



CCN1/Cyr61 はヒト脳脊髄液において β アミロイド量と相関する
～ アルツハイマー病の病態に関連する臨床的マーカーとしての発見～

2026年6月12日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：荒井 秀典。以下 国立長寿医療研究センター）分子基盤研究部（部長：里 直行、副部長：篠原 充）、脳神経外科（部長：百田洋之）、精神科（部長：安野史彦）、診断イノベーション研究部（部長：春日健作）の研究グループは東京都健康長寿医療センター、新潟大学、三重大学、大阪医科大学との共同研究により、CCN1/Cyr61 はヒト脳脊髄液において β アミロイド(A β)量やリン酸化タウとよく相関する（注1）ことを発見し、その成果を iScience に発表しました。

（背景）

アルツハイマー病患者の脳内では、老人斑として蓄積する A β （注2）や神経原線維変化として蓄積するタウ（注3）といったタンパク質が病気の発症に関与していると考えられていますが、それらがどのように神経細胞死に結び付くのか、またどのような分子がそこに介在するのかなど、十分には分かっておりません。

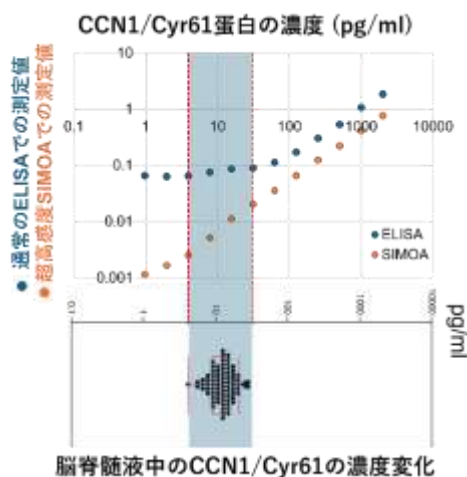
（研究成果の概要）

本研究では、当センター・バイオバンクに保管してある脳脊髄液を用いて、CCN1/Cyr61 という分子が A β やリン酸化タウの量とよく相関することを明らかにしました。さらに東京都健康長寿医療センターで保管している剖検脳を用いて、CCN1/Cyr61 は血管アミロイドや老人斑と共局在することがわかりました。

CCN1/Cyr61 は以前の我々の研究（参考文献1）において、肥満・糖尿病とアルツハイマー病の合併ではじめて発現増加する遺伝子の一つです。CCN1/Cyr61 は中枢ではある種のグリア細胞や血管内皮細胞から分泌され、細胞の外や脳脊髄液に出てくると考えられます。脳脊髄液は脳と接しているため、血液に比し、より脳の状態を反映しやすいと考



えられます。まず、本研究では脳脊髄液中の CCN1/Cyr61 を測定するために、SIMOA と呼ばれる超高感度の測定法を開発しました（図1）。その結果、通常測定で使用される



ELISA（注5）ではほとんど測定できなかった脳脊髄液中の CCN1/Cyr61 の濃度変化が十分に測定できるようになりました。

図1. 開発した超高感度測定系 SIMOA による脳脊髄液中の CCN1/Cyr61 の濃度変化の測定

次に、当センター・バイオバンクに保管してある脳脊髄液を用いて、この CCN1/Cyr61 とアルツハイマー病の病態バイオマーカーである A β やリン酸化されたタウとの関係を調べたところ、両者は非常によく相関することがわかりました（図2）。

グラフ内数字：相関係数rと統計的有意差p

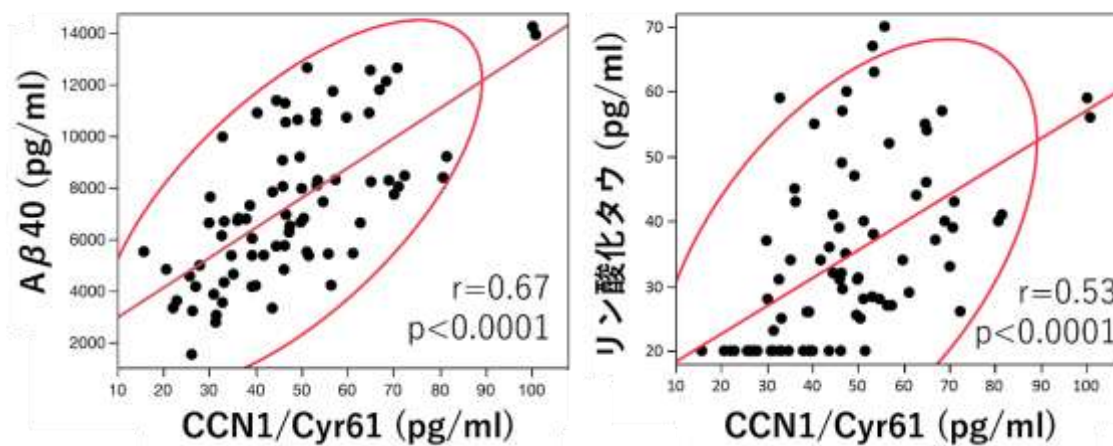


図2. 脳脊髄液の CCN1/Cyr61 は A β やリン酸化タウとよく相関する。

さらにアルツハイマー病患者さんの剖検脳を用いて CCN1/Cyr61 を病理組織染色（注6）したところ、CCN1/Cyr61 は血管のアミロイドや老人斑とよく共局在することがわかりま



した。

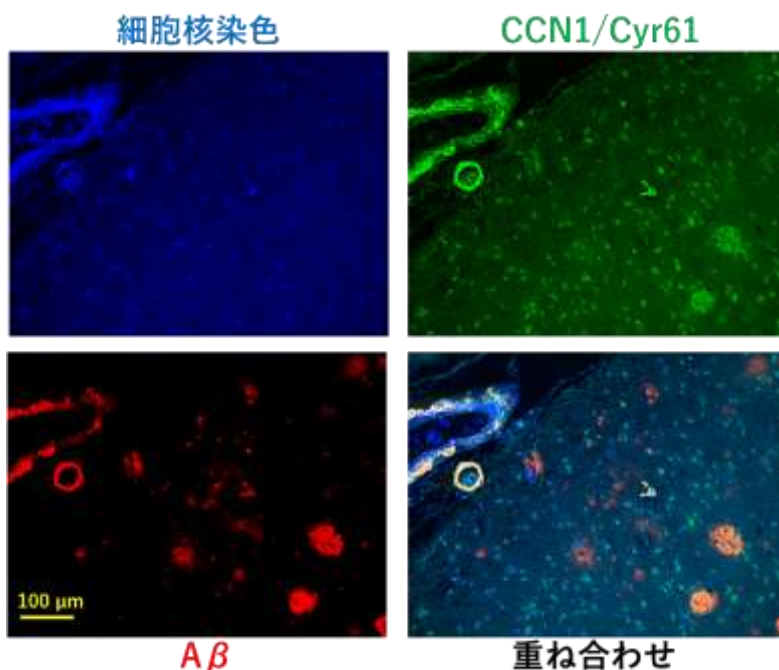


図3. CCN1/Cyr61 (緑色) は老人斑や血管アミロイド (Aβ、赤色) と共局在する。

(研究成果から考えられること)

これまでの我々の動物モデルを用いた研究において、CCN1/Cyr61 はアルツハイマー病の病態に何らかの形で関連していると考えられてきましたが、本研究において、やはり病態に関連しているという臨床レベルでのエビデンスが得られたと考えられます。

(今後の研究方針)

本研究で見つかったヒト脳脊髄液中でのアルツハイマー病バイオマーカーとの相関関係がどこまで病態を反映できるのか、疾患段階の異なる様々な患者から採取された脳脊髄液を用いて今後検証していく予定です。一方で、得られた結果はあくまで相関性であり、直接因果関係を示すようなデータではないため、それらの因果関係 (CCN1/Cyr61 がアルツハイマー病の病態にいかに関与するか等) を証明するための実験などを行い、研究をすすめていく予定です。CCN1/Cyr61 がアルツハイマー病の病態に関与するのであれば、CCN1/Cyr61 を阻害する薬剤が、アルツハイマー病の新しい治療薬になり得ます。

(注釈)

1. 相関：2種類のデータ間にある関係が強いということ。
2. Aβと老人斑：Aβはアルツハイマー病患者脳に老人斑として蓄積する小さなタンパク質。老人斑は1900年初頭にアロイス・アルツハイマー博士によって発見されていたが、



1992年にA β の前駆体蛋白(Amyloid Precursor Protein)の遺伝子変異が家族性アルツハイマー病患者で見つかったことから、アミロイド仮説という「A β がアルツハイマー病の原因である」という仮説が提唱され、A β 抗体療法が開発されるに至った。

3. タウと神経原線維変化：タウはアルツハイマー病患者脳に蓄積するもう一つのタンパク質。神経細胞内に存在する微小管結合タンパク質の一つであり、生理的には微小管を安定化させる役割であるが、アルツハイマー病脳内では神経原線維変化というタウ同士が凝集している蓄積物が観察される。老人斑よりも神経原線維変化の方が認知症の症状と相関すると一般的には考えられており、A β とタウの関係を明らかにすることが病態の理解に重要である。
4. ELISA：特定のタンパク含有量を発色の度合いで評価する生化学的手法の一つ。酵素反応により発色する酵素をあらかじめ付与した特異抗体を用いる。特異抗体と特定のタンパク質との反応を発色によって検知する。
5. 病理組織染色：疾病を解剖学的・組織形態学的に研究する手法。

(参考文献)

1. [Upregulated expression of a subset of genes in APP;ob/ob mice: Evidence of an interaction between diabetes-linked obesity and Alzheimer's disease.](#)

Shinohara M, Kikuchi M, Onishi-Takeya M, Tashiro Y, Suzuki K, Noda Y, Takeda S, Mukouzono M, Nagano S, Fukumori A, Morishita R, Nakaya A, Sato N. FASEB Bioadv. 2021 Mar 2;3(5):323-333. doi: 10.1096/fba.2020-00151.

(発表論文)

CCN1/Cyr61 associates with β -amyloid levels in human cerebrospinal fluids.

Mitsuru Shinohara#, Hiroyuki Momota#, Tsuyoshi Saito, Chisako Takenobu, Kensaku Kasuga, Ghupurjan Gheni, Kaori Kawai, Maho Morishima, Yuko Saito, Akihiro Shindo, Fumihiko Yasuno, Takeshi Ikeuchi, Akio Fukumori, Naoyuki Sato*
in press

(# co-first author, * corresponding author)

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

<この研究に関すること>

国立長寿医療研究センター研究所 認知症先進医療開発センター

分子基盤研究部 部長 里 直行

電話 0562-46-2311 (代表) E-mail nsato (at-mark) ncgg. go. jp

※ (at-mark を「@」に置き換えてください)

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター総務部総務課 総務係長 (広報担当)

☎474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

電話 0562(46)2311 (代表) E-mail webadmin@ncgg. go. jp