

動物モデルを用いた新規認知症マーカーの代謝研究

[1] 組織

代表者：橋本 康弘
(福島県立医科大学医学部生化学講座)
対応者：荒井 啓行
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：古川 勝敏 (東北大学加齢医学研究所)
城谷 圭朗 (福島医大・生化学講座)
奈良 清光 (福島医大・生化学講座)
苅谷 慶喜 (福島医大・生化学講座)
伊藤 浩美 (福島医大・生化学講座)
星 京香 (福島医大・生化学講座)

研究費：物件費60万円

[2] 研究経過

我が国は超高齢社会を迎え、認知症の早期診断と早期治療の確立は社会的な急務となっている。アルツハイマー病 (AD) と特発性正常圧水頭症 (iNPH) は症状が似ており、早期には区別するのが難しい認知症である。我々は、加齢医学研究所の荒井啓行教授との共同研究により、“脳型”トランスフェリンがADと特発性正常圧水頭症 (iNPH) の鑑別診断マーカーになることを見出した。

iNPHは髄液の代謝異常による老年性水頭症であり二次的な髄液産生低下を伴う。iNPHはシャント手術 (脳室-腹腔など) により治癒することから、“治る認知症”と考えられている。シャント後には髄液量が正常化するが、これに伴って“脳型”トランスフェリン・マーカー値も正常化する。したがって、この新規認知症マーカーは髄液産生マーカーと推測されるが、実験的な確証は得られていない。

本研究では、実験動物により水頭症モデルを作製し、新規髄液マーカーの動態解析を目指した。また、動物モデルにおいて髄液マーカーの機能的意義の解析を行った。

平成24年度内に、荒井啓行教授と直接お会いして、4回の研究打合せを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

(1) ラット水頭症モデルの基礎研究

我々は、ヒト髄液中に2種類のトランスフェリンアイソフォームが存在することを見出した (脳型お

よび血清型トランスフェリン)。脳型トランスフェリンは中枢神経系内で作られるのに対し、血清型トランスフェリンは血液に由来した。iNPHでは、脳型トランスフェリンのみが低下し、血清型トランスフェリンは変化しなかった。すなわち、脳型トランスフェリンのみがiNPHマーカーとなることが示された。

一方、水頭症モデル動物に予定していたラットの髄液中では、アイソフォームパターンがヒトとは異なることが明らかとなった。そこで、ラット髄液からトランスフェリンを精製し、各種生化学的分析によりヒトの脳型トランスフェリンに相当するアイソフォームを同定した。

(2) 脳型トランスフェリンの機能的意義の解析

iNPHでは、脳型トランスフェリンの低下が診断マーカーとなることが示されている。トランスフェリンは鉄輸送タンパク質であることから、脳型トランスフェリンの低下が、鉄代謝異常およびそれに伴う神経症状を引き起こす可能性を検討した。具体的には、ラットあるいはマウスに鉄欠乏食を与えて、全身性の鉄欠乏状態を作り、その中枢神経症状を検討した。

鉄欠乏動物において、ロータロッドテストでは異常は認められなかった。一方、アンフェタミン誘導性の過活動の増加が認められた。

今後は、この表現型が鉄欠乏に依存することを実証するため、鉄含有食を与えた場合の表現型の回復を検証する。また、この表現型が中枢神経系の鉄代謝異常によることを調べるために、鉄を結合したトランスフェリン (ホロ・トランスフェリン) を髄液中に投与し、表現型の回復を調べる予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

(1) ラット水頭症モデルの基礎研究

ラット髄液中におけるトランスフェリンアイソフォームの分析が行われ、その生化学的基盤が確立された。今後、水頭症モデルラットによるマーカー分析を含め、実験動物モデルの進捗が期待される。

(2) 脳型トランスフェリンの機能的意義の解析

中枢神経系の鉄欠乏により神経症状が誘導されるならば、iNPHにおける脳型トランスフェリンの低下が、神経症状の進展に寄与する可能性が示される。iNPHに対する新たな病態の理解と治療法の開発が期待される。

[4] 成果資料

(1) Satoshi Futakawa, Kiyomitsu Nara, Masakazu Miyajima, Atsushi Kuno, Hiromi Ito, Hiroyuki Kaji, Keiro Shirotani, Takashi Honda, Yuriko Tohyama, Kyoka Hoshi, Yusuke Hanzawa, Shinobu Kitazume, Rie Imamaki, Katsutoshi Furukawa, Kazuhiro Tasaki, Hiroyuki Arai, Tatsuhiko Yuasa, Masafumi Abe, Hajime Arai, Hisashi Narimatsu and Yasuhiro Hashimoto, “A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH”, *Neurobiology of Aging*, 33(8):1807-1815, 2012

(2) Nobuto Kakuda, Mikio Shoji, Hiroyuki Arai, Katsutoshi Furukawa, Takeshi Ikeuchi, Kohei Akazawa, Mako Takami, Hiroyuki Hatsuta, Shigeo Murayama, Yasuhiro Hashimoto, Masakazu Miyajima, Hajime Arai, Yu Nagashima, Haruyasu Yamaguchi, Ryoza Kuwano and Kazuhiro Nagaike, “Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease”, *EMBO Molecular Medicine*, 4(4):344-52, 2012

(3) Keiro Shirotani, Satoshi Futakawa, Kiyomitsu Nara, Kyoka Hoshi, Toshie Saito, Yuriko Tohyama, Shinobu Kitazume, Tatsuhiko Yuasa, Masakazu Miyajima, Hajime Arai, Atsushi Kuno, Hisashi Narimatsu and Yasuhiro Hashimoto, “High Throughput ELISAs to Measure a Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal fluid : A Possible Extension Toward Alzheimer's Disease Biomarker Development”, *International Journal of Alzheimer's Disease*, in press doi: 10.4061/2011/352787.

(4) 松本由香、齋藤清、中島円、宮嶋雅一、新井一、古川勝敏、荒井啓行、本多たかし、星京香、伊藤浩美、橋本康弘：“髄液中トランスフェリンと特発性正常圧水頭症”、「Clinical Neuroscience」、(株)中外医学社、東京 in press

(5) 本多たかし、北爪しのぶ、松本由香、齋藤清、宮嶋雅一、新井一、古川勝敏、荒井啓行、橋本康弘：“第10章 脳脊髄液バイオマーカー”、「臨床認知症」特集：アルツハイマー病の早期診断、富本秀和監修、(株)医学出版、in press

(6) 橋本康弘、菊池一郎、宮嶋雅一、新井一、古川勝敏、荒井啓行、松本由香、齋藤清、城谷圭朗：“認知症の髄液糖鎖マーカー”、「Cognition and Dementia」、メディカルレビュー社、Vol.11 No.2 p.35-40, 2012