

令和3年4月28日

各報道機関文教担当記者 殿

脳の炎症を抑える分子を発見！

金沢大学医薬保健研究域医学系の Roboon Jureepon 博士研究員，服部剛志准教授，堀修教授らの共同研究グループは、脳のグリア細胞の活性化を抑制することにより、神経炎症を抑える働きをする化合物を発見しました。

神経炎症は脳と脊髄において病原体の侵入や神経の損傷に応答して一時的に起こり、病原体や傷ついた細胞を取り除きます。しかし、慢性的に神経炎症が続くと神経細胞を傷害し、アルツハイマー病のような神経変性疾患の進行に関与することが分かっています。したがって、神経炎症を抑制する分子を見つけることが、神経変性疾患などの予防や治療法の開発へつながると考えられています。

本研究グループは、脳においてニコチンアミドジヌクレオチド (NAD⁺) を増やす作用を持つ化合物が、神経炎症を抑制し、それによる神経の障害も軽減することを発見しました。

これらの知見は将来、神経炎症が関与する病気であるアルツハイマー病などの神経変性疾患、老化、うつ病などの予防・治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、2021年4月19日に米国科学誌『*Journal of Neurochemistry*』に Accepted Article として掲載されました。

【研究の背景】

神経炎症は中枢神経（脳と脊髄）における免疫応答であり、ミクログリアとアストロサイトによって引き起こされます。神経炎症は通常、病原体の侵入や中枢神経の損傷に応答して一時的に起こりますが、慢性的に神経炎症が続くとアルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患の進行に関与することが分かっています。これは、慢性の神経炎症においてミクログリアやアストロサイトが活性化すると、サイトカインや活性酸素を産生し、神経細胞を傷害するためと考えられています。したがって、これらの細胞の活性化を抑制する分子を見つけることが、これらの神経変性疾患の予防や治療法の開発へつながると考えられています。

【研究成果の概要】

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) は、細胞におけるエネルギー産生に働く分子です。NAD⁺は加齢とともに低下し、加齢に関連する疾患の発症に重要な役割を担っていると考えられています。動物モデルにおいては、NAD⁺は老化を遅らせ、筋肉機能を回復させ、アルツハイマー病の病態を改善することが知られています。しかしながら、NAD⁺が神経炎症に対してどのような効果をもつかは今まで不明でありました。

NAD⁺の神経炎症への効果を検証するために、体内でNAD⁺を増加させる効果を持つ化合物（ニコチンアミドリボシド(NR)及びアピゲニン）をあらかじめ投与したマウスに、薬剤で神経炎症を起こしました(図 1)。これらの化合物の投与により、脳内のNAD⁺の量が増加し、ミクログリアとアストロサイトの活性化が減少していました。その結果、神経炎症とそれによる神経の障害も軽減していました(図 2)。

以上のことより、NR とアピゲニンは脳内のNAD⁺の量を増やし、ミクログリアとアストロサイトの活性化を抑制する事により、神経炎症を軽減する効果をもつことがわかりました。

【今後の展開】

神経炎症は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患だけでなく、脳の老化やうつ病の病態にも関与すると言われていています。今後、NR やアピゲニンの上記疾患への効果を検証することで、新たな予防法や治療法の開発につながることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、金沢大学先魁プロジェクト 2018、金沢大学超然プロジェクトなどの支援を受けて実施されました。

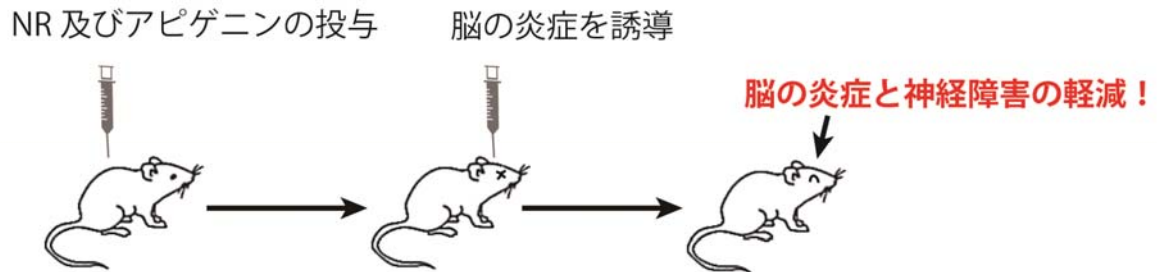


図1 あらかじめNR及びアピゲニンを、1回/日×1週間連続投与したマウスでは神経炎症とそれによる神経の障害が軽減する。

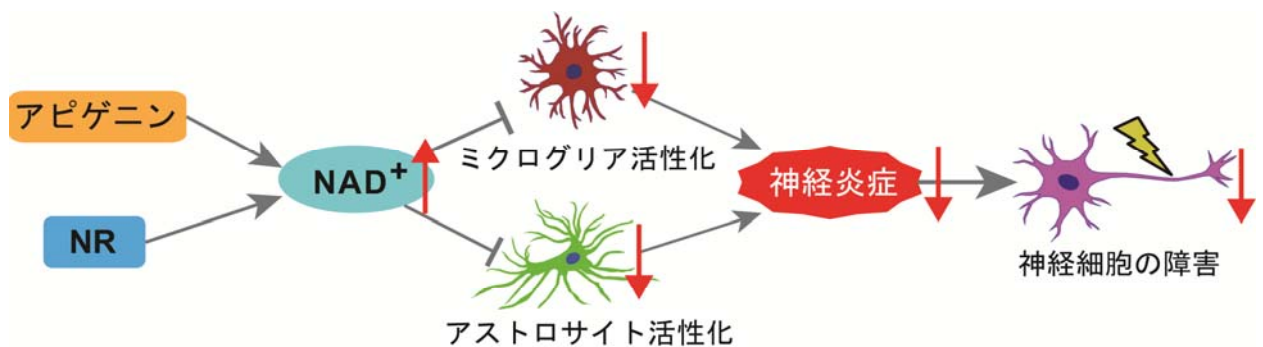


図2 NRやアピゲニンを投与すると脳内の NAD^+ の量が増加し、ミクログリアとアストロサイトの活性化を抑制する。その結果、神経炎症が軽減し、神経細胞の障害も軽減される。

【掲載論文】

雑誌名：Journal of Neurochemistry

論文名：Inhibition of CD38 and supplementation of nicotinamide riboside ameliorate lipopolysaccharide-induced microglial and astrocytic neuroinflammation by increasing NAD^+
 (CD38の阻害及びニコチンアミドリボシドは、 NAD^+ を増加することにより、ミクログリアとアストロサイトにおけるリポポリサッカライド誘導性の神経炎症を抑制する。)

著者名：

Jureepon Roboon¹, Tsuyoshi Hattori¹, Hiroshi Ishii¹, Mika Takarada-Iemata¹, Dinh Thi Nguyen¹, Collin D. Heer², Denis O'Meally³, Charles Brenner³, Yasuhiko Yamamoto¹, Hiroshi Okamoto^{1,4}, Haruhiro Higashida⁵, Osamu Hori¹

(Jureepon Roboon, 服部 剛志, 石井 宏史, 寶田 美佳, Dinh Thi Nguyen, Collin D. Heer, Denis O'Meally, Charles Brenner, 山本 靖彦, 岡本 宏, 東田 陽博, 堀 修)

1. 金沢大学 医薬保健研究域 医学系
2. アイオワ大学 医学部
3. シティオブホープ国立医療研究所
4. 東北大学 医学系研究科
5. 金沢大学 子どものこころの発達研究センター

掲載日時：2021年4月19日にオンライン版に掲載

DOI：10.1111/jnc.15367

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学 准教授
服部 剛志 (はっとり つよし)
TEL：076-265-2162
E-mail：thattori@staff.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学 教授
堀 修 (ほり おさむ)
TEL: 076-265-2163
E-mail: osamuh3@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係
堺 淳 (さかい あつし)
TEL：076-265-2109
E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp