

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

野生型マウスにおいてビフィズス菌 MCC1274 の経口投与は、 アルツハイマー病に関連する病態を軽減した

研究成果は、「Nutrients」電子版に 2022 年 6 月 19 日に掲載

研究成果の概要

今回、名古屋市立大学大学院医学研究科神経生化学分野の道川 誠教授、鄭 目均准教授のグループは、ビフィズス菌 MCC1274 を野生型マウスに摂取させると、アルツハイマー病に関連する病態である A β 42 産生の低下やタウタンパク質のリン酸化の抑制、ミクログリアの活性化を抑制することを見出しました。

【背景】

日本を含め世界は超高齢社会に突入していますが、認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病の病態発症の分子機構は未だ明らかにされておらず、有効な治療法が見出されていません。アミロイド β (A β) はアルツハイマー病で見られ老人斑を構成する主要タンパク質であり、20 年以上かけて脳内にゆっくりと沈着し、その後タウタンパク質の凝集した神経原線維変化が神経細胞内に形成されるに伴って認知機能障害が引き起こされると考えられています。また、アルツハイマー病の脳内では神経細胞やシナプスの減少に加えて、グリア細胞の活性化、炎症などが見られ、これらが相まって認知機能障害を引き起こしていると考えられます。近年、プロバイオティクス摂取により、微生物-脳腸-脳軸を介して記憶や認知などの脳機能が改善すると報告されています。以前、我々はビフィズス菌 MCC1274 をアルツハイマー病モデルマウスに摂取させたところ、A β 産生及び沈着を低下させることや海馬でのミクログリアの活性化を抑制させることで記憶障害を予防することを報告しました。しかし、ビフィズス菌 MCC1274 が野生型マウスにおいてもアルツハイマー病に関連する病態 (A β 産生、タウタンパク質リン酸化、グリア細胞の活性化など) を軽減させるかどうかはわかりませんでした。野生型マウスにおけるアルツハイマー病の病態関連分子の変化を解析することは、正常な人における変化を観察することに類似すると考えられることから重要であると考えられます。今回、我々は2ヶ月齢の野生型マウスにビフィズス菌 MCC1274 を4カ月間経口投与し、アルツハイマー病に関連する病態を解析しました。

【研究の成果】

本研究によって、ビフィズス菌 MCC1274 (*Bifidobacterium breve* MCC1274) を野生型マウスに経口摂取することにより、脳内のアルツハイマー病病態に関連する A β 42 産生やタウタンパク質のリン酸化、ミクログリアの活性化などが抑制されました。すなわち、「ビフィズス菌 MCC1274」経口投与群では、海馬での A β 42 産生が有意に低下しました (図 1A)。しかし大脳皮質では A β 42 産生の低下は見られませんでした。「ビフィズス菌 MCC1274」による A β 42 レベルの低下メカニズムを明らかにするため、A β 産生に関わるアミロイド前駆タンパク質 (APP) 切断酵素のタンパク質レベルを検討した結果、「ビフィズス菌 MCC1274」投与群では A β 42 産生を増加する酵素であるプレセニリン 1 (PS1) のタンパク質レベルが低下していました (図 1B)。また、「ビフィズス菌 MCC1274」経口投与群では、タウタンパク質のリン酸化が低下しました (図 2)。海馬での PS1 発現の低下やタウタンパク質のリン酸化を抑制させるメカニズムとしては、ビフィズス菌 MCC1274 は Akt を活性化させることでその下流にある非活性型 GSK-3 β の活性化を亢進させることがわかりました (図 3)。さらに、「ビフィズス菌 MCC1274」投与群の海馬ではミクログリアのマーカーである Iba1 陽性細胞数が減少しました (図 4)。

【研究のポイント】

ビフィズス菌 MCC1274 を野生型マウスに経口投与すると、

- ・海馬での A β 42 産生とタウタンパク質のリン酸化が有意に低下しました。
- ・海馬での Akt 活性化の亢進とその下流である非活性型 GSK-3 β 活性化の亢進が認められました。
- ・海馬でのミクログリアの活性化を抑制しました。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

アルツハイマー病発症前に約 20 年以上かけて脳内にゆっくりと A β が凝集した老人斑が細胞外に沈着し、その後タウタンパク質の凝集した神経原線維変化が神経細胞内に形成されるに伴って認知機能障害が引き起こされると考えられています。今回の結果は、ビフィズス菌 MCC1274 を摂取することでアルツハイマー病に関連する病態 (A β 42 産生、タウタンパク質のリン酸化、ミクログリアの活性化) を軽減することができる可能性を野生型マウスを使った研究で示したものであります。これらの結果は、ビフィズス菌 MCC1274 の摂取はアルツハイマー病の発症前にアルツハイマー病に関連する病態を軽減させることでアルツハイマー病を予防することや進行を遅くさせることができる可能性があることを示しており、社会的にも意義があると考えております。

【用語解説】

1. プロバイオティクス：十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物。
2. アミロイド β (A β)：アルツハイマー病病態を促進させる鍵分子である A β はアルツハイマー病の原因遺伝子であるアミロイド前駆タンパク質 (APP) から 2 つのプロテアーゼ (β 及び γ セクレターゼ) で順次切断されることにより産生される。
3. リン酸化タウタンパク質：タウタンパク質のリン酸化の亢進はアルツハイマー病の病理的な特徴の 1 つであり、過剰なリン酸化は神経変性を引き起こす。
4. プレセニリン 1 (PS1)：アミロイド前駆タンパク質 (APP) を切断し、A β 産生を増加させる酵素。
5. ミクログリア：脳内のグリア細胞の 1 種類であり、活性化することにより炎症性サイトカインを分

泌し、神経細胞にダメージを与える。

海馬

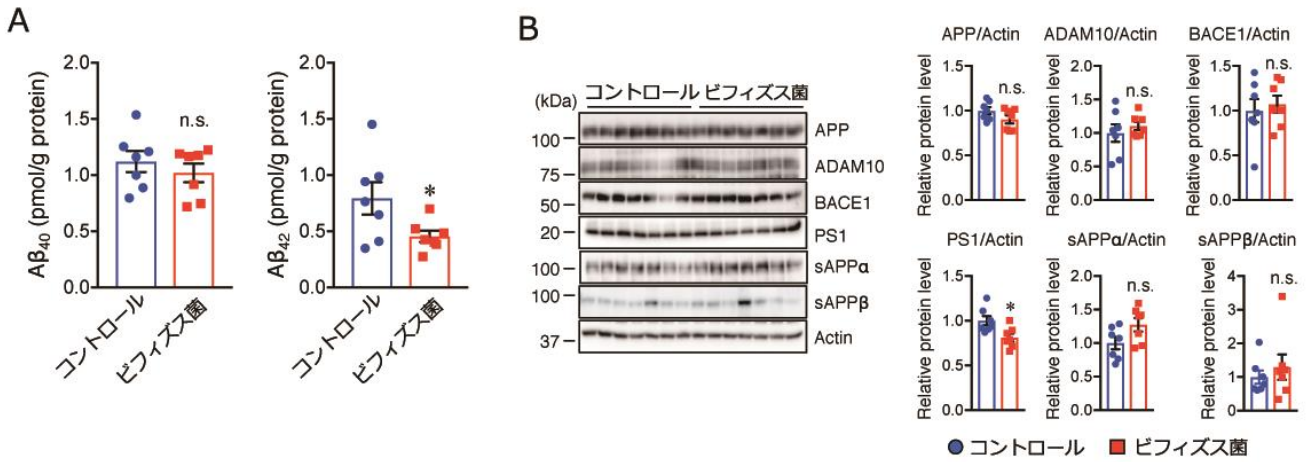


図1。ビフィズス菌 MCC1274 投与によりプレセニリン 1 (PS1) レベルが低下することで Aβ42 産生が抑制する。2 ヶ月齢野生型マウスにビフィズス菌 MCC1274 を 4 ヶ月間経口投与し、脳内の Aβ40 及び Aβ42 レベルを ELISA 法で測定した (A)。アミロイド前駆タンパク質 (APP)、APP 切断酵素 (ADAM10、BACE1、PS1) の抗体を用いてウェスタンブローティングを行った (B)。

海馬

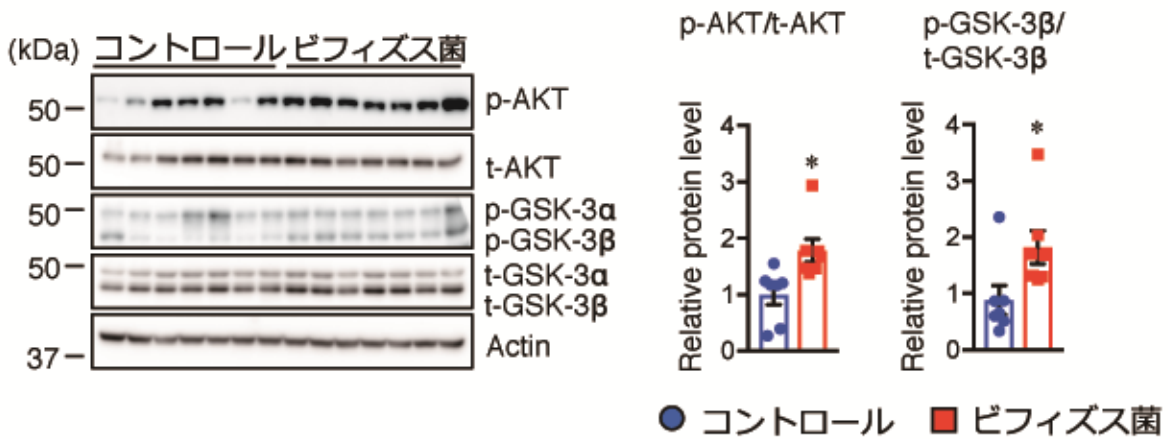


図2。ビフィズス菌 MCC1274 投与は、活性化 Akt (リン酸化 AKT、p-AKT) や非活性化型 GSK-3β (リン酸化 GSK-3β、p-GSK-3β) レベルを増加した。2 ヶ月齢野生型マウスにビフィズス菌 MCC1274 を 4 ヶ月間経口投与し、各トータルタンパク質とリン酸化タンパク質の抗体を用いてウェスタンブローティングを行った。

海馬

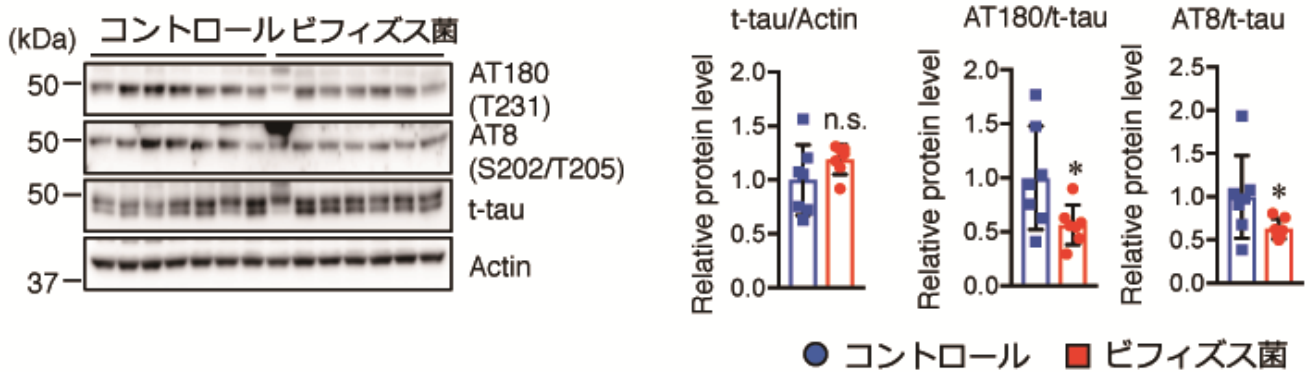


図3。ビフィズス菌 MCC1274 投与はリン酸化タウタンパク質のレベルを低下した。2 ヶ月齢野生型マウスにビフィズス菌 MCC1274 を4 ヶ月間経口投与し、トータルタウタンパク質(t-tau)、リン酸化タウタンパク質 (AT180、AT8) の抗体を用いてウェスタンブローディングを行った。

海馬

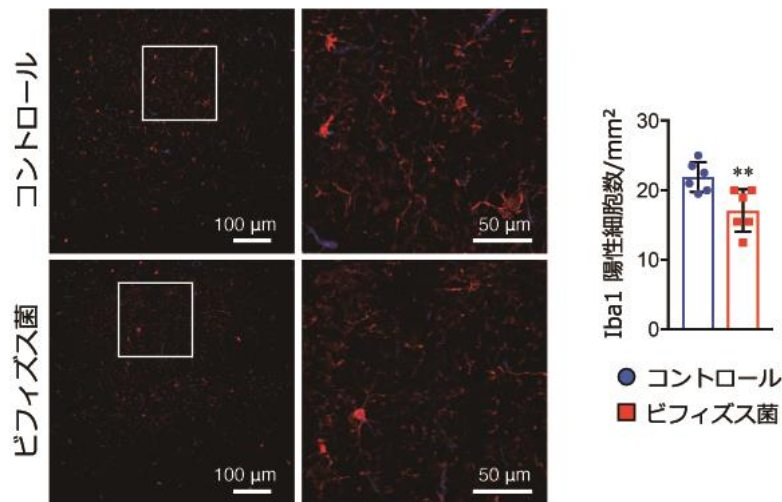


図4。ビフィズス菌 MCC1274 投与はミクログリアの活性化を抑制する。2 ヶ月齢野生型マウスにビフィズス菌 MCC1274 を4 ヶ月間経口投与し、脳切片を用いて Iba1 抗体 (ミクログリアマーカー) で染色した。

【研究助成】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金とAMEDによる助成 (JP15K15712, JP20K07762, JP20dk0207050h001, JP20de010702) を受けて行われた。

【論文タイトル】

Probiotic *Bifidobacterium breve* MCC1274 Mitigates Alzheimer's Disease-related Pathologies in Wild-type Mice

(野生型マウスにおいてビフィズス菌 MCC1274 の経口投与は、アルツハイマー病に関連する病態を軽減した)。

【著者】

Mona Abdelhamid, Chunyu Zhou, Cha-Gyun Jung* and Makoto Michikawa*

Mona Abdelhamid, 周 春雨, 鄭 且均*, 道川 誠* (*責任著者)

【所属】

名古屋市立大学大学院医学研究科神経生化学分野

【掲載学術誌】

学術誌名 ; Nutrients

DOI 番号 : 10.3390/nu14122543.

【研究に関する問い合わせ】

(1) 名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授 道川 誠
住所 : 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
E-mail : michi@med.nagoya-cu.ac.jp

(2) 名古屋市立大学 大学院医学研究科 准教授 鄭 且均
住所 : 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
E-mail : jung@med.nagoya-cu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学病院 病院管理部経営課経営係
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-858-7113 FAX : 052-858-7537
E-mail : hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp