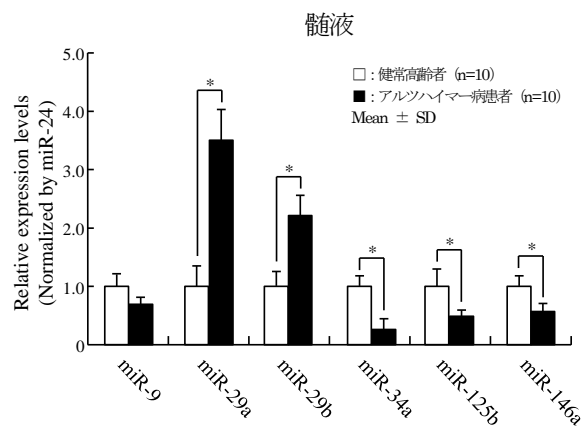


図 アルツハイマー病患者における髄液マイクロRNA量

### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究にて、髄液から新たなアルツハイマー病のバイオマーカー候補を見出すことができた。これらバイオマーカーの活用により、アルツハイマー病発症の前段階で病気の予兆を見出すことができれば、薬だけでなく、日常生活を営みながら食品 (or 食品成分) でアルツハイマー病の発症や進展を抑制できる可能性が期待される。

今後、本研究の内容を国内及び国外の学会にて発表し、さらに論文投稿する予定である。今後も本共同研究を進め、学外研究者とも積極的に交流を図っていきたいと考えている。

### [4] 成果資料

成果資料として、対応者である東北大学加齢医学研究所 荒井啓行 教授、古川勝敏 准教授との共同研究成果を下記に記した。

- 1) T. Kiko, K. Nakagawa, Satoh A, T. Tsuduki, Furukawa K, H. Arai, T. Miyazawa\*, Amyloid  $\beta$  Levels in Human Red Blood Cells, *PLoS One*, e49620 (2012)
- 2) T. Kiko, K. Nakagawa\*, T. Tsuduki, H. Arai, T. Miyazawa, Significance of lutein in red blood cells of Alzheimer's disease patients, *J. Alzheimers Dis.*, **28**, 593-600 (2011)
- 3) K. Nakagawa, T. Kiko, K. Hatade, P. Sookwong, H. Arai, T. Miyazawa\*, Antioxidant effect of lutein towards phospholipid hydroperoxidation in human erythrocytes, *Brit. J. Nutr.*, **102**, 1280-1284 (2009)
- 4) K. Nakagawa, T. Kiko, K. Hatade, A. Asai, F. Kimura, P. Sookwong, T. Tsuzuki, H. Arai, T. Miyazawa\*, Development of a high-performance liquid chromatography-based assay for carotenoids in human red blood cells: Application to clinical studies, *Anal. Biochem.*, **381**, 129-134 (2008)