

アルツハイマー病バイオマーカーの探索と 食品成分による制御

[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)

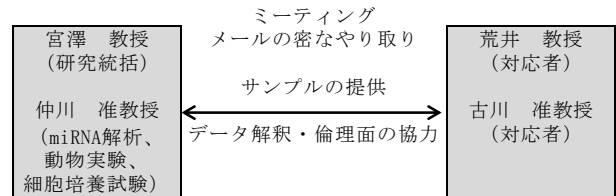
研究費：物件費 30 万円，旅費 0 円

[2] 研究経過

わが国はかつてない高齢化社会を迎え、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者が増加し続け、その数は10年前の2倍近くに達し、大きな社会問題となっている。しかし、ADの有効な治療法は未だ開発されていないため、最近では、早期にADを察知して、予防策を開始できるADバイオマーカーの開発がとくに望まれている。

我々のグループは、容易に採取できる血液から、microRNA (miRNA) を網羅的に測定できる手法を構築した。AD患者のmiRNA測定例は過去にほとんど無く、この我々の手法を用いることで、血液から新たなADバイオマーカーを見いだせる可能性がある。有益なADバイオマーカーが得られた際には、病気の前段階でADの予兆を見出し、日常生活を営みながら食品 (あるいは食品成分) でADの発症や進展を抑制できる可能性がある。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血漿バンク”を活用し、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

東北大学加齢医学研究所老年医学分野が保有するヒト血漿バンクから、アルツハイマー病患者 (10名) と健常高齢者 (10名) の血漿を提供いただき、これら血漿からmiRNAを抽出し、6種類のmiRNA (miR-9、miR-29a、miR-29b、miR-34a、miR-125b、miR-146a) を定量RT-PCRにより定量した。

血漿の6種類のmiRNAは、定量RT-PCR法により検出することができた (下図)。アルツハイマー病患者の血漿miR-34aとmiR-146a発現量は健常高齢者と比較して有意に低かった。血漿miR-125bに有意差はなかったが、同様に低値を示す傾向が見られた。血漿miR-9、miR-29a、miR-29bは、アルツハイマー病患者と健常高齢者で有意な差は見られなかった。

miR-34aはアルツハイマー病患者の脳で増加している。SH-SY5Y細胞を用いた*in vitro*試験において、miR-34aの過剰発現はBcl2の発現を抑制し、アポトーシスを誘導することが報告されている。Bcl2は、Apaf-1との相互作用により、caspase-9の活性化を防ぐ抗アポトーシスタンパク質であり、Bcl2の発現がアポトーシスの細胞死に対する神経保護作用を有することや、カスパーゼ活性を抑制することによりアルツハイマー病の進行を抑制できることが知られている。本研究では、miR-34aはアルツハイマー病患者の血漿で減少することを見出した。それゆえ、miR-34aはアルツハイマー病患者の脳から血漿に分泌されにくくなり、miR-34aが脳で増加していることがアルツハイマー病の発症や進行要因の一つと推察された。

アルツハイマー病モデル動物の脳においてmiR-146aは高発現しており、miR-146aの発現増加は、免疫応答、炎症、生理的ストレスの一因となり、アルツハイ

マー病を進行させると考えられている。本研究では、miR-146aがアルツハイマー病患者の血漿で減少することを見出した。それゆえ、miR-34aと同様にmiR-146aはアルツハイマー病患者の脳に蓄積され、脳から血漿に分泌されないことが示唆された。これが、アルツハイマー病の原因の一つの可能性が示唆され、今後miR-146aがアルツハイマー病で作用する役割をさらに研究する必要がある。

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血漿で変動したmiRNA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、血漿中にmiRNAが排泄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た。

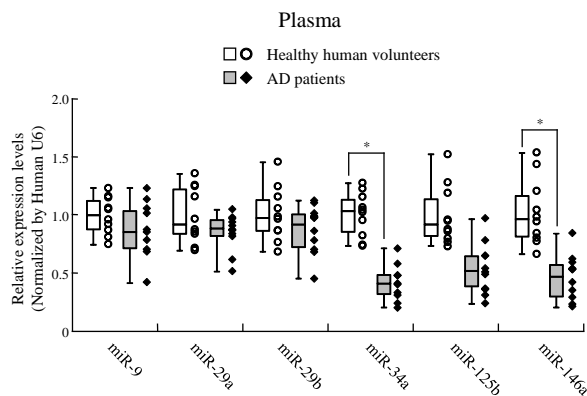


図 アルツハイマー病患者における血漿miRNA量

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究にて、血漿からアルツハイマー病の新規バイオマーカー候補miRNA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、日常生活を営みながら食品成分や薬を用いてアルツハイマー病の発症や進行を早期に予防・抑制できる可能性が期待された。

本成果を受けて、ADモデル動物（APPマウス）を用いた動物実験により、血漿のmiRNAを網羅的に解析し、ADモデル動物とAD患者のmiRNA発現プロファイルを比較する研究計画の策定を進めている。また、我々は、約1000種の化合物が含まれるLOPACなどのスクリーニングライブラリーや、約300種の天然物由来の抽出ライブラリーを有している。これらを利用して培養細胞試験やADモデル動物実験にて、miRNAバイオマーカーをターゲットとしたADの予防や進行抑制効果を調べる予定である。

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, T. Tsuduki, K. Furukawa, H. Arai, T. Miyazawa*, MicroRNAs in Plasma and Cerebrospinal Fluid as Potential Markers for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 39, 253-259 (2014)
- 2) T. Kiko, K. Nakagawa, Satoh A, T. Tsuduki, Furukawa K, H. Arai, T. Miyazawa*, Amyloid β Levels in Human Red Blood Cells, *PLoS One*, e49620 (2012)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)