

2023年6月16日

国立大学法人東北大学

## 認知症進行リスクと関連するタンパク質を発見 軽度認知症進行リスクとセレノプロテインP濃度が関連

### 【発表のポイント】

- 血液中および脳脊髄液中の全長セレノプロテインP<sup>(注1)</sup>濃度が認知症進行リスクと関連することを明らかにしました。
- 血液中と脳脊髄液中のセレノプロテインP濃度が関連することを発見しました。
- 軽度認知症患者に対する認知症発症リスクを予測するマーカーとしての応用が期待されます。

### 【概要】

必須微量元素であるセレン<sup>(注2)</sup>は、生体内でセレン含有タンパク質（セレノプロテイン）の合成に利用され、活性酸素の除去で重要な役割を担います。脳へのセレンの輸送には、肝臓から放出されるセレノプロテインP（SeP）の役割が重要です。セレンまたはSePの減少は、脳内の抗酸化機能低下に伴って神経障害を誘導することが知られていますが、過剰なSePと認知症進行のリスクはほとんど議論されていませんでした。

東北大学院薬学研究科の斎藤芳郎教授とモデナ・レージョ・エミリア大学（イタリア）のMarco Vincenti教授らの国際共同研究チームは、軽度認知症の診断を受けた患者群を対象に、血清または脳脊髄液中の全長SeP濃度を測定する前向きコホート研究<sup>(注3)</sup>を実施し、全長SeP濃度が高くなると軽度認知症から認知症へと進行するリスクが増加することを見出しました。特に、軽度認知症患者では、脳脊髄液中のSeP濃度とその後の認知症進行リスクが高く関連することを発見しました。

本研究から得られた結果は、軽度認知症患者に対する認知症発症リスクを予測するマーカーとしての応用可能性を示すものであり、SePによる中枢神経への作用を考える上で重要な基盤です。今後、SePをターゲットとした中枢神経への役割を詳細に理解されることが期待されます。

本研究成果は5月31日、国際科学誌Scientific Reportsに掲載されました。

## 【詳細な説明】

### **研究の背景**

酸素や硫黄と同族の第 16 族元素であるセレンは、生き物にとって必須の微量元素であり、主に食事を介して体内へと取り込まれます。取り込まれたセレンは、肝臓でセレン含有タンパク質であるセレノプロテイン P に組み込まれ、血液循環を介して全身へとセレンを供給します。各組織でのセレンはセレノプロテイン合成に利用され、抗酸化機能発揮に極めて重要な役割を担っています。近年、斎藤教授および Marco Vincenti 教授らの国際共同研究チームは、軽度認知症の血中および脳脊髄液中で SeP 濃度が増加していることを発見しました。研究チームはこれらのことから、SeP が認知症の進行を予測するマーカーとして利用できる可能性があると考えました。

### **今回の取り組み**

本研究では、イタリアのポリクリニコ大学病院を受診した 54 人の患者から採取した血清および脳脊髄液中の SeP 濃度を測定しました。特に研究チームが開発した独自の方法を使用して、全長 SeP の測定を行いました。結果として、追跡期間中に 35 人の参加者が認知症を発症しましたが、血液や脳脊髄液中の SeP 濃度と認知症の発症リスクとの間に非常に高い相関関係（正の非線形相関）が見出されました。特に、軽度認知症早期の患者では、脳脊髄液中の SeP 濃度とその後の認知症の進行リスクとの間に関連性がある可能性が示されました。

### **今後の展開**

日本を含む世界各国では、高齢化に伴い認知症患者が増加しています。しかし患者ごとに認知症が進行するスピードは異なるため、より正確に認知症の進行リスクを評価する必要があります。本研究から得られた成果は、SeP が認知症の進行速度をより早く予測するためのモデル開発に役立つ可能性があり、生体マーカーとしての役割を提案するものであります。さらに SeP の増加自体が認知症の進行に悪影響を与える可能性が示唆され、SeP が中枢神経に与える影響について詳しく解明するための基盤となります。今後は SeP を中心にした神経との関係の全体像を明らかにするための研究が期待されます。

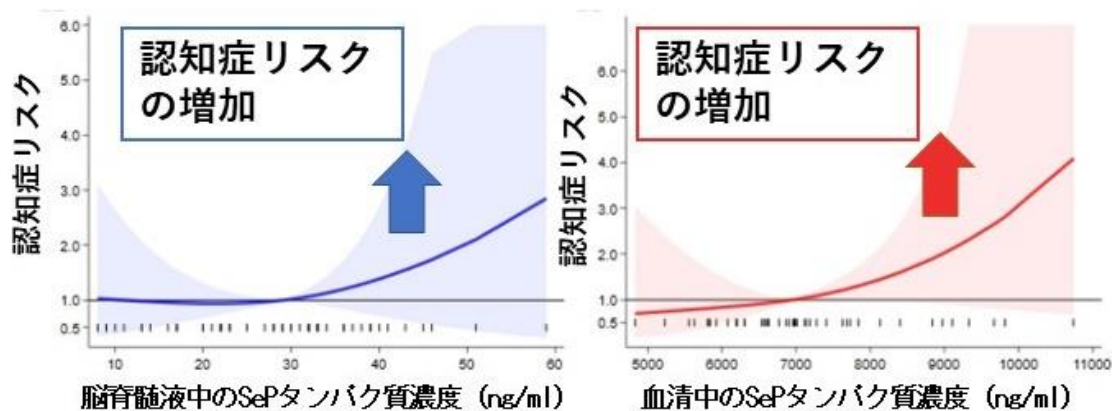


図. 本研究の概要  
脳脊髄液中または血清中のSePタンパク質濃度が高い患者群では  
その後の認知症リスクが高いことがわかった。

#### 【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 A(JP20H00488) により実施しました。

#### 【用語説明】

注1. セレノプロテイン P :

セレンをセレノシステインとして 10 個含むタンパク質で、肝臓から血液中へと放出されることで、全身のセレン向上性の維持に重要な役割を果たしている。近年、斎藤らによって、過剰な SeP によって代謝異常が生じ、2 型糖尿病が増悪することを見出しており、過剰な SeP による生体への影響を調べる重要性が提唱されている。

注2. セレン:

酸素や硫黄と同族の 16 族元素であり、多くの生物にとって必須微量元素である。しかし、他の必須微量元素と比較して、必要とされる量と中毒量の差が小さいことが知られており、より適切に制御される必要がある。

注3. 前向きコホート研究 :

なんらかのリスク因子に曝露されたヒトを追跡調査し、その後疾患を発症するリスクが増加するか調べる手法。リスク因子への曝露の程度を正確に把握でき、バイアスがかかりにくい利点がある。

#### 【論文情報】

タイトル : Selenoprotein P concentrations and risk of progression from mild cognitive impairment to dementia

著者 : Marco Vinceti\*, Teresa Urbano, Annalisa Chiari, Tommaso Filippini, LaurenA. Wise, ManuelaTondelli, Bernhard Michalke, Misaki Shimizu &

Yoshiro Saito,

\*責任著者 モデナ・レッジョ・エミリア大学 Marco Vinceti

掲載誌 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-023-36084-6

URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-36084-6>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学薬学研究科

教授 斎藤芳郎

TEL:022-795-6870

E-mail: yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

TEL: 022-795-6801

E-mail: ph-som@grp.tohoku.ac.jp