

## 2020年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	<b>フェルラ酸薬効に対する脳内血管内皮細胞の新規検査法開発</b>
キーワード	①フェルラ酸、②アルツハイマー型認知症、③血管内皮細胞

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ナカハラ マサコ 中原 正子
配付時の所属先・職位等 (令和2年4月1日現在)	広島国際大学 保健医療学部 講師
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	広島国際大学 保健医療学部 講師
プロフィール	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科博士課程修了。保健学博士。臨床検査技師として臨床経験を積み、国立国際医療センター研究所でES・iPS細胞からの血管内皮細胞作製とその機能解析に従事。2018年から現職。引き続き血管内皮細胞および血管について研究を重ねており、血管年齢の若返りをとおして人々が長く元気に活躍できる社会の実現を目指す。

### 1. 研究の概要

アルツハイマー型認知症の発症原因の一つに血管内皮細胞の機能低下がある。申請者は血管内皮細胞の機能低下にマイクロRNA-10b (miR10b)発現増加が関与していることを発見した。マイクロRNAは相補的な配列をもつ標的遺伝子の翻訳を抑制する小さなRNAであり、miR10bはLTBP1 (latent-transforming growth factor beta-binding protein 1) やBDNF(brain derived neurotrophic factor)遺伝子を標的にすると考えられている。miR10bとLTBP1またはBDNFの関係性を明らかにし、miR10bを用いて脳内の血管内皮細胞を早期に評価する新規血液検査法開発へとつなげることを目的に本研究を行った。miR10bの過剰発現でLTBP1およびBDNFは発現が低下した。また過酸化水素を添加して血管内皮細胞の機能低下を誘導したところ、miR10bの発現が上昇し、LTBP1およびBDNFは発現が低下した。この結果はmiR10bが血管内皮細胞の機能状態を反映することを示唆した。これはmiR10bが臨床検査マーカーとして有用であることを裏付ける結果となった。

### 2. 研究の動機、目的

厚労省の調査より認知症は2020年に325万人に達すると予測され、認知症の中でもアルツハイマー型認知症が最も多いことが分かっている。アルツハイマー型認知症の重症度はアミロイドβの蓄積や脳萎縮と相関があり、さらに脳血流の減少も関連があることが分かっている。

申請者は過去の研究から、血管内皮細胞の機能低下にマイクロRNA-10b(miR10b)が関与していることを発見した。マイクロRNAは標的となる遺伝子のタンパク質合成を阻害する非コーディング領域RNAである。miR10bが標的遺伝子であるLTBP1 (latent-transforming growth factor beta-binding protein 1) のタンパク質量を低下させると、血管内皮細胞およびその周囲の血管平滑筋細胞が増殖し、動脈が肥厚する。

一方、アルツハイマー型認知症対策の手段として機能性食品の利用がある。フェルラ酸(FA: ferulic acid)はコーヒーや米ぬかなど植物の細胞壁に含まれるポリフェノールの一種であり、

安全性の高いサプリメントである。しかしアルツハイマー型認知症に対する詳しい作用機序は不明であり、また投与量や投与のタイミング、他の薬剤との併用について基準が無く、手探り状態で処方されている。

現在進めている研究では、フェルラ酸が酸化ストレスから細胞を保護する機能を有することが分かっている。申請者はフェルラ酸が血管内皮細胞の機能改善、およびアルツハイマー型認知症の症状改善効果に関する分子機序を明らかにする。この研究成果からアルツハイマー型認知症患者の脳内血管内皮細胞のダメージの程度を血中マイクロ RNA で検査・評価することが可能になり、新しい検査マーカーの発見へとつながる。更に血管内皮細胞機能は血液脳関門の薬物透過性にも関わるため、既存薬やフェルラ酸の効き具合をマイクロ RNA で予測することも可能になり、投与量の指標をつくることができる。さらにマイクロ RNA を使って新規治療法の開発にもつながることも考えられる。

### 3. 研究の結果

miR10b の標的遺伝子として LTBP1 (潜在型 TGF- $\beta$  結合タンパク質) で研究を進める一方で、より強く miR10b の標的とする遺伝子 BDNF (脳由来神経栄養因子) を発見した。BDNF は主に神経細胞で発現しているが、血管内皮細胞にも発現しており、細胞増殖促進・管腔形成促進・細胞間接着強化・抗炎症作用がある。血管内皮細胞の研究で汎用されている HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)、および miR10b 発現量が高いと報告のある MDA-MB-231 (ヒト乳腺癌) に、レンチウイルス発現プラスミドを用いて miR10b を過剰発現させたところ、HUVEC では、miR10b の発現量依存的に BDNF の発現量は減少した。しかし MB231 では BDNF の発現量はほとんど変わらなかった。HUVEC において BDNF は miR10b の標的遺伝子であること、マイクロ RNA の標的遺伝子は細胞種毎に異なることがわかった。

さらに、細胞保護作用のあるフェルラ酸によって miR10b および BDNF の発現量に変化があるか検討した。フェルラ酸はアルツハイマー型認知症では抗認知症薬であるアリセプトと併用して臨床で用いられおり、軽度のアルツハイマー型認知症において効果があることがわかっている。HUVEC では、過酸化水素刺激によって miR10b の発現量は上昇し BDNF が減少するが、フェルラ酸の細胞保護作用により、miR10b の上昇を抑制、BDNF の減少を抑制することが確認された。フェルラ酸の効用を確かめる手段としても miR10b が活用できることが示唆された。

### 4. 研究者としてのこれからの展望

血管は新生児が一番フレッシュであり、若いうちから老化が始まると言われている。しかし、その老化の進行具合は生活習慣に大きく依存し、早い人では 10 代で動脈硬化に至るが一方で血管に全く異常なく生涯を全うする人もいる。血管年齢は主に血管内皮細胞の能力が反映されているが、生きている人間の血管内皮細胞の能力を測定することは難しい。申請者は健康診断で簡便に血管の状態を知ることができる検査方法を確立するために研究を進めていく。

### 5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

2020 年度女性研究者奨励金に採択下さり、ありがとうございます。大所帯の研究所研究員から大学教員へと転職し、独立して研究を行うことに不安を抱えておりましたが、本奨励金のご支援を受けて研究をスタートすることができました。また本奨励金で行った基礎検討結果をもとに 2021 年度 日本学術振興会 科学研究費助成事業の基盤 C 獲得につなげることができ、さらには 2022 年 6 月 指導する学生が日本医療検査科学会 JACLaS Award I を授賞しました。本奨励金の採択が自身の研究活動に弾みをつける大きなきっかけとなったことは言うまでもありません。心からお礼申し上げます。