

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	小野田 淳人
研究機関名	山陽小野田市立山口東京理科大学
所属部署名	薬学部
役職名	講師
研究課題名	超微小粒子は如何にして脳の老化を加速させるのか
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

世界的医学誌 The Lancet の国際委員会は、認知症予防に向けて対策すべき重要リスク因子の一つに大気中微小粒子を挙げている。本研究は、微小粒子特有の認知症リスクの機序を解明し、その予防法確立を目指す。これまでの研究により、大気中の超微小画分（100nm 以下）に相当する超微小粒子（ナノ粒子）が認知症関連タンパク質の異常構造化や凝集を促進する可能性が示唆された。

本年度は脳脊髄液由来タンパク質を網羅的に解析し、超微小粒子との相互作用によって熱力学的に不安定化する可能性をもつ数十種を特定した。その中にはアルツハイマー病やパーキンソン病に関わる主要な神経変性疾患関連タンパク質が含まれていた。さらに、一次粒子径が小さく、曲率が大きい粒子、強く帯電する粒子、特定の構造を有する炭素ナノ粒子などが、タンパク質の高次構造を乱し、凝集を促進することが示された。また、その構造変化に関して、分子動力学シミュレーションを行ったところ、ナノ粒子表面の局所的な電位的偏りが、周囲のタンパク質を誘引し、強く相互作用する機序が示唆された。

続いて、炭素ナノ粒子とタンパク質凝集体の脳への影響を評価した結果、脳内の免疫担当細胞（ミクログリアや脳境界型マクロファージ等）の過剰な活性化を招き、慢性炎症を誘発する可能性が示唆された。特に、炭素ナノ粒子単独曝露と比べ、タンパク質凝集体との複合により、細胞活性が著しく高まることが確認された。現在は網羅的遺伝子発現解析や行動学的解析などを通じ、これら細胞応答が認知症リスク増大へと繋がる分子経路を包括的に検証している。

今後は、微小粒子曝露と神経変性疾患発症の因果関係を一層解明し、脳内へ侵入した粒子を排出する対策を開発する。特に、超微小粒子の長期曝露モデルや排出促進薬剤の検証を組み合わせ、環境中粒子に起因する認知症リスク増加に対する抜本的な予防戦略の確立を目指す。