



TITLE:

認知症 --未病で見つけ未病で防ぐ--

AUTHOR(S):

高橋, 良輔; 眞木, 崇州; 山門, 穂高; 石本, 智之; 田口, 智之; 大平, 純一郎; 平藤, 哲也; 柳田, 成史; 菊谷, 明宏; 中村, 大和

---

CITATION:

高橋, 良輔 ...[et al]. 認知症 --未病で見つけ未病で防ぐ--. 京都大学アカデミックデイ2023: 研究者と立ち話 (ポスター/展示) 2023: 20.

ISSUE DATE:

2023-09-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/285946>

RIGHT:



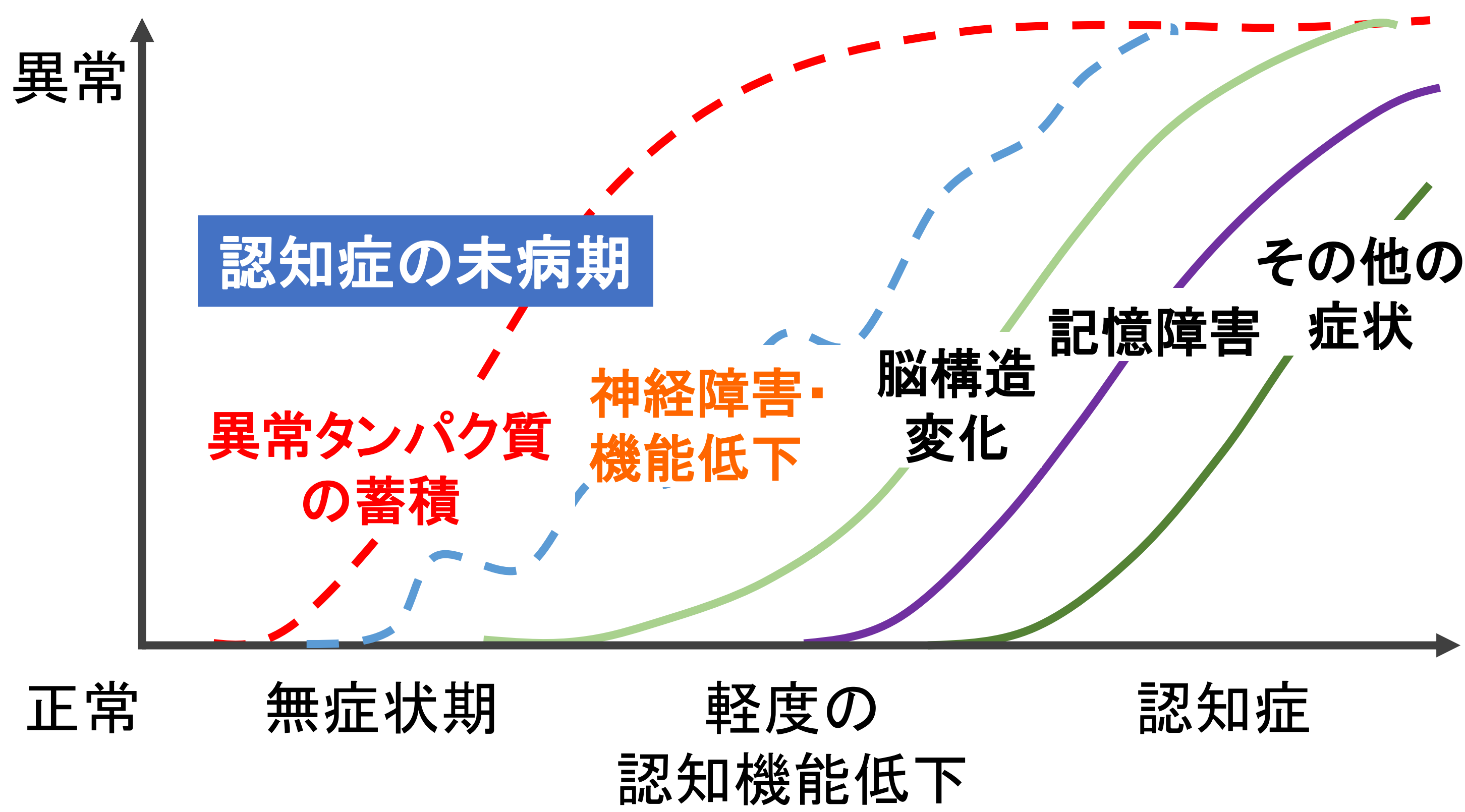
# 認知症—未病で見つけ未病で防ぐ—

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

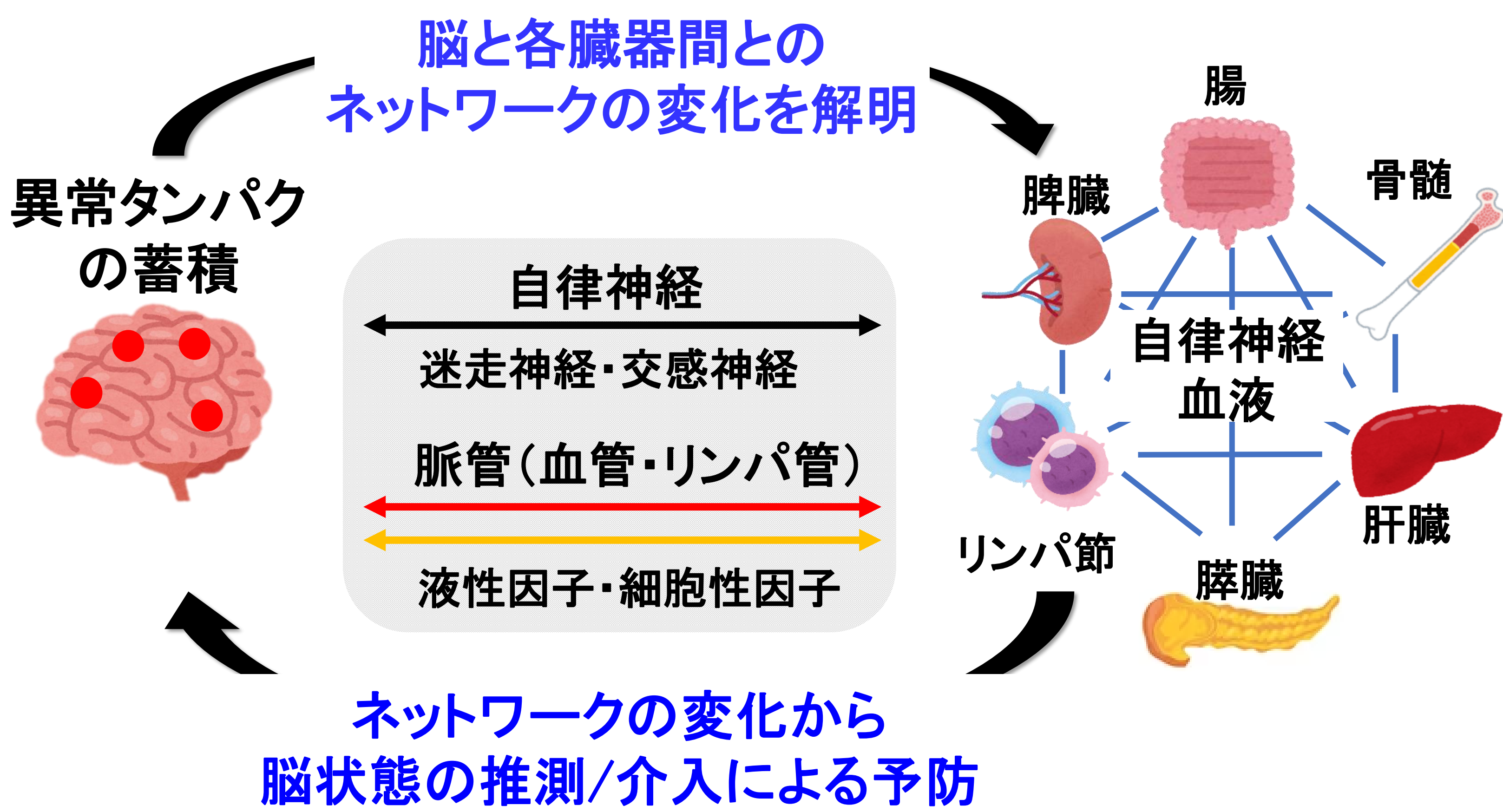
**感覚器**  
嗅覚低下や難聴

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( $\beta$ )**」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 $\beta$ 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( $\alpha$ )シヌクレイン**」タンパク質が蓄積

ヒトと同様に $\alpha$ 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 $\alpha$ 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

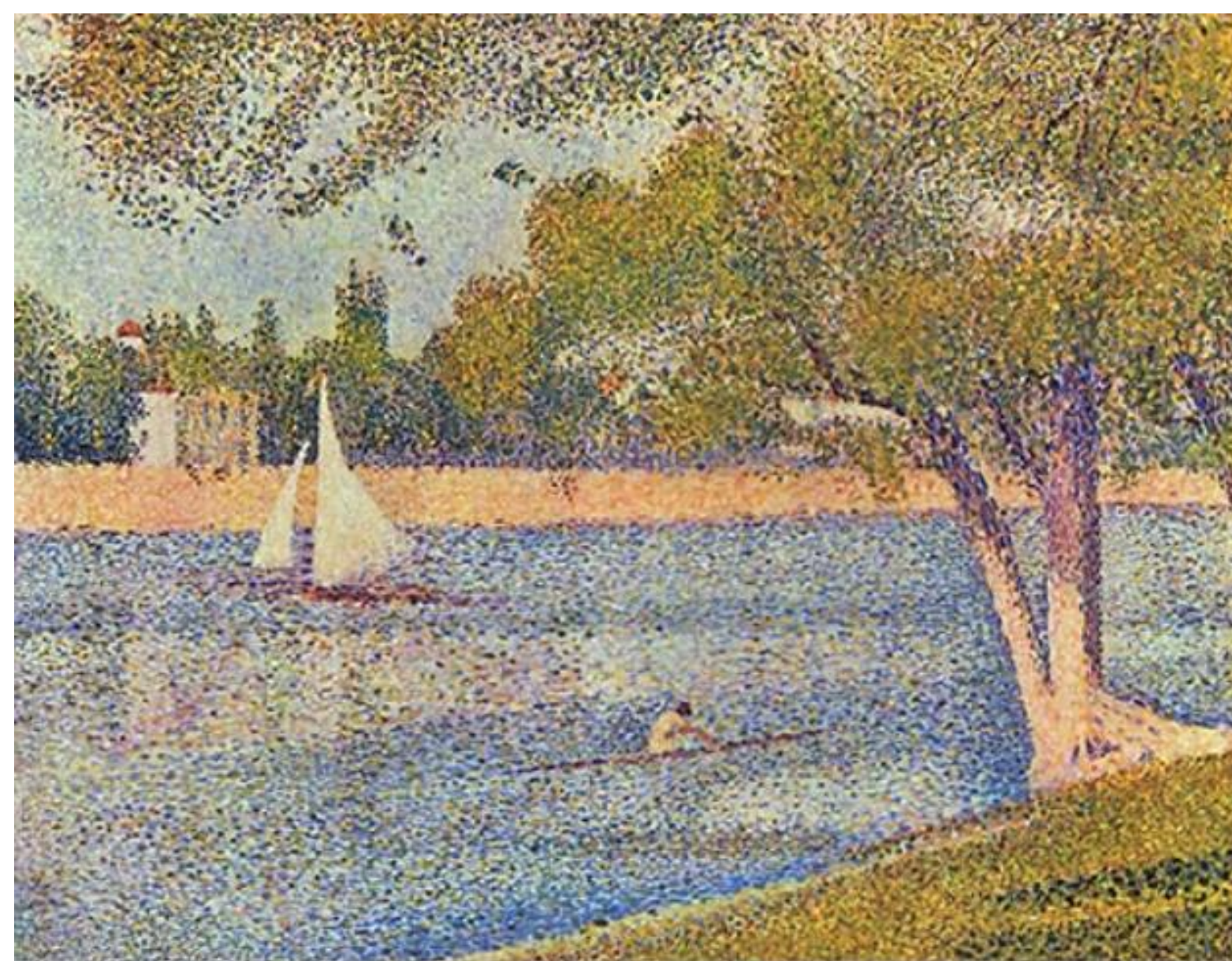
加齢で悪化 → 睡眠行動異常 → 便秘



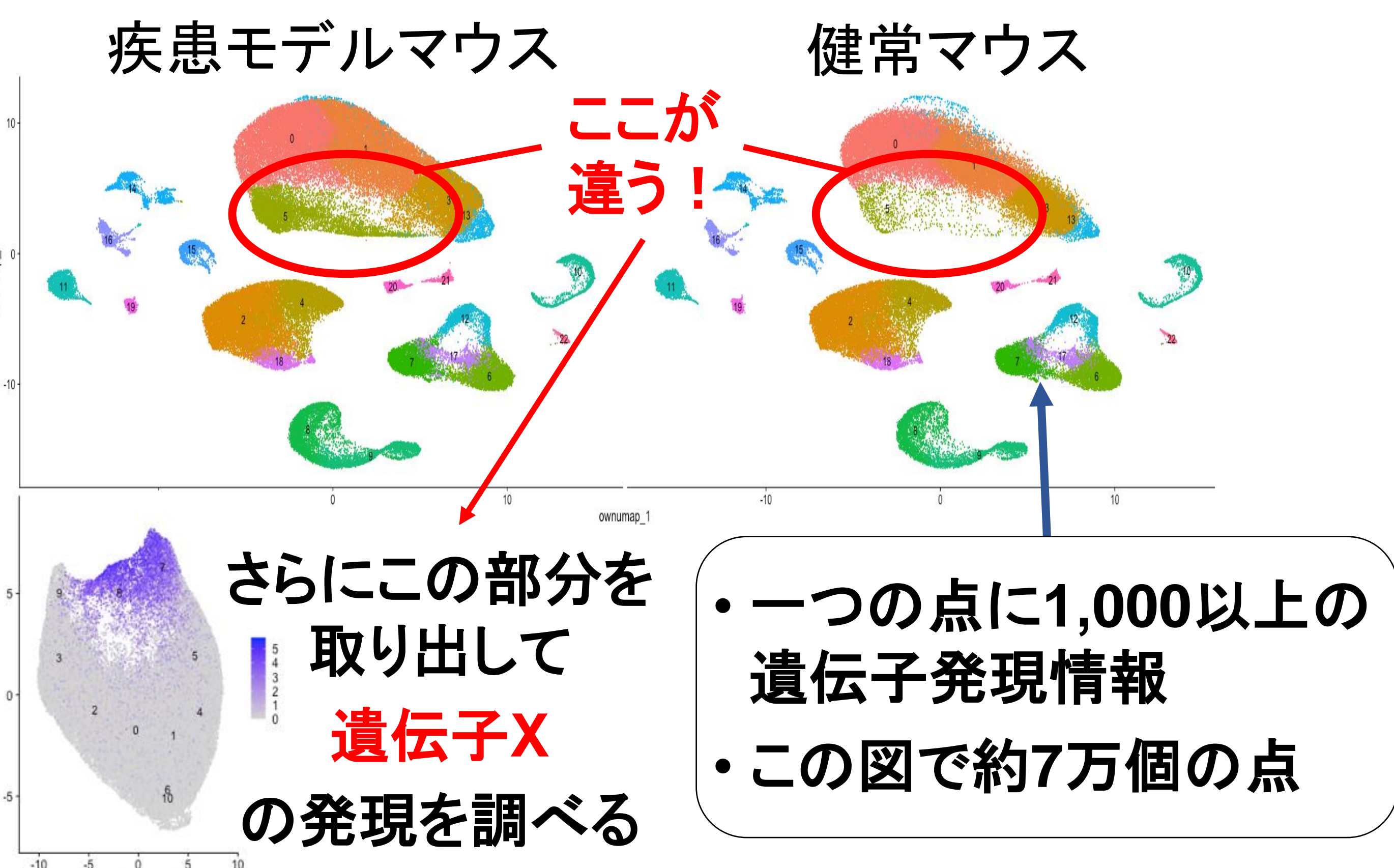
# 脳・臓器連関を中心にした**未病**状態と発症予見へのアプローチ

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**

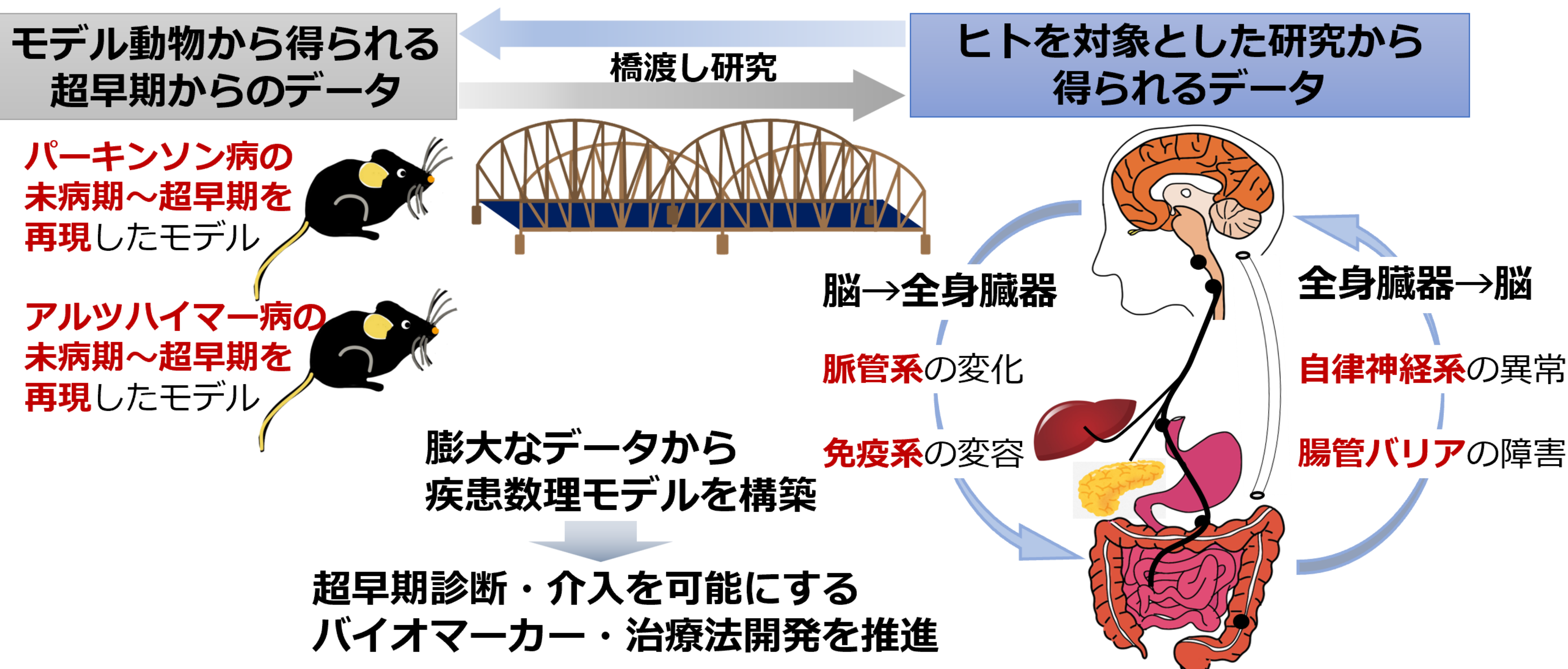
数理的解析を駆使し、

- 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」—

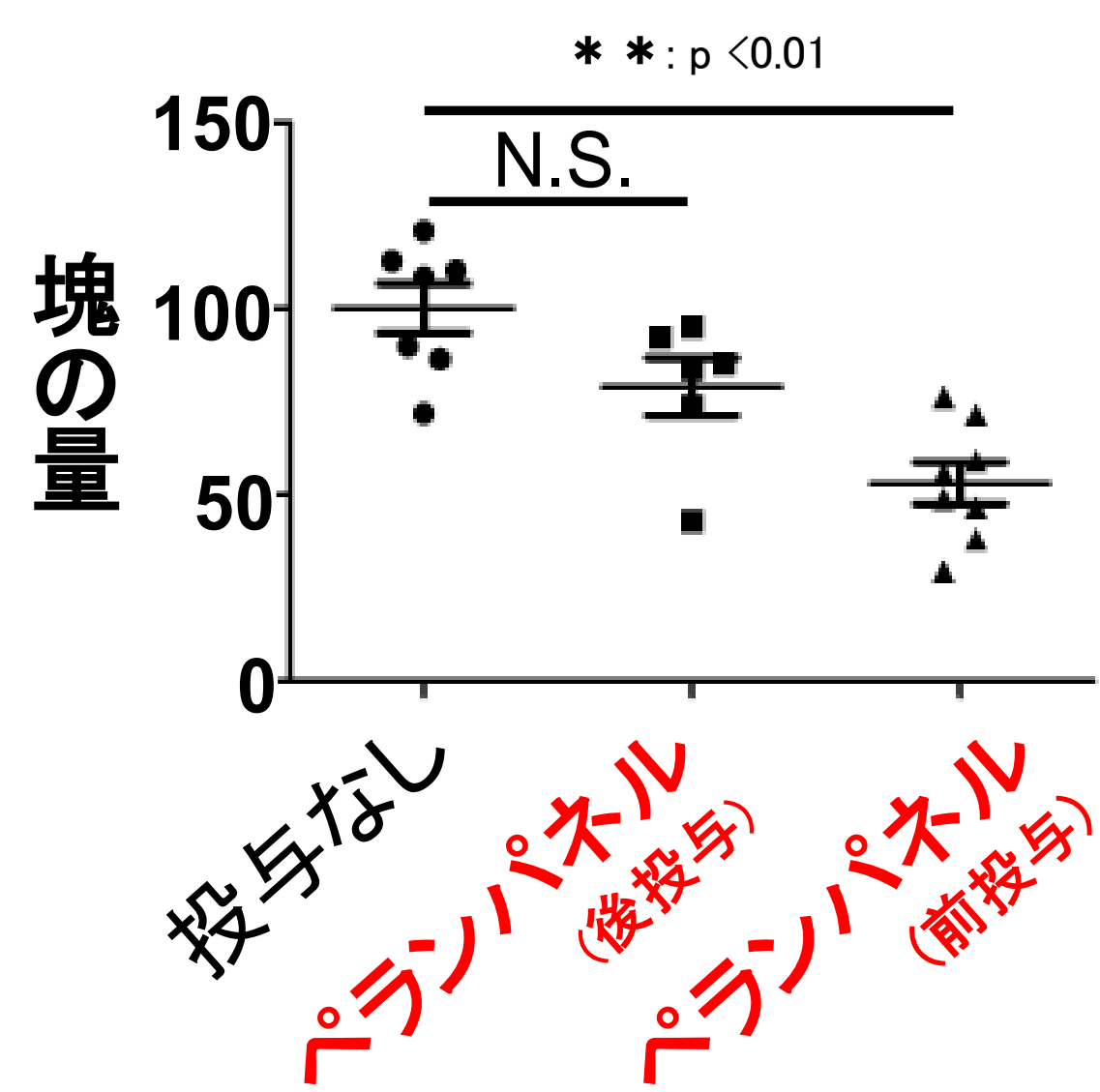
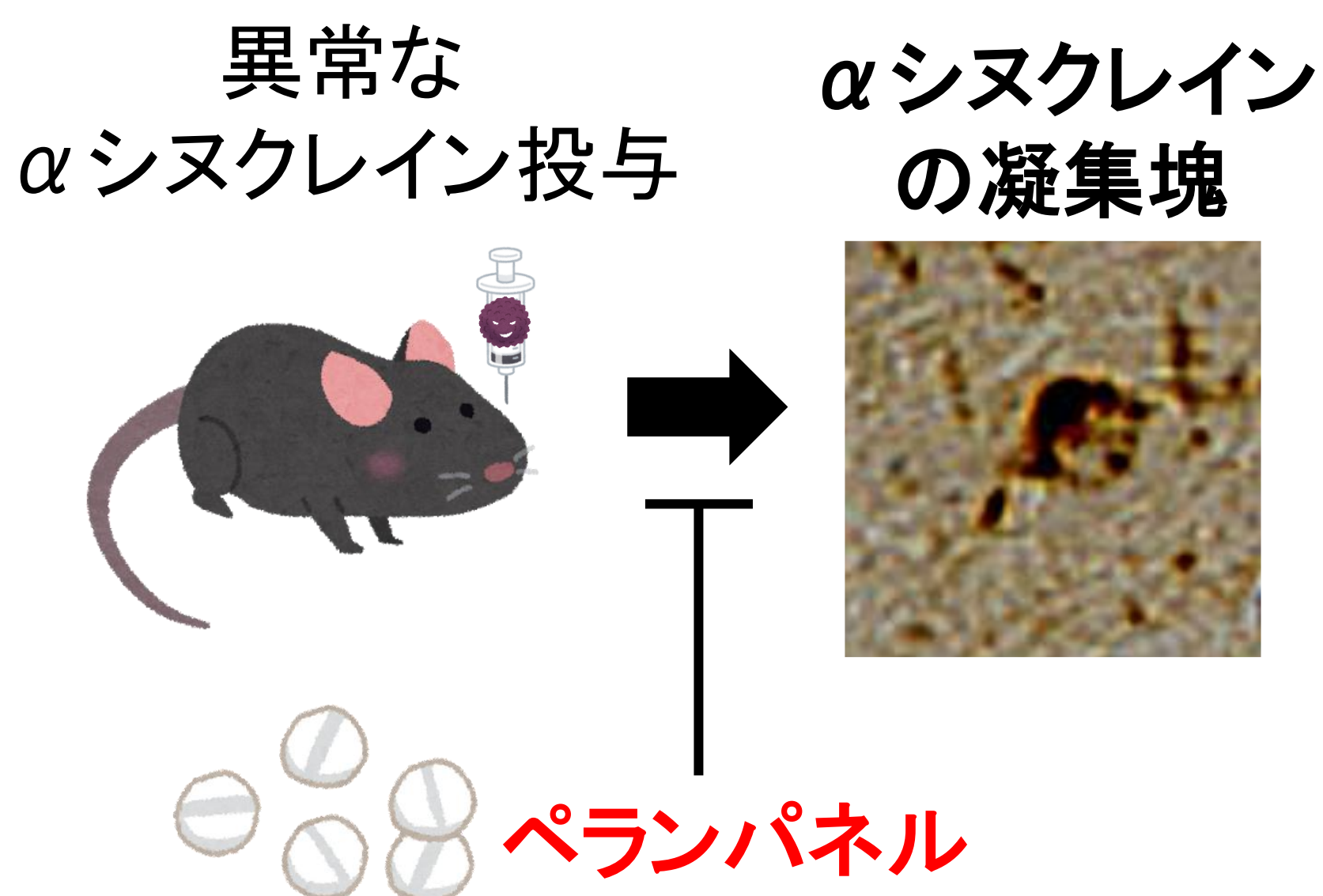


### ヒトに関する集団研究との連携

- 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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)

