

認知症の体液及び画像バイオマーカーに関する研究

認知症に対する疾患特異的介入が開発されるにつれて、その基礎となる病態と認知症のサブタイプを同定することがますます重要になっている。血管性認知症はアルツハイマー病に次いで認知症の2番目に多い原因であるが、血管性認知症の正確な診断のための分子バイオマーカーの同定はアルツハイマー病と比較して遅れている。そこで、米国やスウェーデンなどの世界中の研究者と協力して、血管性認知症の体液バイオマーカーに関する最新の知見をまとめ、包括的な総説を *Nature Reviews Neurology* に発表した (Hosoki S, et al. *Nat Rev Neurol.* 2023)。同総説では、アテローム性動脈硬化症、虚血性障害、出血性障害、低灌流、内皮機能障害、血液脳関門の破綻、炎症、酸化ストレス、低酸素症、神経細胞およびグリア変性など、脳血管障害につながる基礎的な病態生理学的過程を考慮しながら、血管性認知症における大血管および小血管病の役割を検討した。加えてこれらのプロセスにおける重要な分子について、タンパク質やペプチド、代謝産物、脂質、循環 RNA を含めて考察し、それらの単独のあるいは組み合わせでの分子バイオマーカーとしての可能性を検討した。また、これらのバイオマーカーの可能性を臨床応用につなげるための課題についても議論した。

画像バイオマーカーの研究としては、大規模なコホート研究である UK-biobank の画像データを解析し、全及び局所脳血流の、脳萎縮、白質病変や認知機能に対する影響を明らかにする研究を行った。全及び局所脳血流はいずれも、白質病変の体積と関連し、一部の局所血流は認知機能と関連していた。現在、統計の専門家と相談し、解析をすすめている。

脳出血と Cnm 陽性齧蝕原性細菌保有との研究

脳出血やその前駆段階である脳微小出血の多くは高血圧などの生活習慣病による細動脈硬化（脳小血管病）を経て引き起こされると考えられてきた。しかしながら、高血圧の病歴の長い脳出血患者が必ずしも脳微小出血を呈するわけではない。さらに、脳微小出血と並ぶ脳小血管病の病変である虚血性大脳白質病変においては、その2%程度しか生活習慣病によって説明されない。すなわち、脳出血の病態には未知の因子の関与が大きく、その診断・治療法の開発にもパラダイムシフトが必要であることが広く知られるようになった。しかし、脳出血にはそもそも特異的な分子標的が知られておらず、治療を見据えた研究開発がこれまで困難であった。我々は、脳微小出血が、コラーゲン結合蛋白（Cnm タンパク）を菌体表層に発現する齧蝕原性細菌（以下、Cnm 陽性齧蝕原性細菌）の口腔内常在化により増加することを見出した。齧蝕原性細菌の10-20%を占める Cnm 陽性齧蝕原性細菌は脳血管壁に直達し付着侵入することで脳出血を増悪させ、脳微小出血の出現率を、循環器疾患の様々なリスク因子で補正しても、4.7倍に高めることがわかった。以上、Cnm タンパクは将来の脳出血・認知症の治療法開発における有力な分子標的となり得ることから、これまでの知見をまとめ、その内容を日本脳ドック学会報に報告した（細木聡, 日本脳ドック学会報, 2023）。一方、東アジアにおいて脳卒中に占める脳出血の割合は欧米の2~3倍と言われているが、それはこの口脳連関を背景とした口腔内細菌が寄与しているのではないかと考えられた。多様な人種・民族で構成されるオーストラリアは人種のるつぼであり、アジア人と欧米人の脳出血の発症頻度や脳小血管病の違いを比較検討することで、Cnm に関する知見を深めることができると考え、将来の脳卒中・認知症の減少に繋がると着想した。現在、ニューサウスウェールズ大学のマイクロバイオームの専門家である Emad El-Omar 教授と議論を行っていて、日本帰国後も研究を続ける。

【研究成果】

Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, Poljak A, Mather KA, Catts VS, Rust R, Sagare A, Kovacic JC, Brodtmann A, Wallin A, Zlokovic BV, Ihara M, Sachdev PS. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia. *Nature Reviews Neurology*. 2023 Dec;19(12):737-753.

細木 聡. 齧歯と脳小血管病・脳出血との関連. 日本脳ドック学会報. 2023. 15. 21-27