

2023年11月30日

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

## アルツハイマー病の新規治療標的は海馬における神経再生の活性化 —認知症の発症および老化の本質に関する全く新しいメカニズムを提唱—

### 【発表概要】

#### 1. 背景

認知症の発症および老化の本質に関して、これまで提唱されてきたメカニズム、その明らかな矛盾点および矛盾点から考えられることは、以下の通りです。

#### (1)これまで、提唱されてきたメカニズム

	原因	結果
①認知症の発症	アミロイド・タウ等の有害物の蓄積	脳機能障害の進行
②老化の本質	ミトコンドリア・DNA等の障害の蓄積	老化の進行

#### (2)これまで提唱されてきたメカニズムの、明らかな矛盾点

- ①アミロイドを除去しても、脳機能障害の進行が止まらない
- ②ミトコンドリア障害を防止しても、老化の進行が止まらない
- ③ヒトとマウスは、ほぼ同じ障害修復システムを有しているが、老化の開始時期は大きく異なる

#### (3)これらの矛盾点から考えられること

- ①これまで認知症や老化の原因だと提唱されてきたことは、実際は原因ではない
- ②全く別の、本質的な原因が存在する

#### 2. 今回の発表で私たちが提唱した認知症の発症および老化の本質に関する全く新しいメカニズム

私たちの研究部では、①造血幹細胞により認知症が治療可能であること(竹内、田口ら、*Front Aging Neurosci.* 2022[動物実験])、②造血幹細胞により若返りが可能であること(田口ら、*J Cereb Blood Flow Metab.* 2011[動物実験])、③造血幹細胞が障害された細胞や組織のエネルギー産生がギャップ結合(※2)を介して活性化されること(田浦、田口ら、*Stroke.* 2020[動物実験])、④造血幹細胞移植により障害された脳組織の再生促進・エネルギー産生向上が起こること(田口ら、*Stem Cells Dev.* 2015[臨床データ])、⑤末梢血中の造血幹細胞数の低下が脳エネルギー産生の低下と関連していること(田口ら、*Circulation* 2004[臨床データ])、⑥加齢に伴う末梢血中の造血幹細胞数の低下が脳機能低下・認知症発症に関連している可能性が高いこと(田口ら、*Psychogeriatrics.* 2011[臨床データ])等、“幹細胞治療・再生”と“認知症・

老化”、の関連に関して、多くの発見・報告を行ってきました。今回は、それらの知見に基づき、全く新しいメカニズムの提唱を行いました。その詳細は以下の通りです。

#### (1)今回、提唱された全く新しいメカニズム

##### 原因

- ①認知症の発症 脳の機能を完全に維持できる期間の終了
  - ②老化の本質 体の機能を完全に維持できる期間の終了
- ⇒今まで提唱されていた原因は、実際は原因ではなく結果

##### 結果

- アミロイド・タウ等の有害物の蓄積
- ミトコンドリア・DNA等の障害の蓄積

#### (2)脳や体を完全に維持できる期間が、なぜ終了するのか？結果と、どのような関係があるのか？

- ①若年以降は、細胞や組織のエネルギー生産量が経時的に低下し、エネルギー予備能がゼロに近づく
  - ②ついにエネルギー不足が生じ、有害物排出やミトコンドリア・DNA等の維持修復が、完全にはできなくなる
  - ③その結果、有害物やミトコンドリア・DNA障害の蓄積が進む
- ⇒機能を完全に維持できる期間は、エネルギー不足が生じた時点で終了し、老化が始まる

#### (3)新しいメカニズムの根拠

- ①若年以降は、エネルギー生産量に直結するエネルギー摂取量(食事摂取量)が経時的に低下
  - ②有害物の排出やミトコンドリア・DNAの維持修復には、多大なエネルギーが必要
  - ③哺乳類は、ほぼ同じ維持修復システムを持っているが、障害が始まる時期(老化開始時期)が全く異なる
- ⇒新しいメカニズムにより、認知症の発症・老化の本質に関する合理的な説明が可能

#### (4)幹細胞を使った再生医療研究の現況

- ①造血幹細胞を使った再生医療は、細胞や組織のエネルギー産生を活性化することが、判明している
  - ②造血幹細胞による、細胞や組織のエネルギー産生活活性化メカニズムの解明が、進んでいる
  - ③造血幹細胞の作用メカニズムを基に、障害細胞のエネルギー産生向上に関する、研究が進んでいる
- ⇒研究を進めることにより、より効率的な治療が可能

#### (5)認知症や老化に関する次の研究課題

- ①なぜ細胞や組織のエネルギー生産量が、加齢に伴い経時的に低下するのか？
  - ②エネルギー生産量や予備能とは、具体的に何を指すのか？
  - ③脳や体の機能を完全に維持できる期間の延長は可能か？健康寿命を延ばすことは可能か？
- ⇒これらの研究も、現在急速に進んでおり、健康寿命を延ばすことが可能になると考えています

### 3. これまでの認知症研究との関連性

今年度報告された認知症患者におけるアミロイドタンパク除去薬(レカネマブなど)の臨床試験結果(van Dyck ら、*N Engl J Med.* 2023)では、アミロイドタンパクを除去すると認知機能障害の悪化はわずかにスピードダウンするものの、アミロイド除去後も悪化が進行していることが報告され、私たちはアミロイドタンパクの除去が認知症の適切な治療ターゲットではないと考えています。私たちの研究グループは、①加齢マウスでは海馬の新生ニューロン(※1)が激減し、認知機能[新規記憶能]が障害されていること(竹内、田口ら、*Front Aging Neurosci.* 2022[動物実験])、②加齢マウスに対する造血幹細胞投与

で、海馬新生ニューロンが増加し認知機能[新規記憶能]が改善すること(同上)、③末梢血中の造血幹細胞数が少ない患者は認知機能が低いこと(田口ら、*J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 [臨床データ])を明らかにしてきましたが、さらに最近の海外からの報告では、④認知症患者では海馬新生ニューロンが激減していること(Moreno-Jiménez ら、*Nat Med.* 2019) が示されており、認知症の適切な治療ターゲットは、海馬の新生ニューロンの活性化であると考えています。その理由は、下記の通りです。

#### (1) アミロイドタンパク除去薬(レカネマブ)の臨床試験結果-1

アミロイドタンパク除去薬により、原因と考えたアミロイドタンパクは除去できた

⇒ただ、認知機能障害の悪化はわずかにスピードダウンしたものの、アミロイド除去後も悪化が進行

⇒原因と考えたものが除去できたものの、認知機能障害の悪化がさらに進行

⇒アミロイドタンパクは認知症の原因ではなく、認知症の適切な治療ターゲットではない

#### (2) アミロイドタンパク除去薬(レカネマブ)の臨床試験結果-2

除去薬の投与により、全脳体積の萎縮が促進された。ただし海馬体積の萎縮速度はスピードダウンした

⇒アミロイドタンパク除去薬の効果発現部位は、脳全体ではなさそう

⇒アミロイドタンパク除去薬の効果発現部位は、海馬である可能性が高い

⇒認知症の適切な治療ターゲットは、海馬である可能性が高い

#### (3) 認知症に関する世界からの研究報告

認知症で最も問題となるのは新規記憶の障害

⇒脳はその部位により機能が異なるが、新規記憶は海馬の新生ニューロンが担当している

⇒認知症患者では、新規記憶を担当する海馬の新生ニューロンが激減している

⇒認知症の適切な治療ターゲットは、海馬の新生ニューロン活性化である可能性が高い

#### (4) 認知症に関する私たちからの研究報告・研究状況

加齢マウスでは、海馬の新生ニューロンが激減しており、新規記憶も障害されている

⇒造血幹細胞を使った再生医療により、海馬の新生ニューロンが増加し、新規記憶が改善

⇒造血幹細胞による、海馬の新生ニューロン活性化の基本メカニズムが判明(未発表データ)

⇒認知症の治療ターゲットは、海馬の新生ニューロン活性化であり、ヒトでも達成できる可能性が高い

#### (5) 認知症に対する今後の研究開発の方向性

①造血幹細胞による、海馬の新生ニューロン活性化の詳細なメカニズムの解明

②メカニズムを応用した治療方法の開発

⇒予防ではなく、認知症患者に対する根治的な再生医療の確立

## 4. これまでの老化研究との関連性

これまでの老化研究において、老齢個体が実際に若返った可能性の高い研究結果として、①老齢個体と若齢個体の血液循環の連結[パラバイオーシス(※3)](Conboy ら、*Nature.* 2005)、②老齢個体の造血幹

細胞を若齢個体の造血幹細胞に置換(田口ら、*J Cereb Blood Flow Metab.* 2011)、等があります。パラバイオーシスの若返りの仕組みに関しては、今なお精力的に研究が行われています(Pálovics ら、*Nature* 2022)が、基本的なメカニズムの解明には至っていないのが現状です。今回の全く新しい発想の転換により、これまで観察された若返り現象が、合理的に説明可能です。

**(1)若齢個体とのパラバイオーシスによる、加齢個体の若返り**

パラバイオーシスにより、加齢個体が若返る可能性が2005年に発表された

⇒どのような細胞がどのように変化したか等の、若返りの“結果”の部分は着実に解明が進んでいる

⇒ただし、何が“原因”で若返るか、どんな“メカニズム”で若返るか、は未だに不明

⇒今回の提唱された全く新しいメカニズムからは、説明可能(詳細は未発表)

**(2)造血幹細胞の若返りによる、加齢個体の若返り**

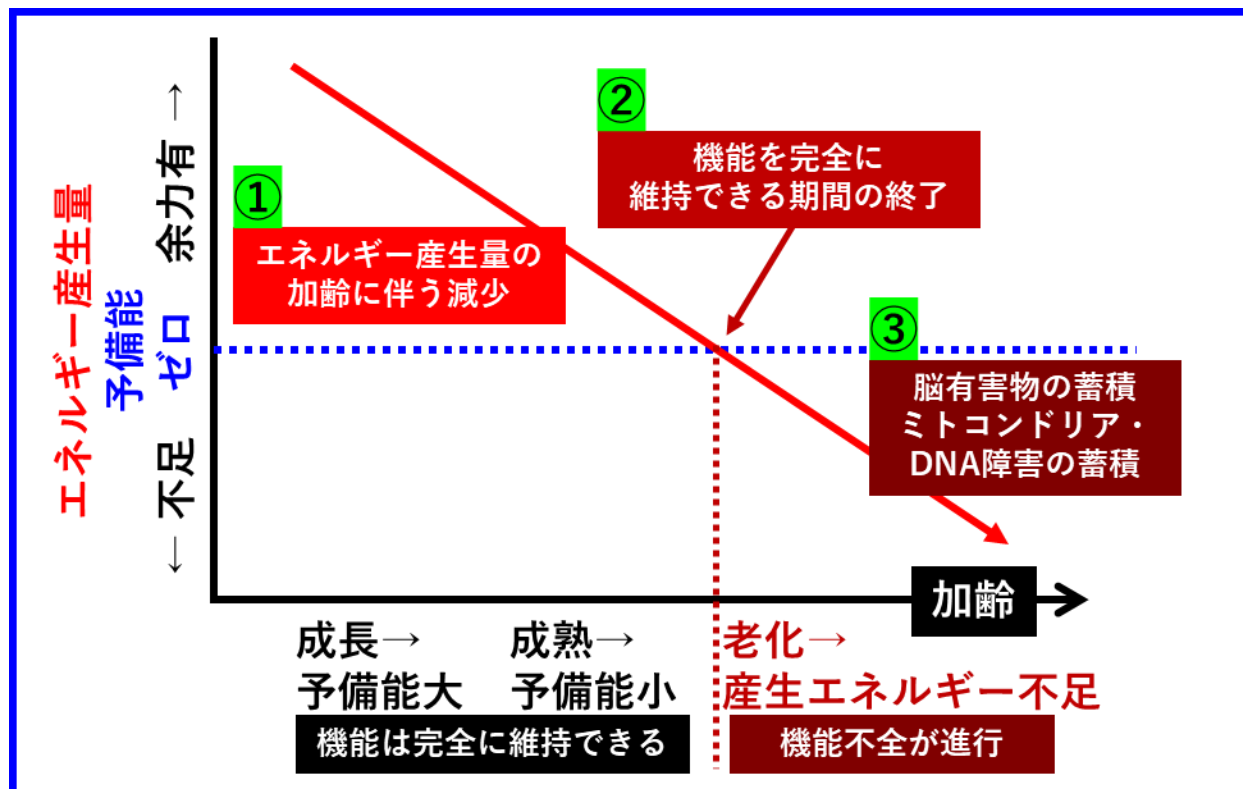
造血幹細胞を入れ替えることにより、加齢個体が若返る可能性を2011年に発表

⇒造血幹細胞と組織再生に関する研究は、着実に解明が進んでいた

⇒ただし、どのようなメカニズムを想定し、研究を進めればよいか、不明であった

⇒今回の提唱された全く新しいメカニズムからは、説明可能(詳細は未発表)

**5. 新しく提唱された、認知症の発症および老化の本質のメカニズムに関する模式図**



認知症の発症および老化の本質に関するメカニズムの説明は以下の通りです。

細胞・組織の機能を完全に維持するには多大なエネルギー量が必要ですが、エネルギー生産量は加齢に伴い減少します[①]。エネルギー生産量の予備能がゼロになった時点で、機能を完全に維持できる期間が終了し、老化が始まります[②]。その後は、産生エネルギー不足がさらに進行し、アミロイド・タ

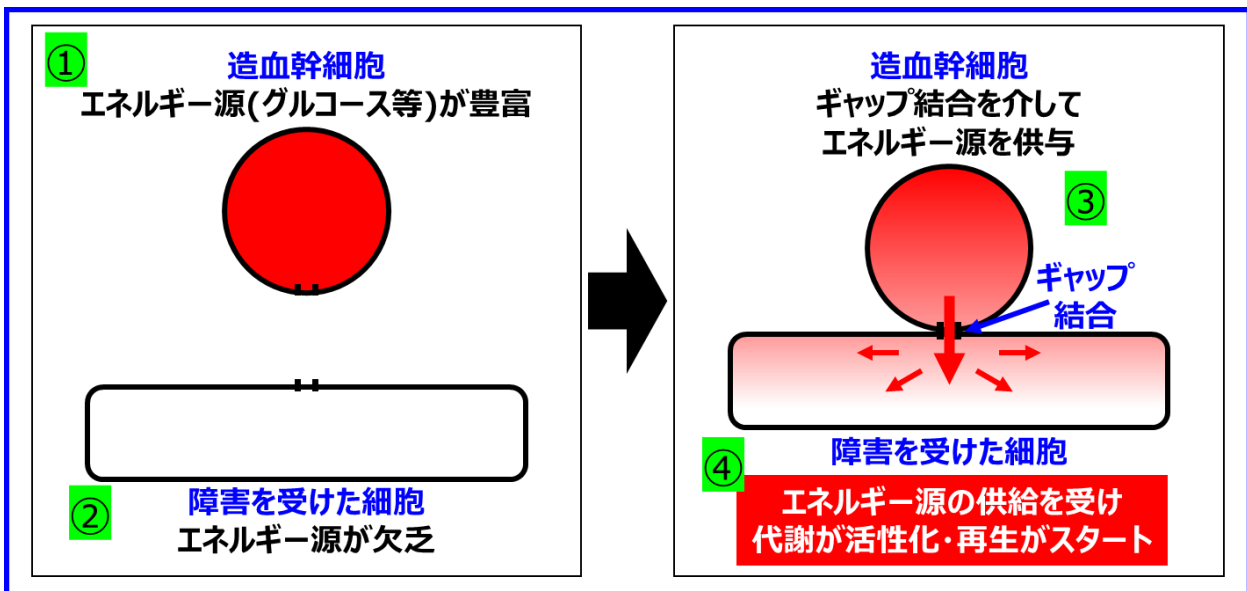


ウタンパク等の有害物の除去やミトコンドリア・DNA 障害の修復が、ますますできなくなることにより、老化・機能不全が進行します[③]。

エネルギー生産量が加齢に伴い減少する理由や、“エネルギー生産量”や“予備能”が具体的にどのようなものであるか、の解明も急速に進んでおり、これらの観点からは、“ネズミとゾウの寿命の違い”も単純に説明可能です。エネルギー生産量の加齢に伴う減少は、個体の維持にも重要であることが判っており(未発表データ)、能動的・積極的なメカニズムであると考えています。さらにエネルギー生産量の加齢に伴う減少は種の維持・拡大にも重要です。なぜなら、動物においては、エネルギー生産可能量は、食物エネルギー摂取量(口から食べるエネルギーの摂取量)により制約され、また種全体の食物エネルギー摂取可能量は有限です。すでに成長が終了した個体が、もし自分のエネルギー生産量を維持するため、いつまでも成長前と同じ量の食物を食べ続けてしまうと、成長期の他の個体の食物摂取が不十分になり、種の個体数や子孫を増やすことができません。ヒトでも、近代以前は常に食糧難でしたが、成長期以降の大人全員の食物摂取量を徐々に減らすことで、成長期の子供がより多くの食物摂取ができる仕組みになっていたと考えています。種全体の食物摂取可能量は有限ですので、もし成長期以降の大人の食物摂取量が全く減らなければ、成長期の子供のための十分な食物がないため、世代交代だけでなく種の存続にも大きな問題が生じます。

このような個体の維持および種の維持の観点から、私たちは、エネルギー生産量が加齢に伴い減少するメカニズムは、“システムが壊れてしまって治せない”のような受動的・消極的なメカニズムではなく、能動的・積極的にエネルギー生産量を抑制するメカニズムであると考えています。

## 6. 造血幹細胞により、障害された細胞のエネルギー生産量が増加するメカニズムの模式図



私たちは、造血幹細胞を使った再生医療の、基本的な作用メカニズムを世界に先駆けて発見・報告してきました(菊池-田浦、田口ら、*Stroke* 2020)。基本的なメカニズムの説明は下記の通りです。

造血幹細胞は嫌気性代謝のためグルコース等のエネルギー源を豊富に持っています[①]が、障害を受けた細胞ではエネルギー源が欠乏しています[②]。造血幹細胞が障害を受けた細胞に対し、ギャップ結合を介してエネルギー源を供与することにより[③]、障害を受けた細胞ではエネルギー生産が活性化さ

れ、再生がスタートすること〔④〕が判っており、現在さらに詳細なメカニズムの解明が進んでいます。

アルツハイマー病で最も問題となる症状は海馬新生ニューロン減少による新規記憶の障害ですが、新生ニューロンによる神経再生は、既存神経細胞の維持に比べて、さらにより多くのエネルギーを必要とするため、脳エネルギー産生量・予備能の低下に伴い、まず新生ニューロンが減少し新規記憶障害が出現すると考えています。また実際に動物実験では、造血幹細胞投与による脳でのエネルギー産生量・予備能の増加が、新生ニューロンの増加・新規記憶能の向上に繋がることが確認されています(竹内、田口ら、*Front Aging Neurosci.* 2020 および 2022)。私たちは老化と再生は、方向性は逆であるものの、本質的なメカニズムは共通している、すなわち、“加齢に伴いエネルギー産生量が減少するメカニズム”と“再生医療によりエネルギー産生量が増加するメカニズム”は、ほぼ同じであると考えており、加齢研究と再生研究を並行して進めることにより、多くの知見が次々と得られています。

## 7. 波及効果と今後の予定

認知症の治療法開発や老化現象の本質解明は、世界中で多くの研究者らにより精力的に研究が行われてきたものの、過去数十年にわたり、十分な進歩がみられていないのが現状です。今回、日独英の国際共同研究チームにより、長年にわたり“原因”であると考えられてきた事象が“結果”である可能性が高く、またそのように考えることで、認知症の発症や老化の本質に関する合理的な説明が可能であることが、判明しました。今回の全く新しい発想の転換は、認知症の治療法開発およびアンチエイジング治療の分野での貢献が期待されます。

脳循環代謝研究部では、引き続き国内外の研究施設と連携し、認知症の根治的治療および科学的なアンチエイジング治療の確立による「健康寿命の延長」に向けた研究を推進してまいります。

### ■ 論文タイトルと著者

【掲載誌】 *Neuroprotection*

【英文タイトル】 Activation of neurogenesis in the hippocampus is a novel therapeutic target for Alzheimer's disease

【タイトル和訳】 アルツハイマー病の新規治療標的は海馬における神経再生の活性化

【著者名】 Akihiko Taguchi<sup>1</sup>, Yuka Okinaka<sup>1</sup>, Akiko Takeda<sup>1</sup>, Takayuki Okamoto<sup>2</sup>, Johannes Boltze<sup>1,3</sup>, Carsten Claussen<sup>4,5</sup>, Sheraz Gul<sup>4,5</sup>

【所属】

1 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部

2 島根大学医学部 薬理学講座

3 ウォーリック大学ライフサイエンス学部

4 フラウンホーファー研究機構 トランスレーショナル医療・薬理学研究所 (ITMP)

5 フラウンホーファー研究機構 免疫疾患クラスター研究所 (CIMD)

【DOI】 10.1002/nep3.25



## ■ 用語解説

### ※1 新生ニューロン

神経再生時に海馬歯状回において新たに産生される神経細胞。新生ニューロンが記憶や学習行動に重要であることが知られている。

### ※2 ギャップ結合

接触する細胞同士をつなぎ、分子量 1500 以下の小さい分子やイオンを通過させる細胞間結合。細胞の細胞膜にはコネクソンと呼ばれるトンネルのようなタンパク質が存在し、接触する細胞のコネクソン同士がつながると、小さい分子やイオンが隣接細胞の細胞質から細胞質へと直接移動する。

### ※3 パラバイオーシス

2匹の動物が手術的に結合され、血液、血管、心臓などの循環系を共有するようになった状態

## ■ お問い合わせ：公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

### 研究に関すること

経営企画部 IBRI 事業推進課 林

TEL: 078-306-0708 FAX: 078-306-0898

E-mail: kenkyu-fbri (末尾に @fbri.org をつけてください)

### 報道・取材等に関すること

経営企画部 広報戦略課 太田・森口

TEL: 078-306-2231

E-mail: kbic-pr (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)