

氏名	こばやし ようだい 小林 洋大
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2021年9月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	Therapeutic strategy to suppress the onset and progression of Alzheimer's disease with Bifidobacterium. (ビフィズス菌によるアルツハイマー病発症および進行の抑制)
論文審査委員	主査 教授 谷内 一彦 教授 樋口 真人 教授 福土 審 教授 伊藤 千裕

論文内容要旨

学籍番号: B8MD5512

氏名: 小林 洋大

本文:

近年、腸内細菌と宿主の生体機能が密接に関連していることが明らかとなっており、さまざまな疾患と腸内菌叢との機能連関が示唆されている。さらに、気分やストレスなどの精神状態や脳高次機能、行動にまで影響を与えることが次々と明らかとなっており、腸内細菌を含めた腸と脳の双方向的な機能連関を意味する「脳-腸-腸内細菌相関」と呼ばれる研究領域が注目を浴びている。

アルツハイマー病は認知症の中で多くの割合を占める神経疾患であるが、発症の数十年前から脳内に変化が生じていると考えられている。一度発症すると進行の抑止や根本治療が困難であることから、いかに発症を予防するか重要である。生活習慣の改善や運動、機能性食品など一般社会で応用できる有効な予防法を見出すことが課題となっている。近年の研究により、認知症を含む多くの脳疾患も腸内細菌と密接に関連することが示されてきており、腸内細菌叢の異常とアルツハイマー病との関連も示唆されている。そのため、腸内細菌をターゲットとし、「脳-腸-腸内細菌相関」を介したアルツハイマー病の予防および治療戦略が期待されている。

このような背景の下、私はプロバイオティクス摂取による腸内菌叢改善作用を通じたアルツハイマー病の予防及び進行の抑制に関する研究に着手した。ビフィズス菌に焦点を当て、アルツハイマー病で脳内に沈着する異常タンパクであるアミロイドβを脳室内に投与したマウスの空間認識力及び学習・記憶能力の改善作用を検討したところ、ビフィズス菌の一種である *Bifidobacterium breve* が強い改善作用を有することを見出し、*Bifidobacterium breve* strain A1 (以後 *B. breve* A1) と命名した。次に海馬の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、通常マウスと比較してアミロイドβ脳室内投与マウスでは多くの遺伝子発現が変動し、特に免疫反応や炎症に関わる遺伝子群の発現が誘導されていた。一方、*B. breve* A1 を継続摂取したモデルマウスでは、それらの遺伝子発現のほとんどが正常の状態を保っていた。これらのことから、*B. breve* A1 がアミロイドβにより引き起こされた過剰な免疫反応や脳内炎症を抑えることが示唆された。

次に、アルツハイマー病をはじめとする様々な神経疾患で神経細胞死と密接に関わるタウタンパクの脳内沈着に着目し、タウ病態のモデルマウスである rTg4510 マウスを用いて、脳内タウ蓄積に伴うミクログリアの異常活性に対する *B. breve* A1 の作用を検討したところ、*B. breve* A1 の投与により活性型ミクログリアが抑制されることを見出した。rTg4510 では経時的な脳萎縮が観察されるが、驚くべきことに *B. breve* A1 の長期投与により脳萎縮が抑制された。rTg4510 マウスでは異常に活性化したミクログリアが神経細胞を貪食することで脳神経細胞の脱落を導くことが報告されて

(書式12)

いることから、**B. breve A1** はミクログリアの活性を制御することにより **rTg4510** マウスの脳萎縮を抑制したと推察される。

審査結果の要旨

博士論文題目 Therapeutic strategy to suppress the onset and progression of Alzheimer's disease with Bifidobacterium.
(ビフィズス菌によるアルツハイマー病発症および進行の抑制)

所属専攻・分野名 医科学専攻・(連携)分子・神経イメージング講座

学籍番号 B8MD5512 氏名 小林 洋大

近年、腸内細菌と宿主の生体機能が密接に関連していることが明らかとなっており、さまざまな疾患と腸内細菌叢との機能連関が示唆されている。アルツハイマー病は認知症の中で多くの割合を占める神経疾患であるが、発症の数十年前から脳内に変化が生じていると考えられている。近年の研究により、認知症を含む多くの脳疾患も腸内細菌と密接に関連することが示されてきており、腸内細菌叢の異常とアルツハイマー病との関連も示唆されている。そのため、腸内細菌をターゲットとし、「脳-腸-腸内細菌相関」を介したアルツハイマー病の予防および治療戦略が期待されている。本研究ではビフィズス菌に焦点を当てて、アルツハイマー病で脳内に沈着する異常タンパクのアミロイド β を脳室内に投与したマウスの空間認識力及び学習・記憶能力の改善作用を検討した。ビフィズス菌の一種である*Bifidobacterium breve*が強い改善作用を有することを見出し、*Bifidobacterium breve* strain A1（以後*B. breve* A1）と命名した。次に海馬の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、通常マウスと比較してアミロイド β 脳室内投与マウスでは多くの遺伝子発現が変動し、特に免疫反応や炎症に関わる遺伝子群の発現が誘導されていた。一方、*B. breve* A1を継続摂取したモデルマウスでは、それらの遺伝子発現のほとんどが正常の状態を保っていた。これらのことから、*B. breve* A1がアミロイド β により引き起こされた過剰な免疫反応や脳内炎症を抑えることが示唆された。

次に、アルツハイマー病をはじめとする様々な神経疾患で神経細胞死と密接に関わるタウタンパクの脳内沈着に着目した。タウ病態モデルマウスであるrTg4510マウスを用いて、脳内タウ蓄積に伴うミクログリアの異常活性に対する*B. breve* A1の作用を検討したところ、*B. breve* A1の投与により活性化型ミクログリアが抑制されることを見出した。rTg4510では経時的な脳萎縮が観察されるが、*B. breve* A1の長期投与により脳萎縮が抑制された。rTg4510マウスでは活性化したミクログリアが神経細胞を貪食することで脳神経細胞の脱落を導くことから、*B. breve* A1はミクログリアの活性を制御することによりrTg4510マウスの脳萎縮を抑制したと考えられる。

このように本研究はプロバイオティクス摂取による腸内細菌叢改善作用を通じたアルツハイマー病の予防及び進行の抑制に関する優れた研究である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。