

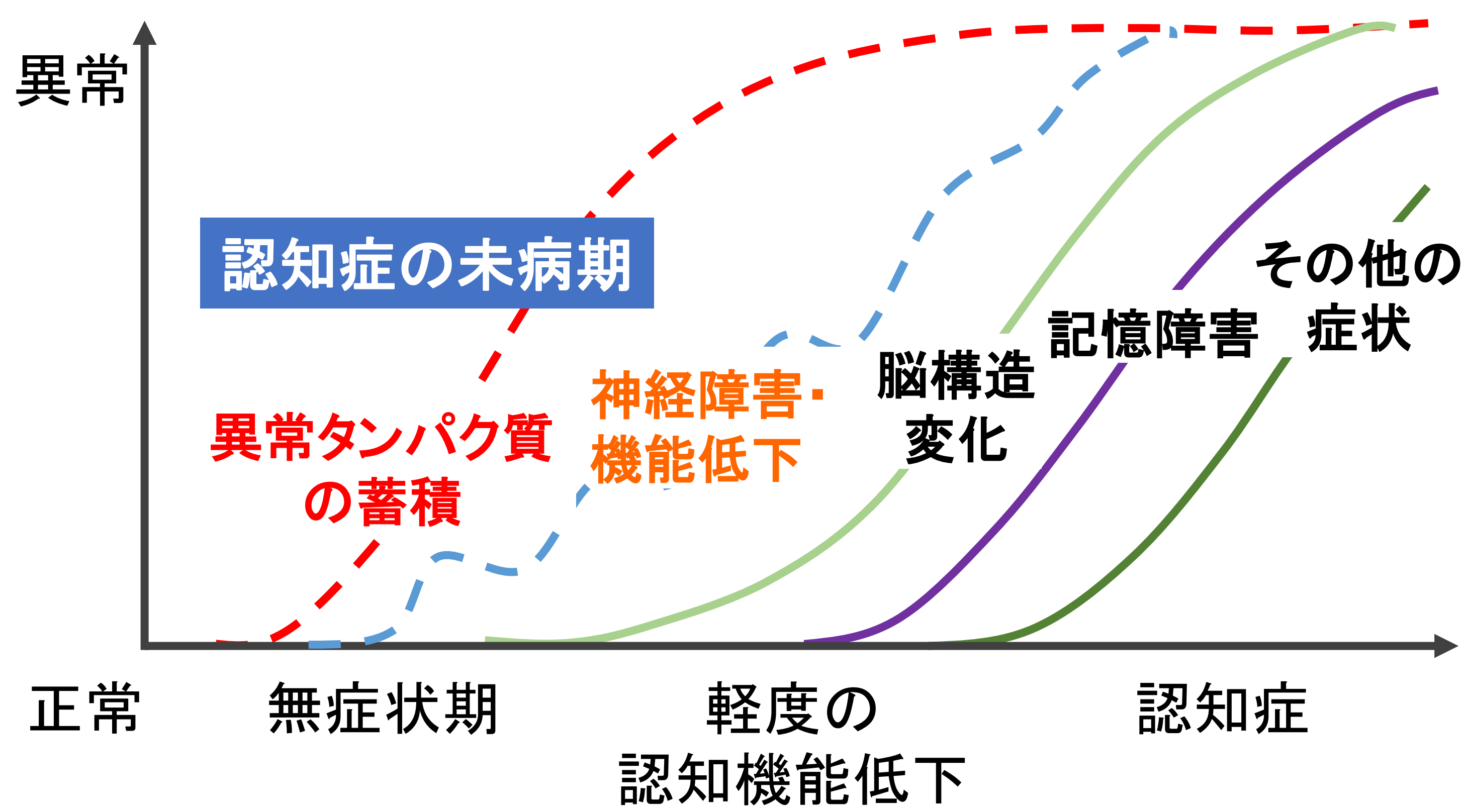
認知症—未病で見つけ未病で防ぐ—

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学(脳神経内科)

石本智之、中村大和、菊谷明宏、柳田成史、平藤哲也、大平純一郎、田口智之、眞木崇州、山門穂高、高橋良輔

はじめに: 認知症とその未病について

- 高齢化社会に伴い、2025年には65歳以上の5人に1人の割合で認知症を発症すると予想されています。
- 認知症をきたす主要な要因であるアルツハイマー病、パーキンソン病関連疾患では、症状が出るよりずっと前から、異常タンパク質の蓄積が始まります(認知症の未病状態)。
- **未病**の段階で対策することで、「認知症にならない」社会を目指して研究を行っています。



認知症は脳だけの病気ではない

腸管
腸内細菌の変化

免疫系
糖尿病や炎症

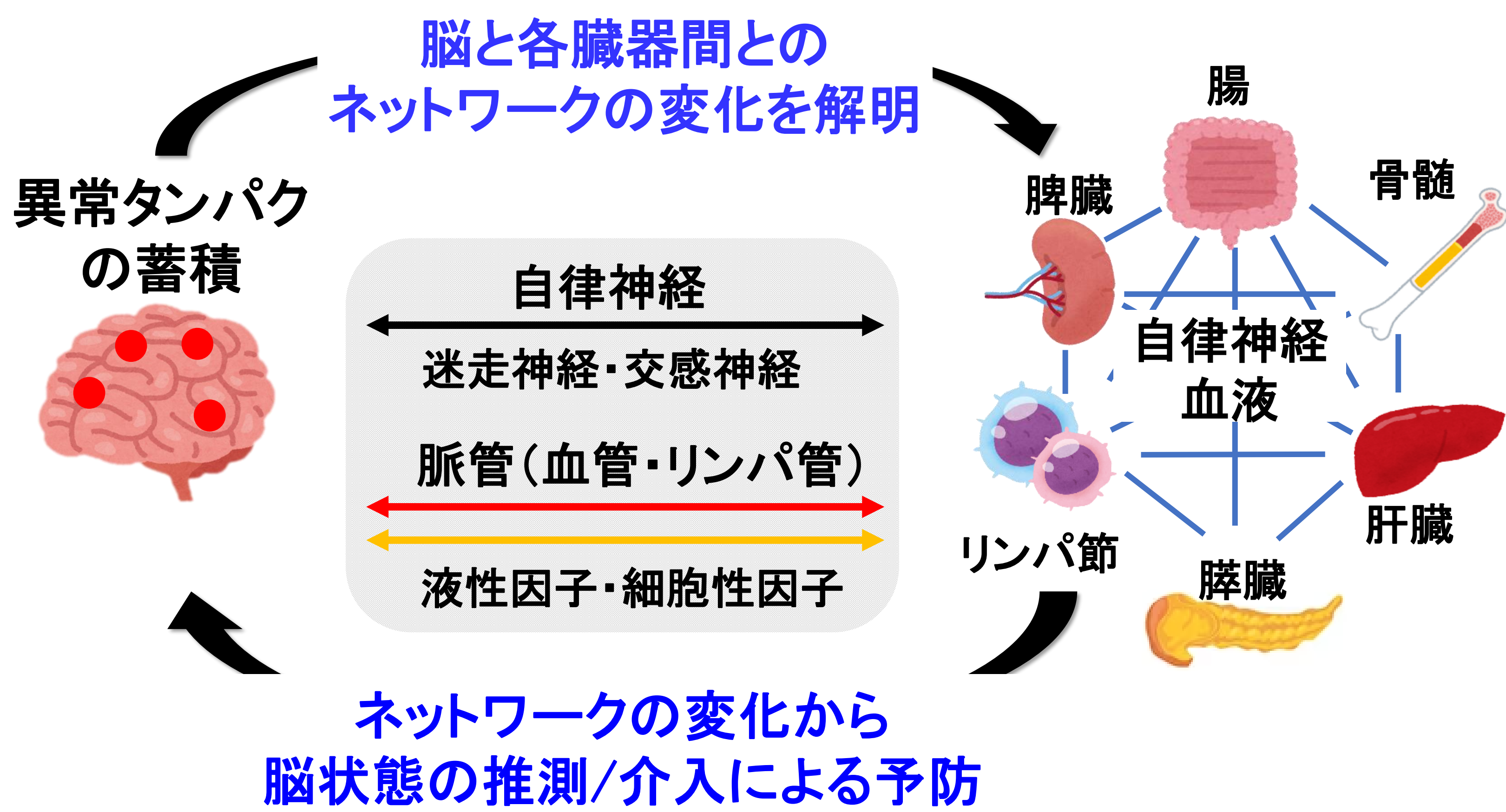
感覚器
嗅覚低下や難聴

脳は神経ネットワークや血管を介して全身と繋がっている

認知症関連疾患の克服に向けて—「予防」を目指すには動物モデルが必要—

未病期から発症に至る

- ①脳と様々な臓器間のネットワークの変化を調べ、②発症を予測・予防できるポイントをさがす



- ① 脳はネットワーク臓器
ヒト由来iPS細胞だけでは、不十分
- ② 脳はヒトの人格に直結
ヒト細胞から脳を作るのは倫理的に許されない
- ③ 生体の各臓器のサンプルが必要
ヒトから多数得るのは不可能

認知症の未病期を再現する動物モデルが必要



対象としている認知症関連疾患と動物モデル

アルツハイマー病

- ・認知症をきたす疾患で最多(日本で400万人以上)
- ・「**アミロイドベータ(β)**」タンパク質が蓄積

ヒトと同様にアミロイド病変をきたすマウス (Saito, 2014)

アルツハイマー病

モデルマウス

早期からアミロイド β 蓄積
未病期～超早期を再現

AB蓄積に伴う神経炎症
AB/ミクログリア/アストロサイト

加齢 → シナプス機能障害 → 加齢 → 記憶・学習能低下

パーキンソン病

- ・体の動きが悪くなる神経難病。日本に20万人以上
- ・全身で「**アルファ(α)シヌクレイン**」タンパク質が蓄積

ヒトと同様に α シヌクレイン病変をきたすマウス

正常マウス

モデルマウス

患者さんと同じ部位に α シヌクレインが溜まる
未病期～超早期を再現

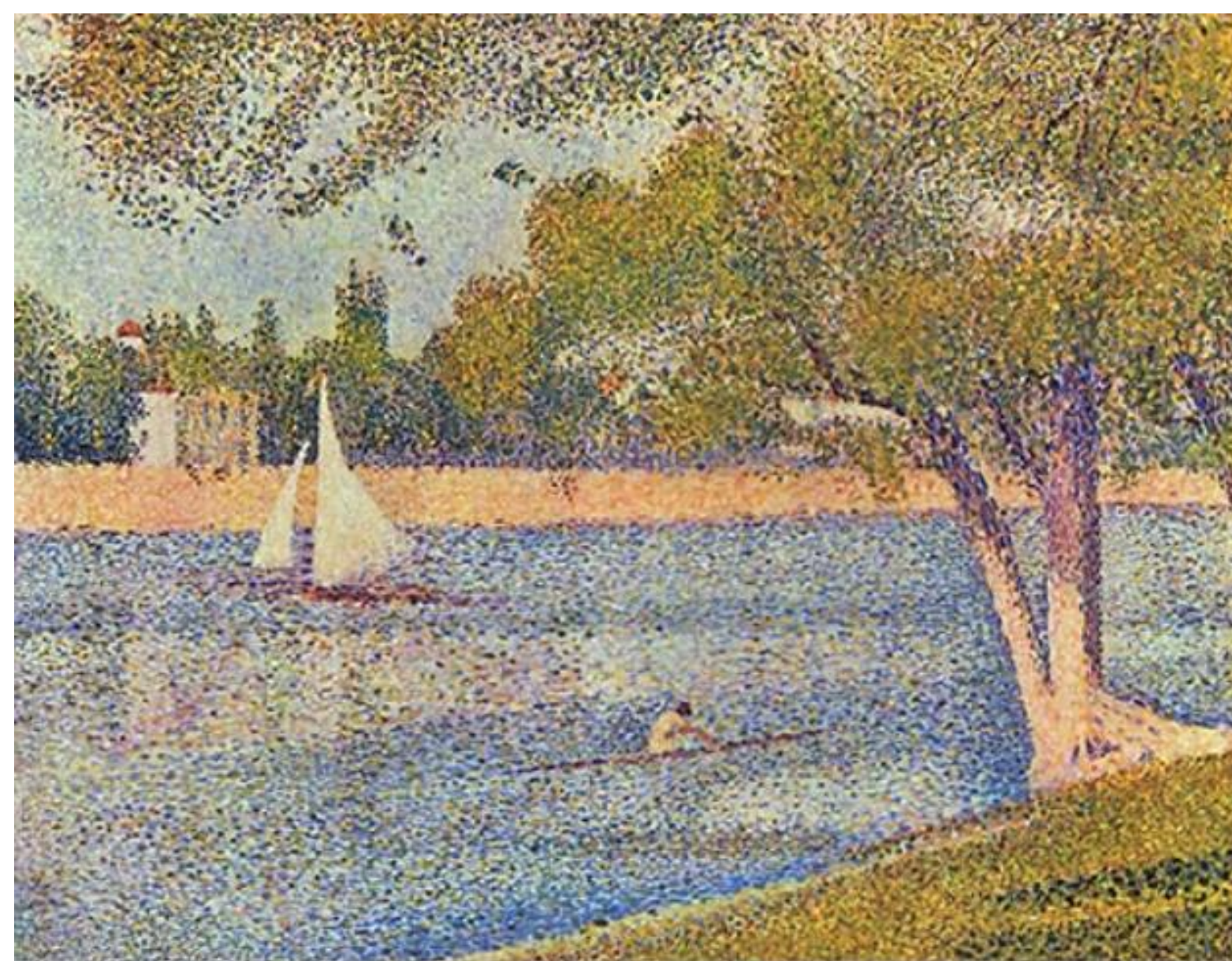
嗅覚低下
好きなにおい、水

加齢で悪化 → 睡眠行動異常 → 便秘

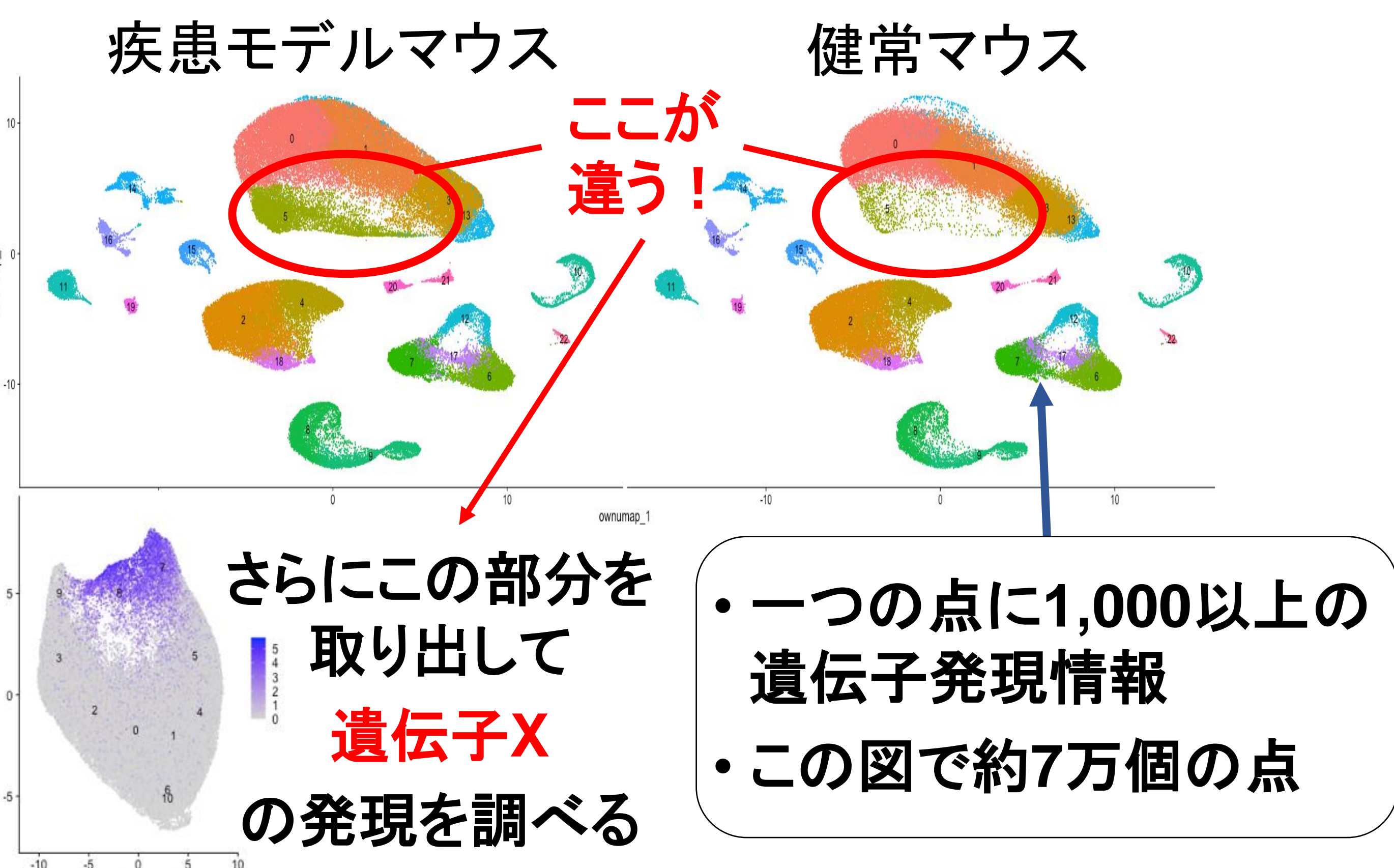
脳・臓器連関を中心にした**未病**状態と発症予見へのアプローチ

各臓器の細胞を一つ一つ単離して遺伝子を解析 — 未病期から発症に至る変化を追う！ —

19世紀フランスの画家
ジョルジュ・スーラの点描画



スーラ解析(細胞と遺伝子の点描画)



数万の細胞の、
数千の遺伝子発現を
一度に見る
= **数学・統計の力が必要**

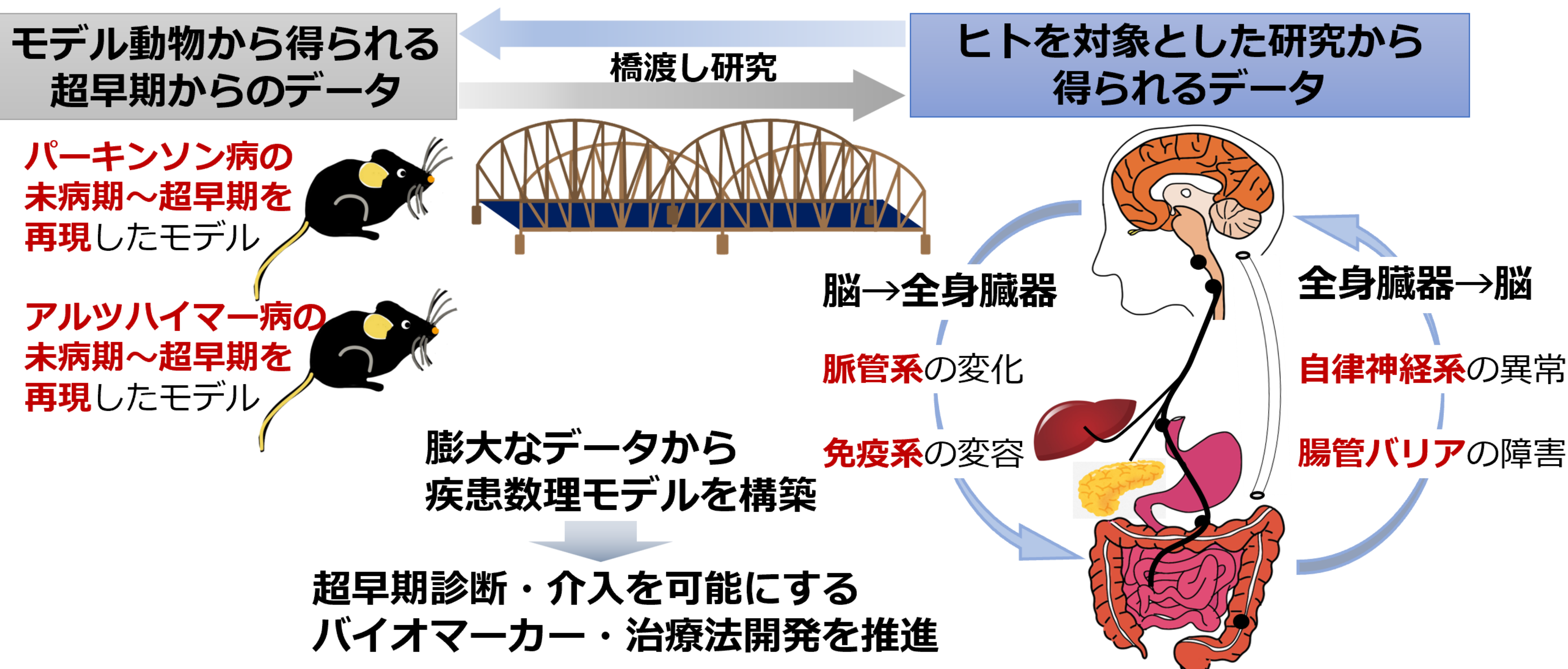
数理的解析を駆使し、

- 臓器間ネットワークの初期変化を解明

↓

- 負担の小さな検査での検出を目指す

動物モデルから得たデータをどう活用するか？ — 動物モデルとヒトでの「橋渡し研究」—

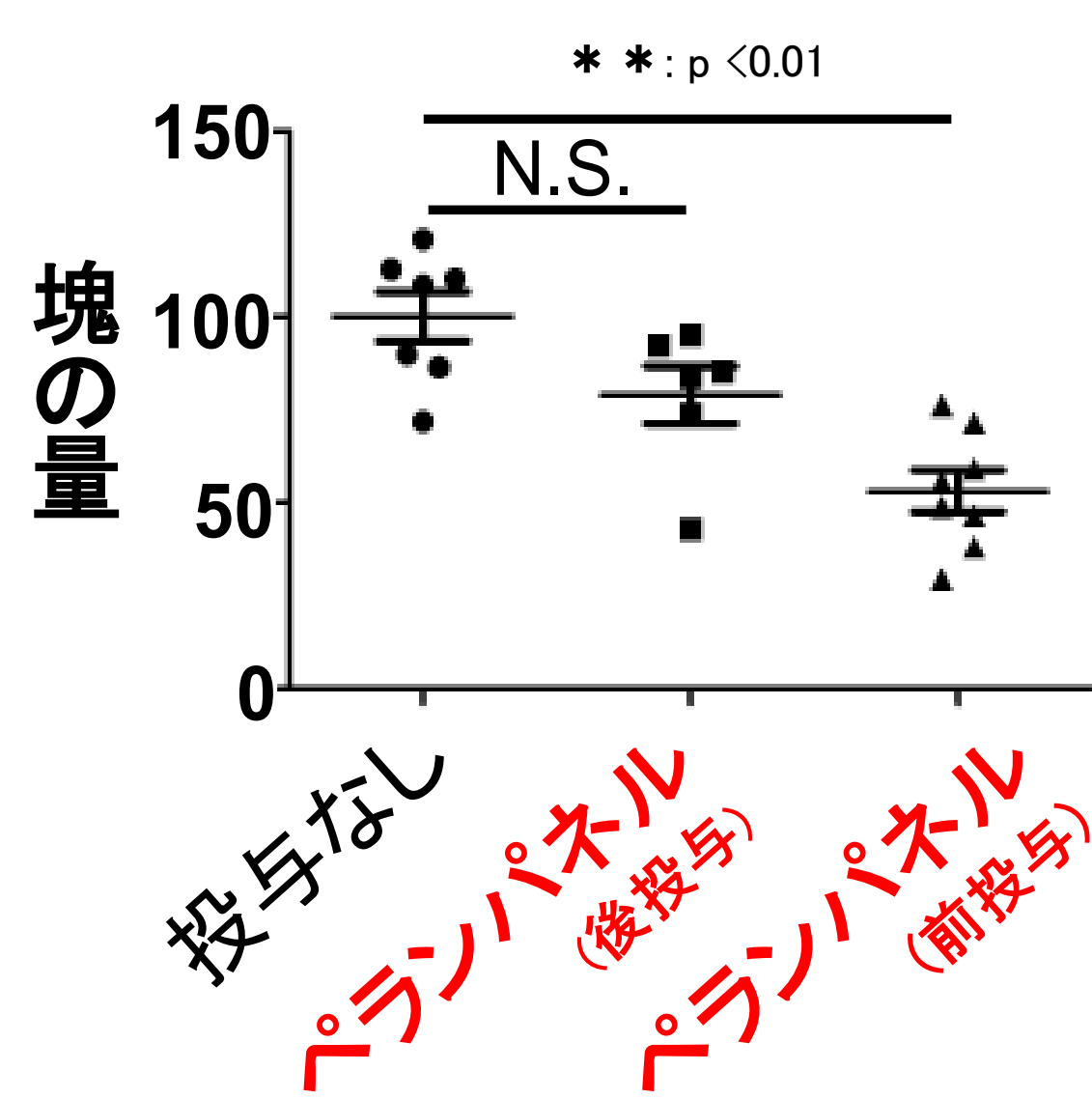
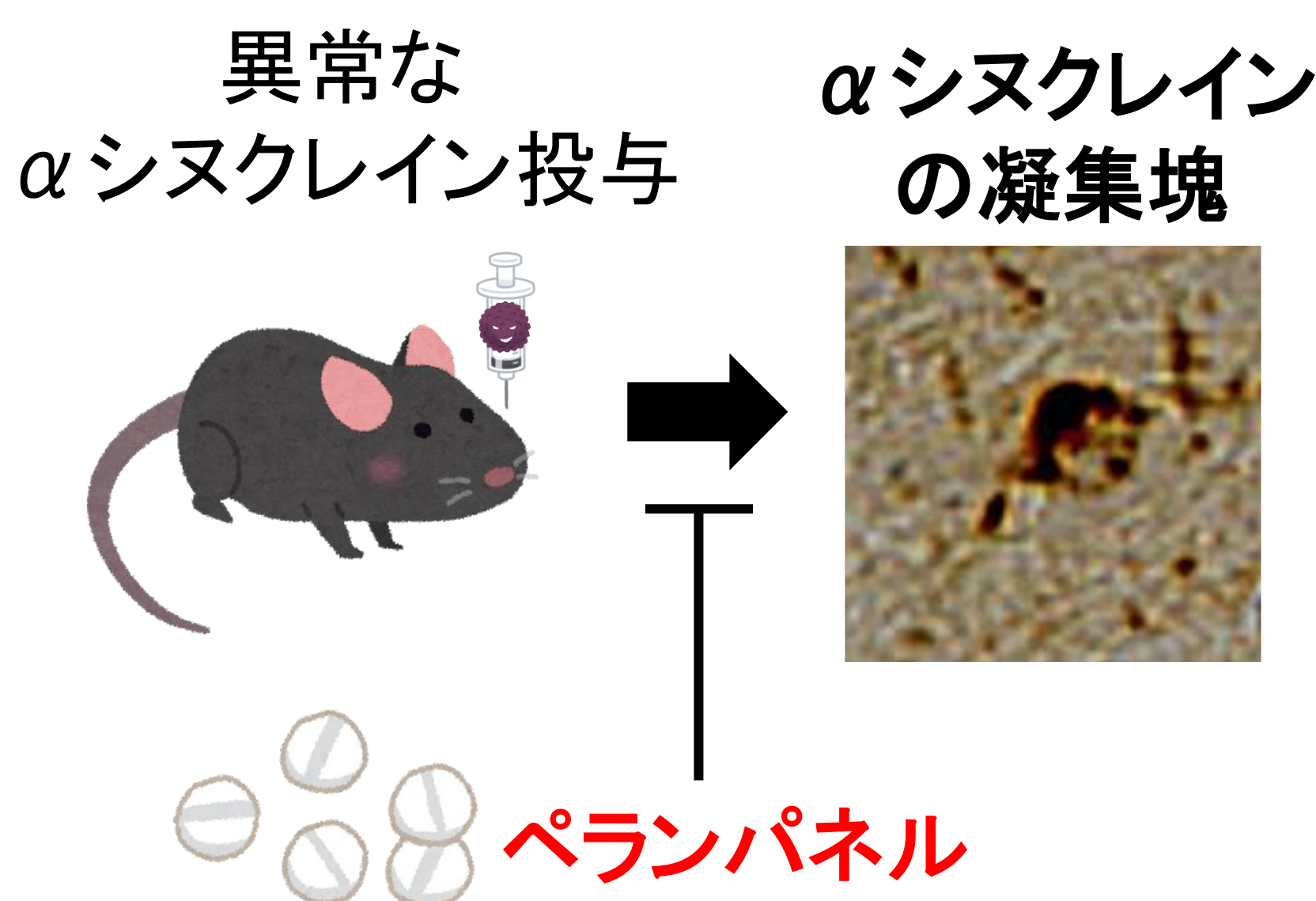


ヒトに関する集団研究との連携

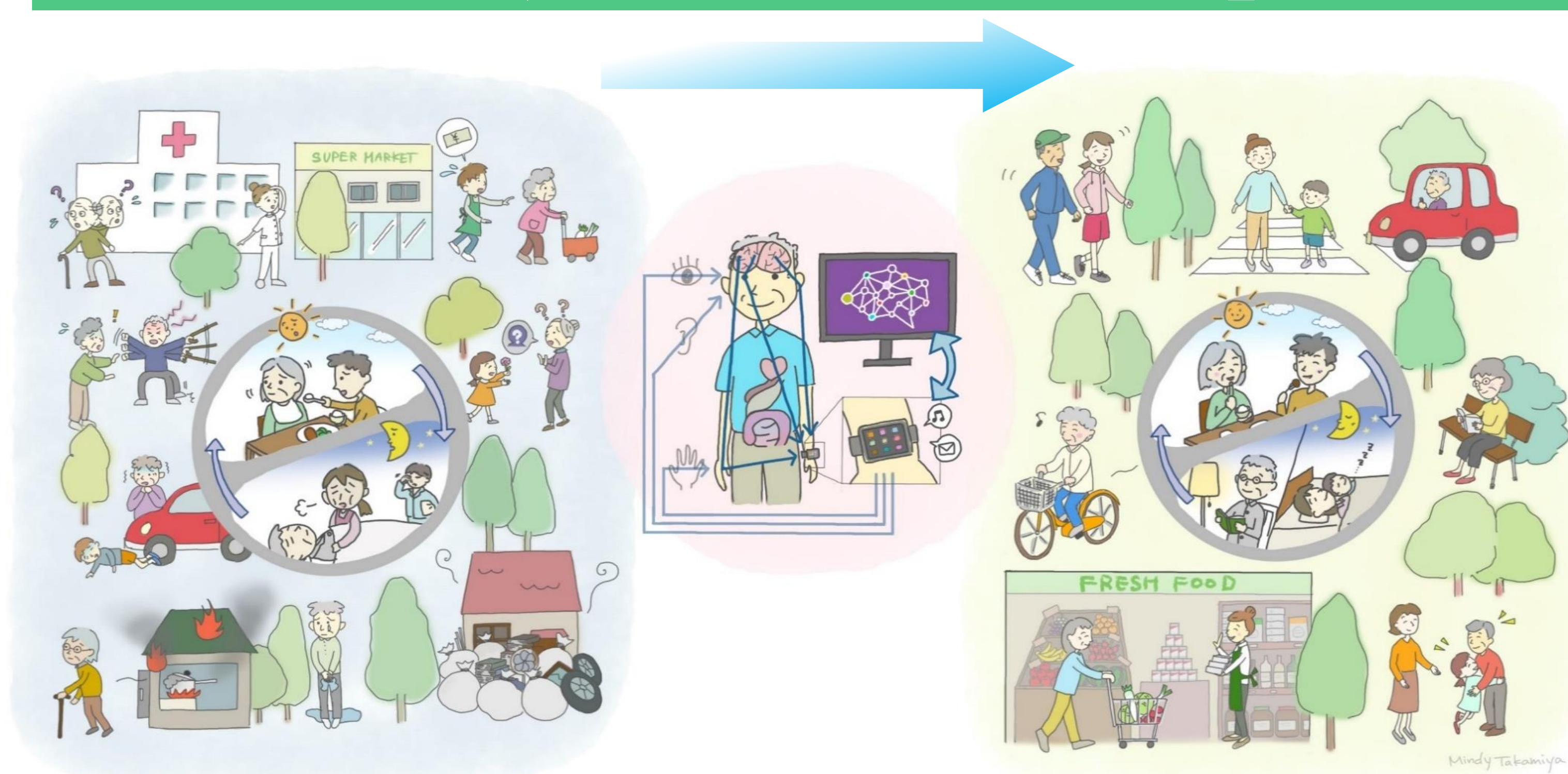
- ヒトの認知症「未病」集団研究: PET検査, MRI画像, 血液検体など
- 1万人を対象にした集団研究(長浜市) 健康情報, 血液, 尿, ゲノム, 生活習慣
- パーキンソン病に関する集団研究
- 1100万人強の英国バイオバンクも活用

発症や進行を遅らせる治療の開発(当科での成果の一例)、そして...

異常な α シヌクレインを投与して作る
パーキンソン病モデルマウスの α シヌクレインの量を
抗てんかん薬**ペランパネル**が減らす可能性を報告



目指すは、「認知症にならない」未来



動物実験の「3R」

Replacement (代替)	Reduction (削減)	Refinement (改善)
---------------------	-------------------	--------------------

動物実験について

我々は京都大学動物実験教育訓練を受け、動物実験委員会の承認を受けた実験計画でのみ、左記の3Rを考えながら実験動物を扱っています。

Grant/Research funding from:

Brain/MINDS from MEXT and AMED (15dm0207020, 15dm0207024 and 19dm0207070)

AMED (19ek0109310h0002)

JST (Moonshot R&D, JPMJMS2024)

