２０２６年１１月２５日

新　潟　大　学
新潟医療福祉大学

脳梗塞後の認知機能低下に関わる仕組みを解明

～タウ蓄積を抑制する新たな治療法の開発に期待～

【本研究成果のポイント】

- 脳梗塞後、脳内に異常なリン酸化タウタンパク質（注 1）が徐々に蓄積し、認知機能の低下に関連することを明らかにした。
- 脳内の免疫細胞であるミクログリアは、脳梗塞後の時間経過に応じて性質や働きを変化させる。本研究では、脳梗塞発症時に存在するミクログリアが、タウの蓄積を抑える保護的な役割を担うことを示した。
- ミクログリアが産生するプログラニュリン（PGRN）（注 2）が、不要な物質を分解・再利用する「リソソーム」（注 3）の機能を支え、脳梗塞後のリン酸化タウ蓄積を抑制する可能性を明らかにした。
- 脳梗塞モデル動物にプログラニュリンを投与すると、タウの蓄積が減少し、認知機能の低下が改善された。
- 脳梗塞後に生じる認知機能障害のメカニズムの解明と、新たな予防・治療法の開発につながる可能性がある。

概要

新潟大学大学院医歯学総合研究科（脳研究所脳神経内科学分野所属）の秋山夏葵さん（当時大学院生、現・新潟市民病院医師）、脳研究所脳解析技術応用学分野の金澤雅人特任教授（当時脳研究所脳神経内科学分野准教授　現兼新潟医療福祉大学リハビリテーション学部教授）らの研究グループは、同大学大学院医歯学総合研究科（脳研究所脳神経外科分野所属）の大倉良太さん（大学院生）ら、新潟医療福祉大学リハビリテーション学部の玉越敬悟講師ら、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所の高堂裕平上席研究員らと共同研究を行い、脳梗塞後に認知機能が低下する仕組みの一端を明らかにしました。

脳梗塞を発症すると、運動麻痺などの身体的な後遺症だけでなく、記憶力や判断力などの認知機能が低下することがあります。こうした脳梗塞後の認知機能障害は、患者さんの生活の質や社会復帰に大きな影響を及ぼします。しかし、その発症や進行に関わる詳しい仕組みは十分に解明されておらず、有効な治療法も限られています。

Ⅰ．研究の背景

脳梗塞は、脳の血管が詰まることで脳組織が損傷する病気です。発症後には、運動麻痺や言語障害だけでなく、記憶力や注意力などの認知機能が低下することがあります。脳梗塞後に認知機能が低下することが約40～50%とも報告されています。

近年、脳梗塞後の認知機能障害には、脳の神経細胞そのものの損傷だけでなく、脳内の免疫反応や、異常なタンパク質の蓄積が関わる可能性が注目されています。

タウは神経細胞に存在するタンパク質ですが、異常なリン酸化を受けると、神経細胞の機能障害や神経変性に関与することが知られています。しかし、脳梗塞後にタウがどのように変化し、認知機能障害に関わるのかは十分に分かっていませんでした。

Ⅱ．研究の概要

本研究では、ラットおよび遺伝子改変マウスを用いた脳梗塞モデルにより、以下のことを明らかにしました。

1．脳梗塞後、脳内に異常なタウが徐々に蓄積する

脳梗塞後の脳組織を詳しく調べたところ、梗塞巣の周辺を中心に、リン酸化タウが時間とともに増加することが分かりました（図１）。また、タウの蓄積が多い動物ほど、記憶に関わる行動試験の成績が低いという関連が認められました。

タウはアルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患でも脳内に蓄積するタンパク質です。本研究は、脳梗塞後にもタウの異常な蓄積が進行し、認知機能の低下に関わる可能性を示しました。ただし、アルツハイマー病で認めるアミロイド β の沈着は認められませんでした。

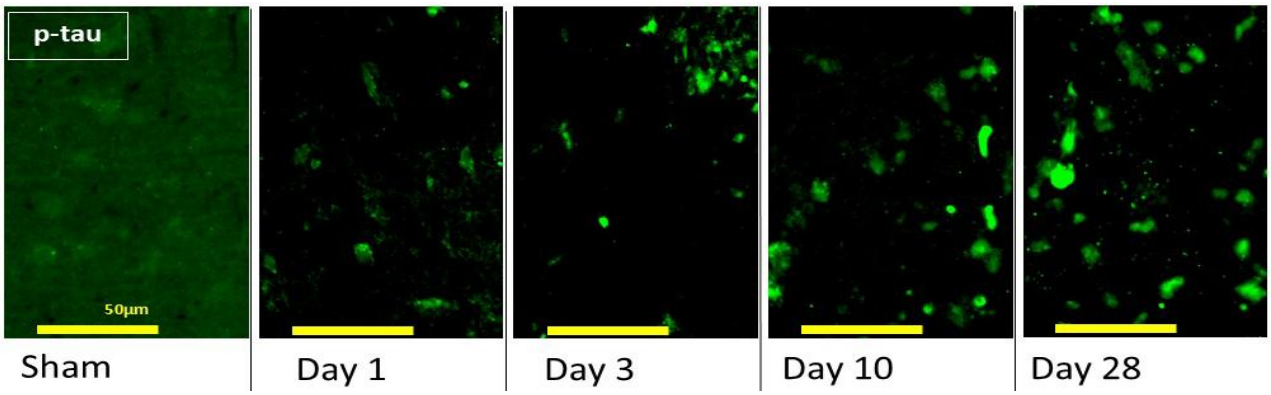


図１．脳梗塞後のリン酸化タウ陽性細胞の経時的増加　（緑がタウ蓄積している細胞）

2．脳梗塞直後のミクログリアが、タウの蓄積を抑える

ミクログリアは、脳内を監視し、傷害を受けた細胞や不要な物質の処理を担う免疫細胞です。脳梗塞後の時間経過に応じて、その性質や機能は変化します。本研究では、ミクログリアの性質が脳梗塞後の時間と共にどのように変化するのかを免疫染色で検討しました。脳梗塞直後には、保護的な Arg-1 陽性ミクログリアが一時的に増加するものの、その後は低下します。一方、炎症性な iNOS 陽性ミクログリアは、遅れて増加することを観察しました。また、薬剤（PLX3397）で

脳梗塞の前からミクログリアを減らしたラットでは、脳梗塞後、タウの蓄積と認知機能障害が悪化しました。一方、脳梗塞後 7 日以降にミクログリアを減らした場合には、影響は認められませんでした。これらの結果は、脳梗塞直後の限られた時期に、ミクログリアがタウの蓄積を抑える保護的な役割を果たしている可能性を示唆しています。

3. プログラニュリンが細胞内の分解機能を支えている

ミクログリアを減らした脳のタンパク質を網羅的に解析（プロテオミクス）(注 4) したところ、「プログラニュリン」が顕著に減少していました。プログラニュリンは、細胞内の分解装置であるリソソームの働きに関わるタンパク質です。プログラニュリンを欠損させたマウス（ノックアウトマウス）(注 5) では、脳梗塞後、リン酸化タウが増加し、ミクログリアのリソソーム関連タンパク質（LAMP1、CD68）の発現が低下していました。

4. プログラニュリンの投与によってタウ蓄積と認知機能障害が改善

さらに、脳梗塞モデル動物にプログラニュリンを投与したところ、脳内のタウ蓄積が減少し、認知機能の改善が認められました。

これらの結果から、プログラニュリンを介してミクログリアの細胞内分解機能を維持することが、脳梗塞後のタウ蓄積と認知機能障害を抑えるための新たな治療戦略となる可能性が示されました。

Ⅲ．研究の成果

本研究の意義は、脳梗塞後の認知機能障害を、単なる急性期脳損傷の後遺症としてではなく、脳梗塞後に時間依存的に進行するタウ関連の神経変性過程として捉えた点にあります。

さらに、ミクログリア除去実験により、ミクログリアは脳梗塞後に一様に有害な働きをするのではなく、発症早期には保護的に働くことを明らかにしました。また、プログラニュリン欠損動物を用いた検討では、リソソーム関連蛋白質の低下とタウの蓄積増加が認められ、プログラニュリンがタウの恒常性維持に関与する可能性が示されました。これらの知見から、プログラニュリンに着目することで、脳梗塞後の認知機能障害に対する新たな治療標的を提示しました（図 2）。

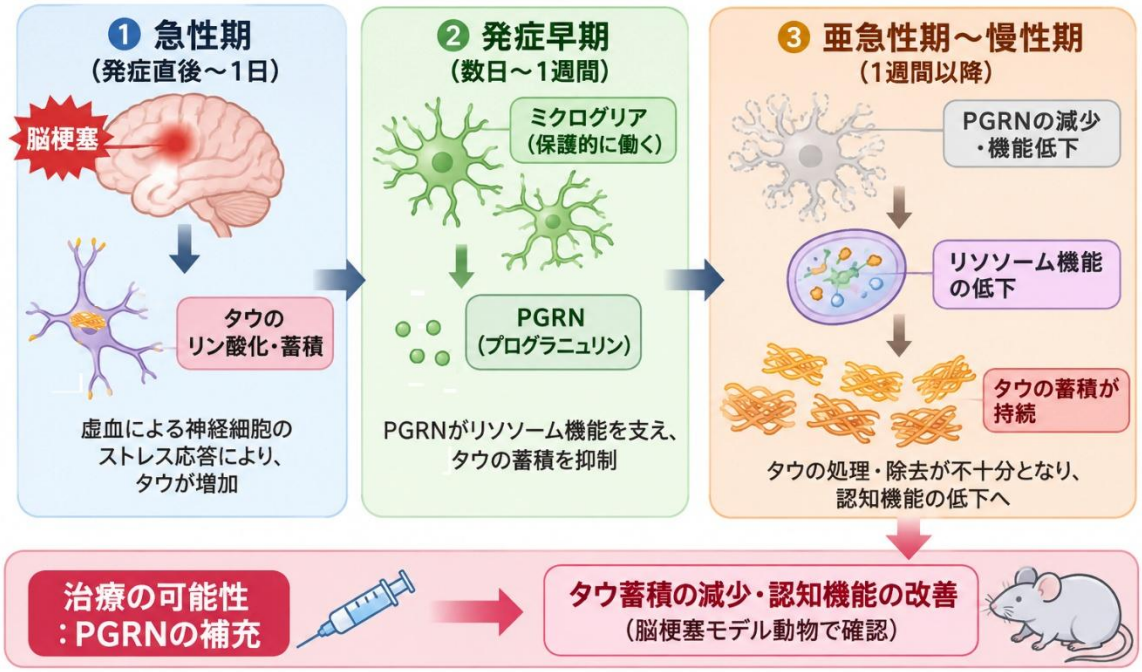


図 2．脳梗塞後のタウ蓄積とミクログリアの役割

Ⅳ．今後の展開

脳梗塞後の認知機能障害は、患者さん本人だけでなく、ご家族や介護者にも大きな負担をもたらす重要な課題です。脳梗塞の急性期治療は進歩してきましたが、発症後に残る認知機能障害に対する治療法の開発は十分に進んでいません。

今回の研究は、脳梗塞後の認知機能障害を、神経細胞の損傷だけでなく、脳内免疫細胞によるタンパク質の分解・除去機能という新たな視点から捉えたものです。

特に、ミクログリアは脳梗塞後の時間経過に応じて性質や機能を変化させるため、その時期に応じた働きを理解し、適切に制御することが重要と考えられます。つまり、その変化が、脳内に蓄積する異常タンパク質の処理能力を左右し、認知機能の回復や障害に影響する可能性があります。

また、タウの異常な蓄積はアルツハイマー病などの神経変性疾患にも共通する病態です。本研究で明らかになったプログラニュリンとミクログリアのリソソーム関連蛋白質発現低下が、脳梗塞後の認知機能障害だけでなく、アルツハイマー病を含むタウ関連神経変性疾患の病態解明や治療法の開発にもつながる可能性があります。

今後は、ミクログリアの時間的な機能変化とプログラニュリンによるタウ制御の仕組みをさらに詳しく解明し、脳梗塞後の認知機能障害の予防・治療、さらには神経変性疾患への応用を目指します。

なお、本研究は動物モデルを用いた基礎研究であり、プログラニュリンの治療効果がヒトでも得られるかどうかについては、今後の検証が必要です。

Ⅴ．研究成果の公表

本研究成果は、2026 年 11 月 25 日、アメリカ実験神経治療学会誌「Neurotherapeutics」のオンライン版に掲載されました。

【論文タイトル】Microglial progranulin suppresses post-ischemic tauopathy through lysosomal regulation

【著者】Natsuki Akiyama＊, Yutaka Otsu, Ryota Okura, Keigo Tamakoshi, Kizashi Tsukada, Makoto Oishi, Maiko Ono, Yuhei Takado, Masahiro Hatakeyama, Osamu Onodera, Masato Kanazawa

＊: 筆頭著者

【doi】10.1016/j.neurot.2026.e01119

Ⅵ．謝辞

本研究は、科研費（基盤（B）22H03183、23K24442)、挑戦的研究（萌芽）(21K19441)、公益社団法人テルモ生命科学振興財団、ブレインサイエンス振興財団森山賞、椿神経疾患研究基金などの支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）タウ：神経細胞の内部にあり、細胞の骨格（微小管）を安定させるタンパク質。病的な状態では過剰にリン酸化（リン酸基が付加）されて性質が変わり、神経細胞内外に蓄積して、神経細胞の機能障害や変性に関わる。本研究では、リン酸化タウを検出する抗体（AT8）を用いて評価した。

（注 2）プログラニュリン：ミクログリアなどに多く存在するタンパク質で、リソソームの働きや炎症の調節に関わる。遺伝子（*Grn*）の異常は、前頭側頭型認知症の原因となることが知られている。

（注 3）リソソーム：細胞内にある袋状の小器官で、内部に分解酵素を含み、不要になったタンパク質などを分解する「細胞内の分解装置」。この機能が低下すると、異常なタンパク質が細胞内に蓄積しやすくなる。

（注 4）プロテオミクス：組織や細胞に含まれる多数のタンパク質を、質量分析装置を用いて一度に調べ、種類や量の違いを比較する手法。本研究では、脳梗塞後の脳組織について、ミクログリアを除去した群と対照群のタンパク質量を比較し、ミクログリア除去に伴って変動するタンパク質を探索した。

（注 5）ノックアウトマウス：特定の遺伝子を人工的に働かなくしたマウス。本研究ではプログラニュリンの遺伝子（*Grn*）を欠損させたマウスを用い、プログラニュリンの役割を調べた。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学脳研究所脳解析技術応用学分野　特任教授

新潟医療福祉大学リハビリテーション学部義肢装具自立支援学科　教授

金澤　雅人（かなざわ　まさと）

E-mail：masa2@bri.niigata-u.ac.jp

【広報担当者】

新潟大学広報事務室

TEL：025-262-7000

E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

新潟医療福祉大学入試広報部広報課