福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

葉酸・ビタミンB12 欠乏症による認知症発症機序の解明

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2013-01-15
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 濱野, 忠則, 白藤, 法道, 土田, 龍郎
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/7088

福井大学トランスレーショナルリサーチ推進センター平成２３年度公募採択型研究費
「学内共同研究等」

葉酸・ビタミンB_{12}欠乏症による認知症発症機序の解明

研究代表者： 濱野 忠則（医学部・講師）
共同研究者： 白藤 法道（医学部・大学院生）、土田 龍郎（医学部・講師）

概　　要	高齢化社会の急速な進行とともに、認知症患者数が急増しており、本邦で約 200 万人、福井県内でも約 2 万人に達するものと推察される。認知症をきたす代表的疾患はアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)であるが、治療可能な認知症としてビタミン B_1、B_{12}、葉酸といったビタミン欠乏症の重要性が再認識されている。葉酸・ビタミン B_{12} は、ホモシステイン(Hcy)からメチオニン合成の補酵素として働くため、これらのビタミン欠乏は高 Hcy 血症をきたす。**高 Hcy 血症は、AD の独立した危険因子である。**AD の代表的病理所見は神経原線維変化、および老人斑であり、神経原線維変化の構成要素は高度にリン酸化したタウ蛋白である。われわれは、TetOff induction により 3 種類の野生型タウ蛋白を発現する神経芽細胞腫細胞を用い、Hcy のタウ代謝に及ぼす影響を検討した。Hcy を培養液中に加えることにより、特にカスパーゼにより切断されたタウが増加した。またサルコシル不溶性画分におけるタウが増加しており、タウ重合の促進が示唆された。さらに、葉酸、ビタミン B_{12} 欠乏患者に対する補充療法の臨床的効果を神経心理学検査、ならびに血中 Hcy 値の変動により解析した結果、葉酸欠乏患者、およびビタミン B_{12} 欠乏患者では、認知機能の低下のみならず、血中 Hcy 値の高値を示していた。ビタミン補充療法を行ったところ、認知機能の改善のみならず、血中の Hcy 値も正常化した。本研究の結果から、葉酸・ビタミン B_{12} 欠乏は、Hcy 値の上昇に伴うタウ蛋白の重合促進をきたし、AD の病態を促進するという機構が存在することが推察された。
関連キーワード	認知症、タウ蛋白、葉酸欠乏症、ビタミン B_{12} 欠乏症、高ホモシステイン血症

研究の背景および目的

高齢化社会の急速な進行とともに、認知症患者数が急増しており、本邦で約 200 万人、福井県内でも約 2 万人に達するものと推察される。認知症をきたす代表的疾患はアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)であるが、治療可能な認知症としてビタミン B_1、B_{12}、葉酸といったビタミン欠乏症の重要性が再認識されている。葉酸・ビタミン B_{12} は、ホモシステイン(Hcy)からメチオニン合成の補酵素として働くため、これらのビタミン欠乏は高 Hcy 血症をきたす。**高 Hcy 血症は、AD の独立した危険因子である。**また、AD の代表的病理所見は神経原線維変化、および老人斑であり、神経原線維変化の構成要素は高度にリン酸化したタウ蛋白である。

われわれは、TetOff induction により 3 種類の野生型タウ蛋白を発現する神経芽細胞腫細胞を用いた検討を行ってきた(Hamano et al., 2008, 2009, 2011)。今回 Hcy を培養液を培養液中に加えることによるタウ蛋白の凝集促進の有無を検討する。

さらに、当院、および関連施設で行っているもの忘れ外来通院患者のうち、葉酸、およびビタミン B_{12} 欠乏を呈する患者に対する補充療法の臨床的効果を神経心理学検査、ならびに血中 Hcy 値の変動により検討し、葉酸・ビタミン B_{12} 欠乏による認知症の発症機序の解明、および補充療法の治療効果を検討することを本研究の主たる目的とする。

研究の内容および成果

TetOff induction により 3 種類の野生型タウを発現する神経芽細胞腫細胞を用い、Hcy を培養液中に加えることにより、タウの重合促進の有無を検討した。その結果、Hcy 投与によりタウ蛋白の蓄積量が増加した。なかでもカスパーゼ切断タウの増加がウエスタンブロット法（図１）、ならびに免疫組織化学法（図２）により証明された。また神経原線維変化の形成に最も重要なサルコシル不溶性画分におけるタウが増加しており、タウ重合の促進が証明された。またカスパーゼの活性化も示された。

さらに、当院、および関連施設でおこなっているもの忘れ外来通院中の患者中、葉酸、ビタミン B_{12} 欠乏を示す患者に対し、ビタミン補充療法をおこない、その効果を神経心理学検査、ならびに血中 Hcy 値の変動により解析した。その結果、葉酸、ビタミン B_{12} 欠乏患者では、認知機能の低下とともに、血中 Hcy 値が高値を示していた。ビタミン補充療法を行ったところ、認知機能(HDS-R, MMSE)が統計学的に有意に改善した（図 3)。さらに治療前に高値を示していた血中の Hcy 値が正常に復した（図 4)。

葉酸、ビタミン B_{12} 欠乏により、Hcy のメチオニンへの変換が阻害され、血中 Hcy 値の上昇をひきおこす。さらに、血中 Hcy 量の増加がタウ蛋白の重合を促進し、AD の病態を進行させるという機構が存在することが推察された。

これらの結果から、葉酸、ビタミン B_{12} 欠乏患者のうち、既に認知機能障害をきたしている症例のみならず、認知機能に異常がない症例に対しても、ビタミン補充療法を行うことが、AD の発症を遅らせる、あるいは発症を未然に防ぐという効果を期待できる可能性があり、今後のこの分野における研究のさらなる進展が期待される。

図 1

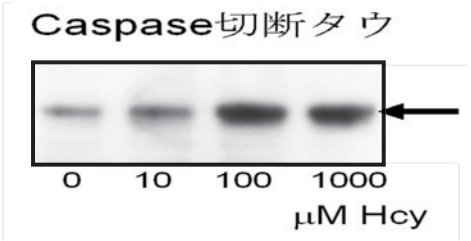


図 2

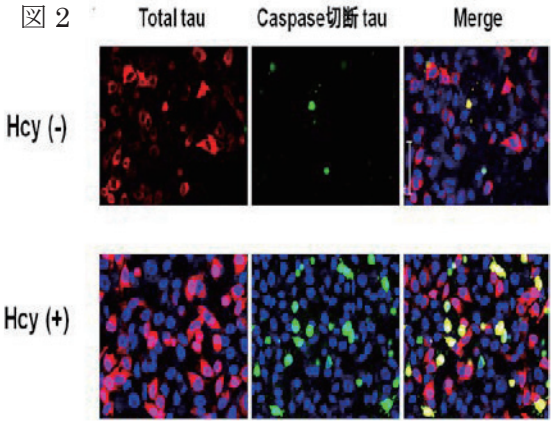


図 3

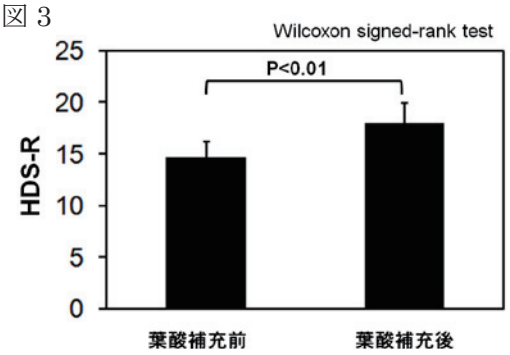
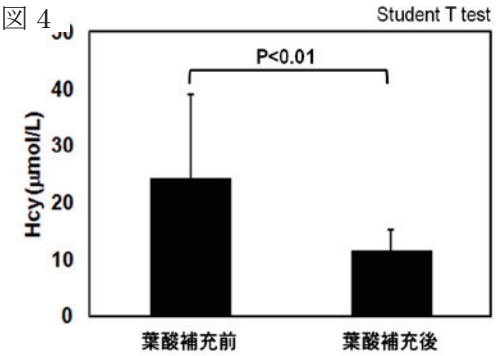


図 4



本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文」

1.Hamano T, Yen SH, Gendron T, Ko LW, Kuriyama M. Pitavastatin decreases tau levels via the inactivation of Rho/ROCK. **Neurobiol Aging**. 2011 Nov 29. [Epub ahead of print]

2. Hamano T, Shirafuji N, Makino C, Yen S-H, Ueno A, Yoneda M, Nakamoto Y, Kuriyama M. Pioglitazone decreases the phosphorylated and total tau protein. in submission

「学会発表」

1. Shirafuji N, Hamano T, Hayashi K, Ishida C, Nishino H, Yoneda M, Nagata M, Makamura Y, Kuriyama M. **Cognitive dysfunction in patients with folate deficiency.** Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2011 in Paris, France, July, 2011.

2. Hamano T, Shirafuji N, Makino C, Yen S-H, Ueno A, Yoneda M, Nakamoto Y, Kuriyama M. Pioglitazone decreases the phosphorylated and total tau protein. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2012 in Vancouver, Canada, July , 2012.

3. 白藤法道、濱野忠則、松永晶子、井川正道、山村　修、林　浩嗣、永田美和子、栗山　勝、米田誠. 認知機能障害を呈したビタミン B_{12} 欠乏症の特徴. 第 29 回日本神経治療学会総会 2011 年 11 月、福井

4. 白藤法道、濱野忠則、石田智恵美、Yen SH 、米田　誠、栗山　勝. ホモシステインによるカスパーゼ活性化を介するタウ蛋白重合促進機序の解明. 第 53 回日本神経学会学術大会　2012 年 5 月、東京

「特記事項」

新聞記事「**高脂血症治療薬、認知症にも効果、福井大　濱野講師が発表**」　福井新聞、日刊県民福井、読売新聞、朝日新聞、産経新聞、中日新聞、東京新聞、河北新報社、神戸新聞、西日本新聞、徳島新聞、宮崎日日新聞など掲載紙多数、2012 年 2 月 1 日