

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

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	助教
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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

医学・健康科学を専門とする Lancet 国際委員会は認知症予防に向けて対策すべき 12 のリスク因子の一つに、大気汚染（主に微小粒子状物質）を挙げている。本研究は、微小粒子が脳機能異常を誘発する基本原理を解明し、その予防法確立を目指す。

認知症の代表的な病態として、中枢神経系タンパク質の異常構造化や凝集がある。一方、体内に侵入した微小粒子はタンパク質構造変化の一因になることが仮説として示されている。この仮説を検証すべく、大気から捕集した微小粒子と特定の構造を持つタンパク質を反応させ、その立体構造を解析した。その結果、構造変化が確認され、さらに、粒子表面の夾雑物を除去し、表面を露出させることで、構造変化が加速することが明らかになった。この結果を受け、タンパク質構造変化の原因となる微小粒子の物性を明らかにするために、様々な微小粒子の物性を評価、分類し、粒子ごとのタンパク質との反応性の違いを比較した。その結果、一次粒子径が小さいほど、タンパク質の構造変化と凝集が短時間で生じることが判明した。これらの結果は、微小粒子によるタンパク質構造変化を理解するうえで、粒子の表面電荷や表面構造、比表面積が重要であることを示唆している。現在、認知症関連タンパク質を用いた検証やゼータ電位、表面電荷、欠落構造等の粒子物性を評価し、構造変化を引き起こす粒子の特徴を捉えるための検証を進めている。また、脳機能への影響を理解するためには、微小粒子由来異常構造タンパク質が脳組織に及ぼす影響を解明する必要がある。そこで、微小粒子により構造変化したタンパク質を、動物の脳内に投与する実験を行った。本年度は、粒子により構造変化したタンパク質の脳内挙動を評価し、大脳皮質前頭前野や嗅球領域のミクログリア、髄膜周辺の脳境界型マクロファージに集積することを明らかにした。現在、これらの細胞に生じる変化を解析している。