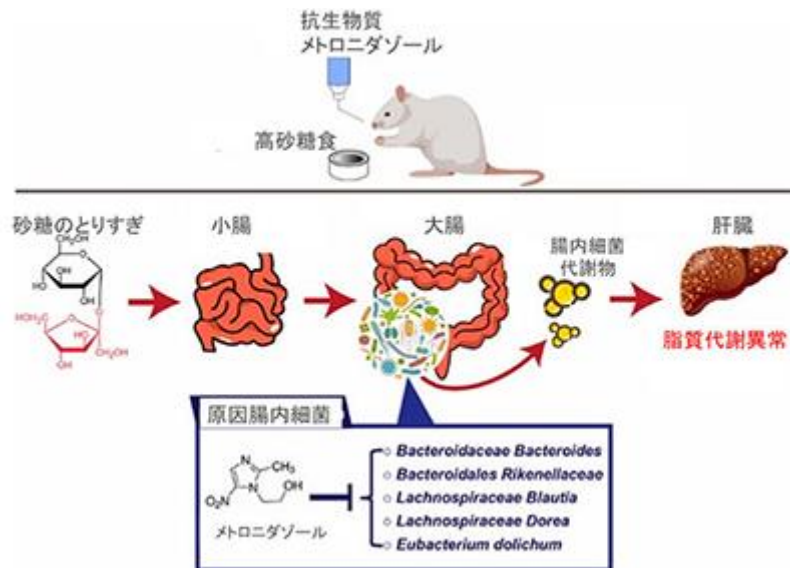


砂糖過剰摂取の脂質異常、原因腸内細菌特定でメタボ予防に期待一名大 どの腸内細菌がどのような機序で肝臓の脂質代謝を異常にする？

名古屋大学は 3 月 31 日、砂糖の摂り過ぎによって起こるメタボリックシンドロームへつながる脂質代謝異常（脂肪肝、高中性脂肪血症）の原因となっている腸内細菌を 5 つ見つけたと発表した。この研究は、同大学院生命農学研究科の小田裕昭准教授らを中心とする研究グループによるもの。研究成果は、「Food Bioscience」に掲載されている。



メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を基盤とする生活習慣病の前段階の未病状態であり、生活習慣の改善により元に戻ることが可能であると考えられている。これまでメタボリックシンドロームの原因は、エネルギーの過剰摂取や動物性脂肪（飽和脂肪酸）の取り過ぎが主な要因であると考えられてきた。しかし近年、砂糖や異性化糖などフルクトースを含む糖の取り過ぎが主

要な原因の一つであることがわかった。そのため WHO は 1 日の砂糖の摂取を摂取エネルギーの 5% 未満に抑えるように勧告を出した。これは、小さじ 6 杯分の砂糖に相当するわずかな量である。そして、WHO は砂糖税の導入を各国に呼びかけた。一方、砂糖・フルクトースがなぜ脂質代謝異常を引き起こし、メタボリックシンドロームにつながるかについて、従来の考え（旧メカニズム）が間違っていることが明らかになった。これまで、肝臓にフルクトースが大量に流れ込むことが原因と考えられていたが、同研究グループを含む世界の複数のグループが、小腸がフルクトース代謝の中心臓器であり、あふれたフルクトースが大腸の腸内細菌を変化させて肝臓の脂質代謝異常を起こすことを示した（新メカニズム）。しかし、どの腸内細菌が変化して、どのような機序で肝臓の脂質代謝を異常にするかは明らかでなかった。腸内細菌を特定することは、脂質代謝異常を予防する方法につながるため、重要なステップとなる。

代謝異常に関与の原因腸内細菌を 5 つ特定、ラット実験で

そこで今回の研究では、原因となる腸内細菌を特定するためにラットに炭水化物としてスターチを与えたグループと砂糖を与えたグループを設け、大腸の腸内細菌叢を調べた。その結果、食べ過ぎた砂糖は大腸の腸内細菌叢を変化させることが明らかとなった。これらのラットに、4 種類の抗生物質の混合物を与えると、腸内細菌叢が変化し脂質代謝異常が抑えられた。次にそれぞれの抗生物質を単独で与えたところ、抗生物質のメトロニダゾールを与えたときに脂質代謝異常が抑えられた。さらにメトロニダゾールと作用が類似する抗生物質オルニダゾール、チニダゾールを与えて比較したところ、メトロニダゾールだけに効果が見られた。これらの実験から変動する腸内細菌を絞り込んだことで、代謝異常に関与する原因腸内細菌が 5 つ特定された（Lachnospiraceae Blautia, Lachnospiraceae Dorea, Eubacterium dolichum, Bacteroidaceae Bacteroides, Bacteroidales

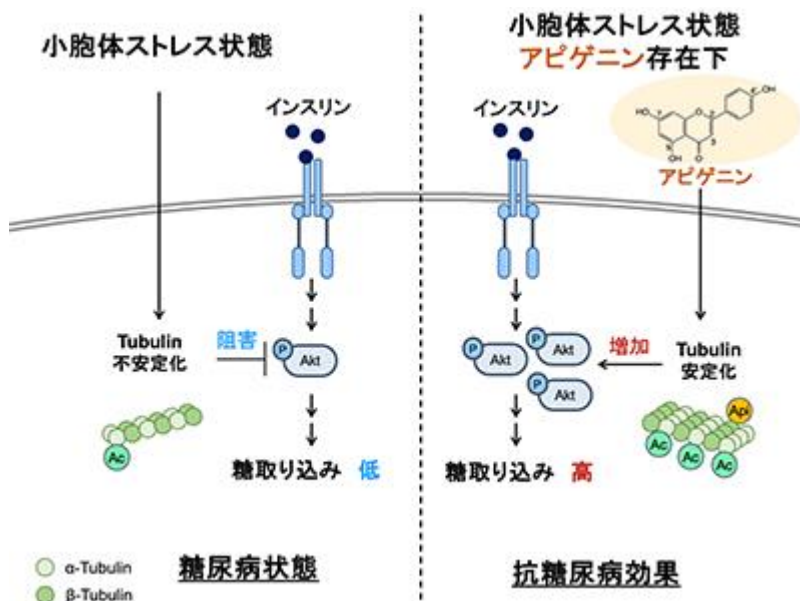
Rikenellaceae)。これらの腸内細菌を標的にすることで、砂糖の摂り過ぎによる脂質代謝異常やメタボリックシンドロームを予防できる可能性がある。

食品などで腸内環境を整え、メタボ予防に期待

砂糖や異性化糖などのフルクトースを含む糖の摂り過ぎが脂質代謝異常ならびにメタボリックシンドロームを起こすメカニズムはよくわかっていなかったが、今回、研究グループは、その作用が腸内細菌叢を解する作用であることを明らかにして、その原因腸内細菌を 5 つ特定した。砂糖の取り過ぎによる脂質代謝異常から導かれるメタボリックシンドロームの予防は、砂糖の摂取を抑える以外になかった。「5 つの特定された腸内細菌を標的とする食品などにより腸内環境を整えることは、砂糖の取り過ぎによる脂質代謝異常やメタボリックシンドロームの予防につながると考えられる」と、研究グループは述べている。(QLifePro 編集部)

糖尿病抑制の可能性がある食品成分を発見、タマネギ含有のアピゲニンを広島大ほか 449 の食品由来因子から、インスリン抵抗性に関わる小胞体ストレス軽減因子を探索

広島大学は 3 月 21 日、 β チューブリンに結合して糖尿病抑制効果を示す食品成分（アピゲニン）を見出したと発表した。この研究は、同大学院医系科学研究科の小澤孝一郎教授および山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部の細井徹教授らの共同研究グループによるもの。研究成果は、「FASEB J」に掲載されている。



糖尿病は、血糖値を下げる働きを有するホルモン・インスリンの分泌・作用不足により血糖値が異常に高くなる慢性代謝性疾患。世界的な健康上の懸念となっている。全身の血管や神経にダメージを与え、心臓病や腎臓病、失明のリスクが高まる病気で、日本の患者数は 579 万人とされている。インスリンは膵臓の β 細胞から分泌される。インスリンが細胞膜上のインスリン受容体に結合すると、PI3K/Akt シグナル伝達経路という、外部からの信号を細胞に伝える身体の仕組みが活性化され、細胞内へのグルコースの取り込みが促進されることで、血糖値を下げる。しかし糖尿病では、インスリン抵抗性により細胞内へのグルコース取り込みが損なわれた結果、血糖値が上昇する。そこで今回の研究では「インスリン抵抗性」の一つの原因として知られている小胞体ストレスに着目。細胞に小胞体ストレスが降りかかると、小胞体内でのタンパク質の折り畳み（タ

ンパク質がその機能を発揮できる形に構造を変えること)に問題が起き、異常タンパク質が蓄積する。同研究では、食品由来の因子 449 種類から小胞体ストレス軽減因子を特定し、「[インスリン抵抗性](#)」さらには糖尿病改善効果を示す化合物を明らかにすることを目的とした。

タマネギ・オレンジ・パセリなどに含まれる「アピゲニン」、インスリン抵抗性改善効果

まず、449 種類の食品由来化合物群の中から、小胞体ストレスによる細胞死抑制効果を示す化合物を検討。その結果、アピゲニンが最も強い効果を示した。アピゲニンはタマネギ、オレンジ、パセリなどの食物に含まれており、抗酸化作用や抗炎症作用など、身体にとって良い影響をもたらすことが知られている。アピゲニンは小胞体ストレス応答の誘導 (GRP78、CHOP) を抑制し、小胞体ストレスによる細胞死を抑制した。さらにアピゲニンは、小胞体ストレスによるインスリン抵抗性改善効果を示した。

改善のメカニズムは β チューブリン重合促進、糖尿病モデルマウスでも血糖値低下作用を確認作用機構を明らかにする目的でアピゲニン結合タンパク質を検討した。アピゲニンとリンカーを介して磁気性ビーズに結合させたビーズを作成し、同ビーズに結合するタンパク質を SDS-PAGE、銀染色、nano LC-MS/MS 解析により同定した。その結果、アピゲニンは β チューブリンに結合することが明らかになった。解析でもアピゲニンは β チューブリンに結合することが確かめられた。そこで、アピゲニンによる β チューブリン重合・脱重合への影響を検討した。その結果、アピゲニンは β チューブリンの重合を促進することで小胞体ストレスによるインスリン抵抗性を改善することが示された。最後に、マウス個体レベルでのアピゲニンの効果を検討したところ、アピゲニンは糖尿病モデルマウスの血糖値低下作用を示すことが明らかになった。

β チューブリン標的の糖尿病薬開発に期待

今回、研究グループは食品成分に着目し、食品成分から小胞体ストレスを改善し糖尿病抑制効果を示す有益な化合物の特定を試みた。食品成分は、人々が日常摂取する食品由来の成分であるため、安全性が高いと期待される。また、特定した化合物であるアピゲニンは β チューブリンと結合することが明らかになった。 β チューブリンを標的とする抗糖尿病薬は知られておらず、今後はこのような知見をもとに、新しいメカニズムを有した糖尿病治療薬の開発が期待される、と研究グループは述べている。[\(QLifePro 編集部\)](#)

新型コロナ後遺症と全身性エリテマトーデスの類似性を発見ー関西医科大

今も原因不明のコロナ後遺症、治療方法は確立されていない

コロナ後遺症のインターフェロン病自己免疫疾患的な側面

相関的インターフェロンの産生



関西医科大学は 3 月 31 日、コロナ後遺症と全身性エリテマトーデスの類似性を示した研究結果を発表した。この研究は、同大大学院医学研究科イノベーション再生医学の服部文幸研究教授らの研究グループによるもの。研究成果は、「International Immunology」に掲載されている。新型コロナウイルス感染症に罹患した患者のうち約 2 割が、完治後も体のだるさや呼吸困難感、集中力の低下、脱毛、味覚嗅覚障害、痺れなどの症状により、数か月から 1 年以上の長期にわたって苦しめられている。このコロナ後遺症は、パ

ンデミックが終息した現在でも世界中の人々をコロナ前の日常生活から遠ざける大きな要因となっている。コロナ後遺症の原因については不明であり、確固とした治療方法も見いだされていない状況だ。

コロナ後遺症患者血清で複数のインターフェロン間に正の相関

今回の研究では、総合診療科コロナ後遺症外来受診者から世界保健機関（WHO）のコロナ後遺症診断ガイドラインに合致する患者を選択し、インフォームドコンセントに基づき 39 人分の血液サンプルを収集した。血清は同大バイオバンクセンターに寄託され、匿名化された。

バイオバンクから受け取った血清中のインターフェロン $\alpha 2$ 、 β 、 γ 、 $\lambda 1$ 、 $\lambda 2/3$ の存在量を Multiplex Elisa 法（同一反応で 2 種類以上のタンパク質を特異的に定量する方法）で測定した。

各種インターフェロンの相関関係を調べたところ、多くの組み合わせで正の相関が見られた。さらに、性別と年齢の交絡因子を調整すると、すべてのインターフェロンに正の相関関係が見られた。次に、血清に機能的なインターフェロンが含まれていることを示すために、各血清を細胞に暴露し、インターフェロンの刺激により発現誘導される遺伝子群の mRNA 量を調査した。その結果、Mx1 遺伝子の発現量が各血清中のすべてのインターフェロン量を示す値と正の相関を示した。

コロナ後遺症患者の血液単核球、SLE 病態関与の遺伝子含めた免疫関連遺伝子の発現が変動

インターフェロンが中心となって病態形成を行う自己免疫疾患群をインターフェロン病（Interferonopathy）と呼び、その中の一つに指定難病である全身性エリテマトーデス（SLE）がある。そこで、コロナ後遺症患者と健常者の血液単核球の網羅的遺伝子発現情報を公共データベースから引用し、メタ解析を実施した。その結果、コロナ後遺症患者では、主に免疫に関わる遺伝子の発現が変化しており、SLE の病態に関与する遺伝子の一部にも変動が見られた。

コロナ後遺症患者の血液から SLE マーカーである抗核抗体群を検出、症状とも関連

SLE とコロナ後遺症は症状にも一部類似性があることから、コロナ後遺症患者血清に対し、SLE の診断に重要な抗核抗体群（抗 DNA 抗体および抗 Sm 抗体）の量を測定したところ、全ての血清が少なくともどちらかの抗体を含んでいることがわかった。性別と年齢の交絡因子を調整すると、抗 DNA 抗体と抗 Sm 抗体は、多くのインターフェロンに相関を示した。これらの結果から、コロナ後遺症患者には、インターフェロン病、特に SLE に類した病態要因が含まれている可能性が示唆された。最後に、重回帰分析という統計手法で抗核抗体と症状の関連性を調査したところ、抗

DNA 抗体量は咳、鬱、脱毛、無嗅覚、筋・関節痛、抗 Sm 抗体量は熱、不整脈、無味覚との関連が見られた。

SLE の治療薬がコロナ後遺症の治療に役立つ可能性

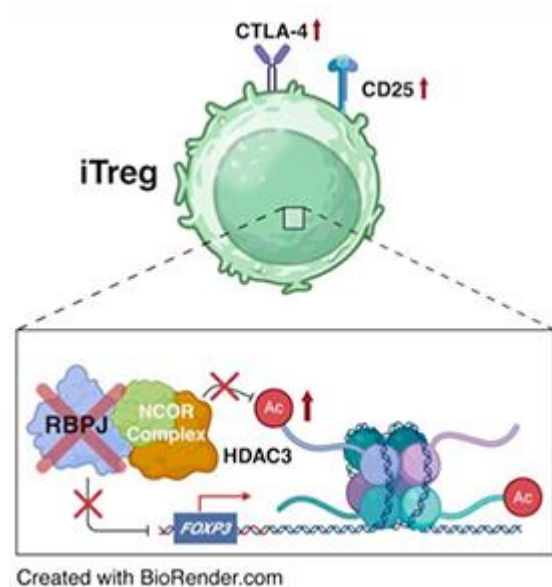
今回の研究から、コロナ後遺症患者の血液に活性のあるインターフェロンが含まれており、さらに SLE の診断マーカーである抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体も存在することが明らかになった。各々の因子は患者ごとに一定の相関性を持って存在している可能性があることから、抗 DNA 抗体や抗 Sm 抗体を測定することが、コロナ後遺症の確定的な診断の手助けになる可能性が示唆された。

「今回の研究で、SLE に対する治療薬群がコロナ後遺症の治療に応用できる可能性が見えてきた。中でも、強化された自然免疫を弱めるとの報告があるヒドロキシクロロキンに注目している」と、研究グループは述べている。[\(QLifePro 編集部\)](#)

自己免疫疾患に細胞治療の可能性、iTreg の免疫抑制能を強化する方法を開発－阪大ほか

iTreg の臨床応用、課題の一つは炎症環境での安定性

大阪大学は 3 月 28 日、ヒト CD4⁺T 細胞において転写因子 RBPJ を除去することで、iTreg の分化、安定性、および免疫抑制能が向上することを発見したと発表した。この研究は、同大免疫学フロンティア研究センター（WPI-IFReC）の Kelvin Chen 特任助教、坂口志文特任教授らの研究グループと中外製薬株式会社の木林達也氏らの共同研究によるもの。研究成果は、「Nature」にオンライン掲載されている。



Treg は、自己免疫寛容の確立と維持に中心的な役割を果たしており、自己免疫、アレルギー反応、移植免疫、腫瘍免疫などのさまざまな免疫応答の調節において重要だ。従来のナイーブ CD4⁺T 細胞から *in vitro* で誘導される iTreg は、生体内で分化する Treg の機能を模倣し、自己免疫疾患に対する細胞治療への応用が期待されている。しかし、iTreg の効率的な誘導、安定性、抑制能、および生体内持続性などの課題が、臨床応用のボトルネックとなっている。iTreg 細胞療法における課題の一つは、抑制すべき炎症環境が iTreg を不安定にする可能性があること。そのような条件下では、iTreg は抑制能を失い、場合によっては炎症促進に寄与し、病態を

悪化させる可能性がある。

iTreg のマスター転写因子 FOXP3、ヒトにおける発現制御機構はほとんど解明されていなかった
Treg の機能とアイデンティティの重要な決定因子は転写因子 FOXP3 であり、これは Treg 系統を定義するだけでなく、その抑制活性にも不可欠だ。これまでの CRISPR スクリーニングを用いた報告では、マウスモデルにおける *Foxp3* の調節因子が特定されていたが、ヒト iTreg における

FOXP3 発現を制御する因子はほとんど解明されていなかった。今回の研究では、CRISPR ノックアウトスクリーニングを利用し、従来の CD4⁺T 細胞を iTreg に転換する過程において FOXP3 発現を正または負に制御する可能性のある数百の候補を特定した。

Perturb-icCITE-seq 解析により、FOXP3 発現制御の分子ネットワークをカタログ化

フローサイトメトリーを用いる従来の方法では、通常、FOXP3 タンパク質などの限定的なパラメータ解析にとどまり、CRISPR ノックアウトによる広範な表現型の変化を一度に効率よく解析することができなかった。この制約を克服するため、研究グループは Perturb-icCITE-seq という新しいシングルセル RNA-seq 解析手法に目を向けた。この手法はスケーラビリティにおいて大きな利点があり、各標的ノックアウトによる FOXP3 タンパク質発現と転写プロファイルの両方を直接測定することができる。この方法により、各候補が FOXP3 に与える影響だけでなく、iTreg 分化中に生じる表現型変化についても深く理解することが可能となった。このアプローチは、iTreg 分化制御に関わる複雑な調節ネットワークへの貴重な洞察をもたらした。

FOXP3 発現の新規抑制性因子として RBPJ を同定

今回の研究では、特に RBPJ という遺伝子に着目した。Perturb-icCITE-seq による解析から、RBPJ のノックアウトにより FOXP3 発現が増加し、かつ既知の相互作用分子も FOXP3 調節因子として同定されたため、FOXP3 を抑制するための協調的なメカニズムの存在が示唆された。そのため、T 細胞において RBPJ の発現を制御することで、「より良い iTreg」を作製できるかを検討した。

RBPJ ノックアウトにより iTreg の免疫抑制能および FOXP3 安定性が向上

まず、RBPJ 遺伝子をノックアウトした iTreg (RBPJ KO-iTreg) では、対照と比べてより高く FOXP3 を発現することを確認した。次に、免疫抑制能を測定する共培養アッセイを用い、RBPJ KO-iTreg の機能を対照と比較した。その結果、RBPJ KO-iTreg はより高い抑制能を有することが明らかとなった。また、炎症促進性サイトカインへの繰り返し曝露によるストレステストでは、RBPJ KO-iTreg は高い耐性を示し、FOXP3 を安定して発現することが確認された。

これらの結果は有望なものだったが、同時に「RBPJ がどのように FOXP3 を制御するのか」について解析する必要があった。

RBPJ は NCOR 複合体と協調し、ヒストン脱アセチル化より FOXP3 発現を直接的抑制

そこで、RBPJ による FOXP3 抑制機構を明らかとするため、RBPJ のクロマチン占有プロファイルと RBPJ によるエピジェネティック・ランドスケープを検証する一連の実験を行った。これにより、RBPJ が FOXP3 遺伝子座に直接結合し、NCOR 複合体と協調してヒストン脱アセチル化を通じたクロマチン抑制を促進することを見いだした。RBPJ の除去に伴い、FOXP3 の局所的なヒストンアセチル化が増加し、クロマチンアクセシビリティと FOXP3 発現が増加した。

RBPJ ノックアウトによりマウス病態モデルにおける iTreg のパフォーマンスが向上

最後に、臨床的な応用可能性を評価するため、RBPJ KO-iTreg を異種移植片対宿主病モデルに移入した。その結果、RBPJ KO-iTreg は病態の進行をより効果的に抑制することが明らかとなり、RBPJ を標的とすることで iTreg を用いた細胞療法の治療効果が高まる可能性が示唆された。

炎症条件でも安定な iTreg、自己免疫疾患の新規治療アプローチとして期待

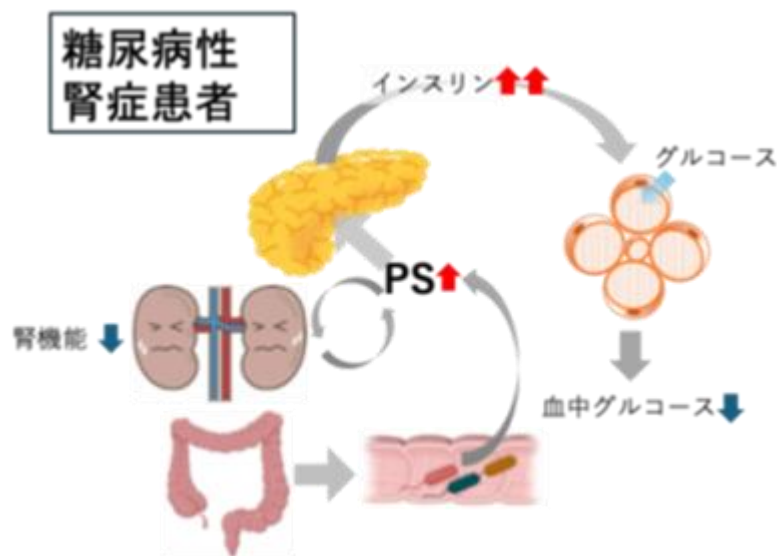
今回の研究では、RBPJ を FOXP3 の新規調節因子として同定し、RBPJ が NCOR 抑制性複合体と協調して局所的なヒストンアセチル化レベルを調節することで、FOXP3 発現に影響を与えることを明らかにした。また、RBPJ をノックアウトすることで、iTreg の免疫抑制機能が強化され、炎

症条件下でも安定な iTreg の作製に成功した。「Tregs がさまざまな免疫応答調節に関与しているという証拠が増えているにもかかわらず、効果的な細胞療法の開発には依然として大きな課題がある。この研究による発見、特に RBPJ 同定とその FOXP3 発現制御における役割の解明は、FOXP3 調節の理解を深め、自己免疫疾患における免疫介入の改善に新たな道を開くものだ」と、研究グループは述べている。(QLifePro 編集部)

腸内細菌が作るフェニル硫酸が糖尿病の進行に関与するメカニズム解明 —東北大

腸内細菌由来の腎不全物質「**PS**」、インスリン分泌／抵抗性に及ぼす影響は？

東北大学は 4 月 1 日、腸内細菌由来のフェニル硫酸（PS）による血糖値調節メカニズムを解明したと発表した。この研究は、同大学院医学系研究科、医工学研究科の阿部高明教授と頓宮慶泰氏らの研究グループによるもの。研究成果は、「Scientific Reports」に掲載されている。



末期腎臓病 (End-Stage Renal Disease: ESRD) 患者は空腹時の血糖値や血糖値の指標である HbA1c が低い一方でインスリンレベルが高いことがよく知られている。このインスリンレベルの上昇は、腎機能の低下によってインスリンの体内からの排出が低下することが主な原因と考えられてきた。しかし近年、ESRD 患者ではインスリンの分泌量を反映する **C ペプチド** も上昇することが報告されており、インスリンの分泌や代謝に未知のメカニズムが関与していると推測される。一方、研究グループのこれまでの研究を含む複数の研究から、腸内細菌が産生する尿毒素である PS という物質が DKD の進行に深く関与すると考えられている。つまり、DKD 患者では血中 PS 濃度が高く、PS が腎臓の濾過装置である糸球体や尿細管へのダメージを引き起こして病態を悪化させることが示されている。また PS の産生を抑制することで、DKD で尿中に漏れ出すアルブミンが低下し腎機能の改善が期待されるほか、血中 HbA1c との間に負の相関関係が認められるなど、PS が糖代謝にも影響を及ぼす可能性が考えられた。そこで研究グループは今回、腸内細菌が作り出す腎不全物質である PS のインスリン分泌やインスリン抵抗性に及ぼす影響について、マウスを用いた基礎実験および患者データベースの解析から検証を行った。

細胞・マウス・患者 DB から、PS がインスリン分泌促進／抵抗性を引き起こすことを解明

研究では ESRD 患者のインスリンの体内からの排出低下以外の要因として PS が血糖値の調節に関わるインスリンの分泌量やインスリンの効き目（インスリン抵抗性）に与える影響を検討した。細胞モデルを用いて PS が膵臓のインスリン産生細胞（ β 細胞）からのインスリン分泌をどのように変化させるか、また脂肪細胞でのインスリン抵抗性とどのように関連するかを検討した。次に病態モデルマウスや患者データベースを用いて、PS が糖尿病性腎臓病における腎機能低下や血糖コントロールとどのように結びつくのかを評価した。まず、健康なマウスに 5 週間にわたって経口的に PS (50mg/kg/日) を投与し、血糖値やインスリン分泌への影響を観察した。その結果、体重や尿中アルブミン排泄量、腎組織へのダメージ指標に大きな変化は見られなかったものの、空腹時血糖が低下し空腹時インスリン値が上昇することを確認した。また、インスリン負荷試験ではインスリン抵抗性の増悪は認められず、一方で膵島組織の大きさが増加していたことから、PS が健常な膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進し、腎不全患者で低血糖を引き起こす要因になり得ることを明らかにした。次に、糖尿病モデルマウスに PS を投与すると尿中アルブミン排泄量の有意な増加や腎糸球体領域の拡大が観察された。同時に空腹時血糖の低下とともにインスリン分泌は増強、インスリン負荷試験では血糖値の低下が不十分でインスリン抵抗性が生じていることが明らかになった。糖尿病モデルマウス組織学的評価では PS 投与群の膵島が大きくなる一方、脂肪組織では脂肪細胞肥大が認められ、このような変化がインスリン抵抗性の一因であると考えられた。

腎機能が低下した患者ほど PS の蓄積に伴うインスリン抵抗性のリスクが高まる可能性

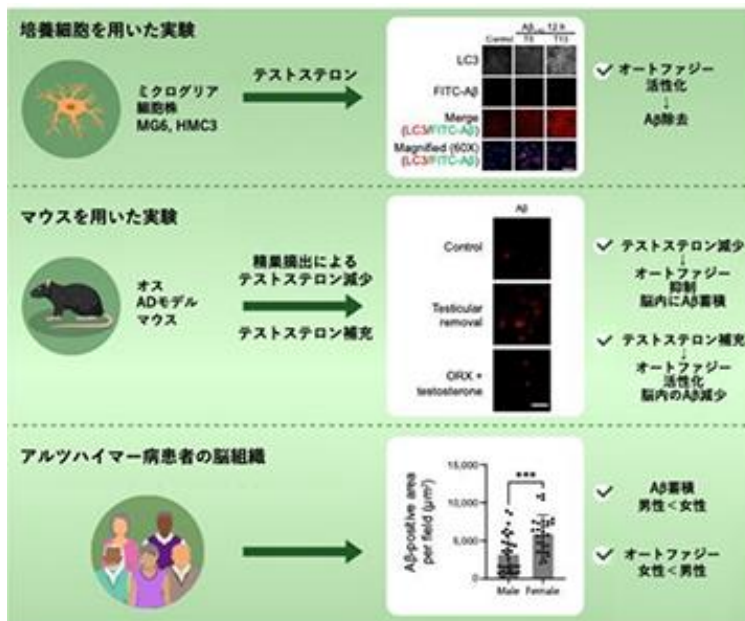
さらに、培養細胞を用いた遺伝子の働きやタンパク質の量の変化を調べた。PS が膵 β 細胞のインスリン分泌を促すメカニズムとして Ddah2 遺伝子の発現上昇や AMPK サブユニット遺伝子の抑制を通じてインスリンの分泌経路を活性化していることを発見した。また脂肪細胞に対してはタンパク質に翻訳されない RNA（長鎖非コード RNA）の発現変動や Erk1/2 のリン酸化促進により、インスリン抵抗性に寄与していることが明らかになった。次に腎機能が低下した糖尿病患者を非糖尿病患者、糖尿病患者の 2 群に分けて臨床データ解析を 2 つのコホートで行った。非糖尿病患者群では PS と血糖値の指標である HbA1c の間には負の相関が認められた。一方、糖尿病患者群ではその相関が不明瞭だった。しかし、PS とインスリン抵抗性指標の一つである尿中 C-ペプチド/クレアチニン比（UCPCR）に有意な正の相関があることが判明した。これらの結果から、腎機能が低下した患者ほど PS の蓄積に伴うインスリン抵抗性のリスクが高まる可能性が示された。

PS 過剰産生／蓄積抑制の治療が DKD・CKD 血糖コントロール改善に結びつく可能性

今回の研究は、腸内細菌由来の尿毒素である PS が腎臓の機能が低下すると臨床的に大きな血糖値の調節が乱れる仕組みを、糖尿病動物モデルと患者群の臨床データ解析の両面から明らかにした点で意義を持つ。今後は PS の過剰産生や蓄積を抑制する新規治療法が DKD や CKD における血糖コントロール改善に結びつくことが期待される。「これらの知見を基盤として、腎不全患者の血液中のインスリンの濃度が異常に高い状態やインスリン抵抗性に対する新たな予防・治療戦略を開発する予定」と、研究グループは述べている。（[QLifePro 編集部](#)）

アルツハイマー型認知症、**テストステロン**がリスク低減に関与 —九大ほか

AD 患者の 3 分の 2 は女性、性差のメカニズムは？



九州大学は4月1日、ミクログリアで GPRC6A が**テストステロン**受容体として機能し、ミクログリアのオートファジーが調節されることを明らかにしたと発表した。この研究は、同大学院歯学府博士課程4年の杜海妍氏、歯学研究院 OBT 研究センターの溝上颯子准教授、および歯学研究院口腔機能分子科学分野の兼松隆教授らの研究グループによるもの。研究成果は、「Advanced Science」に掲載されている。

発症や病態に性差が見られる疾患は数多く存在する。アルツハイマー型認知症 (AD) もその一つで、男性よりも女性の患者数が圧倒的に多いことが知られている。AD は認知症の中で最も頻度の高い疾患であり、加齢が最大のリスク要因とされている。一般に女性は男性よりも平均寿命が長く、高齢者人口に占める割合が高いため、AD 患者数の性差は寿命の違いによるものと考えられがちである。しかし、同じ年齢層で比較しても女性の方が多いことが報告されており、約3分の2が女性とされている。そのため、何らかの生物学的な要因が関与している可能性がある。AD は女性の閉経後に増加してくるため、閉経によるエストロゲンの急激な減少との関連が指摘されてきた。しかし、AD 発症に性差が生じる具体的なメカニズムは不明のまま。今回の研究グループは、これまであまり焦点が当てられてこなかった男性側に、AD 発症リスクを抑えるメカニズムがあるのではと考え、研究を進めた。性ホルモンは、生物学的な性差を生じさせる主要な要因のひとつである。女性は閉経によってエストロゲンが急激に減少し、最終的には男性よりも低くなる。一方、男性の**テストステロン**レベルは、加齢によって緩やかに減少するものの、生涯にわたって女性よりも高いレベルを維持する。近年、血中テストステロンの低下が AD の発症リスクを高めることや、高齢女性に対する**テストステロン**補充が認知機能を改善することが報告されている。これらの知見は、男性には**テストステロン**による AD 発症抑制機構があることを示唆している。

ミクログリアでの **Aβ** 処理に寄与のオートファジー、その制御における**テストステロン**の役割を解析

今回の研究では、脳内の免疫細胞であるミクログリアに着目。AD の病態の特徴の一つである、**アミロイドβ (Aβ)** の蓄積は、神経細胞にとって有害なストレスとなる。正常なミクログリアは **Aβ** などの異常タンパク質を貪食・分解し、脳の恒常性を維持する。しかし、**Aβ** の異常な凝集・蓄積が起ると、ミクログリアが正常に機能できず、不要なタンパク質の除去過程が阻害され、脳内の慢性炎症、ひいては神経細胞死が引き起こされる。この過程に性差があれば、それが AD 発症の性差となって表れる可能性がある。ミクログリアの **Aβ** 処理機構の1つとして、オートファジーが関与していることが報告されている。オートファジーは、細胞内の不要なタンパク質や細胞

成分を分解する機能のことである。今回の研究では、ミクログリアのオートファジー制御におけるテストステロンの役割を解析した。

テストステロンが GPRC6A を介して mTOR シグナルを抑制し、オートファジー活性化

AD モデルマウス（5XFAD）の脳組織切片を用いて、ミクログリア、 $A\beta$ 、およびオートファジーの指標となる p62 を免疫染色により可視化した。その結果、メスの脳内での $A\beta$ の蓄積がオスに比べてより顕著であり、さらにミクログリアと p62 共局在が増加していることが確認された。これは、ミクログリアに取り込まれた $A\beta$ の分解がメスで低下していることを示唆している。そこで、オスの 5xFAD から精巣を摘出してテストステロンレベルを下げたところ、偽手術を施したマウスと比べて $A\beta$ 蓄積量は顕著に増加した。一方、精巣を摘出後にテストステロンを補充すると、 $A\beta$ の蓄積量は抑えられた。ミクログリア由来の培養細胞（MG6）を用いた解析では、テストステロンがオートファジーの誘導を促進し、 $A\beta$ の分解を有意に亢進することが確認された。さらに、テストステロンはミクログリア細胞膜に発現する G タンパク質共役型受容体 GPRC6A を介して mTOR シグナル伝達経路を抑制し、オートファジーを活性化することが示唆された。

ヒト AD 患者の脳でも $A\beta$ 蓄積は男<女、ミクログリアのオートファジー活性は男>女を確認
最後に、男女の AD 患者の脳組織切片を解析した結果、女性の方でより $A\beta$ 蓄積量が多く、ミクログリアにおけるオートファジー活性が低下していることが確認できた。つまり、女性に比べてテストステロン値の高い男性は、ミクログリアのオートファジーが維持され、 $A\beta$ 除去能力が高く保たれるため、AD リスクが低く抑えられていると考えられる。

GPRC6A シグナル標的の治療薬開発に期待

今回の研究は、テストステロンが GPRC6A を介して mTOR シグナルを抑えることでオートファジーを活性化し、AD リスクを抑える可能性があることを示す重要な知見である。今後は、AD 患者脳組織における $A\beta$ 蓄積およびオートファジーと、血中テストステロンレベルとの相関について解析を行う必要がある。このような解析を進めることにより、GPRC6A シグナルを標的とした新しい治療薬の開発につながることを期待される、と研究グループは述べている。(QLifePro 編集部)

360045	PFOS 水道水、井戸水、魚、 野菜、牛乳 etc のチェック	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)	12 枚	価格 32000
360044	PFOA 発ガン性物 質 水道水、井戸水、魚、野菜、 牛乳 etc のチェック	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)	12 枚	価格 32000
310001-3	Graphene	(1mg, 100ng,10ng,1ng,100pg,10pg,1pg)	7 枚	価格 30000

	Oxide			
--	-------	--	--	--



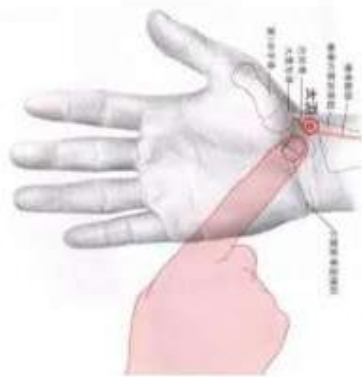
ORT 生命科学研究所 〒830-0032 福岡県久留米市東町 496

TEL:0942(36)0630

FAX:0942(36)1961

e-mail: seimei@bdort.net

テラヘルツ石を貼る場所



太淵：肺の原穴と呼ばれる要穴。脈打っているところにあるツボ。

呼吸器疾患、風邪の初期症状 etc.

咳、喉の痛み、鼻水、鼻づまり、花粉症



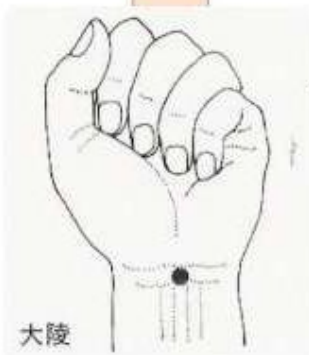
※手のツボは左右にあります。



神門 (Ht.7)：手首の内側、折れ曲がるシワの線上にあります。小指側にあるすじの親指寄り

心臓疾患、便秘、ストレス、不眠 etc.

動悸、息切れ、ホットフラッシュ etc.



大陵 (PC7)：心包経の原穴 手首の手のひら側、横じわの中央あたりにあります。指を軽く握って、手首を内側に曲げると、手首に2本タテに太い腱が浮き出します。この腱の間です。

心臓疾患、手関節炎、不眠

熱があっても汗がでない、手のひらがほてる、口がかわく、気をつかってがっくりと疲れた、等の症状

「イライラ・ストレス」「動悸」など精神的にリラックスさせる効果

「胃の痛み」や口が渇くなどの消化機能にも有効

親指と人差し指の骨に沿って探っていくとちょっと痛みが走る「窪み」が合谷です。



合谷 (LI4)：眼疾患、動脈硬化、高血圧

etc.

歯痛、めまい、頭痛、五十肩 etc.



ORT 生命科学研究所 〒830-0032 福岡県久留米市東町 496

TEL:0942(36)0630

FAX:0942(36)1961

e-mail: seimei@bdort.net

【風池の位置】



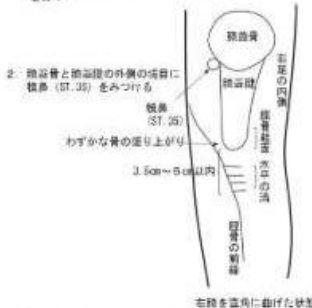
風池(GB20)は、後頭部のツボです。

後頭部にある髪のはえぎわにあります。後頭部中央のへこみと、耳のうしろにある骨の“でっぱり”をむすんだラインの中間あたりに位置しています。

視力回復や眼病の改善に、効果の高いツボ、肩こりや頭痛の解消、風邪の諸症状、耳鳴り、難聴、鼻炎、不眠症、二日酔い、乗り物酔い、高血圧、脳溢血（のういつけつ）など、発熱や風邪による鼻づまり、鼻水に風池を使うことが多い。

足三里(St.36)

1. 膝を直前に曲げ膝蓋骨と膝窩部、膝骨の筋線、内平の間にマシクインキなどでアウトラインを書く



膝をたて、脛骨の下3寸に取る。消化器系の疾患(胃炎、胃下垂、胃アトニーetc.)、婦人病、高血圧、慢性疲労、坐骨神経痛、片麻痺、膝・下腿障害、鼻疾患(蓄膿症、肥厚性鼻炎etc.)、自律神経失調症や中風と呼ばれた半身不随、小児麻痺、総腓骨神経麻痺(下垂足(内反尖足))ツボが足にあるので、足の疲れにもよいです。無病長寿にも古くから良く使われているツボです。

三陰交



内くるぶしから指4本(3寸)上。脛の内側で骨の際に取る。更年期障害、腎機能障害等のあるかたは、この場所にテラヘルツの

石を貼って下さい。かゆくなってきたら、石をはがして下さい。(※はがれやすくなったら、絆創膏を新しいものと交換して下さい。)

※テラヘルツ石で作ったテラ水や、16粒をお守り袋に入れたテラヘルツシールドバリアーにも御活用下さい。