

チーム研究 細胞の自食に新たな機能発見 アルツ病発症機構に関与

理化学研究所はこのほど、細胞の自食に新たな機能があることを突き止め、この新機能がアルツハイマー病の発症に関与している可能性を明らかにした。理

学研究所はこのほど、アルツハイマー病は、脳機能障害を主症状とする神経変性疾患である。患者本人のみならず、介護する家族にとっても心身ともに多大な苦痛・疲労を伴うため、現代社会における最も深刻な病気のひとつとなっている。こうしたことから、その予防法・治療法の確立は喫緊の課題となっている。

アルツハイマー病発症には様々な原因があるが、主な原因として脳内でのAβ(アミロイドβペプチド)の蓄積や濃度の上昇が考え

られている。細胞から排出されて凝集したAβは不溶性のため脳内に蓄積し、アルツハイマー病に特徴的なアミロイド斑を形成する。一方、細胞内には、異常・過剰なタンパク質を速やかに分解・リサイクルする重要な仕組みとして「細胞の自食」が備わっている。この機能は、ヒトをはじめとする生物が生命活動を維持していくために必要不可欠なものである。自食作用が欠失すると、脳内のAβ量が上昇し、アルツハイマー

病発症へと結びつく可能性がある。そこで、研究チームは、自食機能を欠損させたマウスとAβを過剰に蓄積させたアルツハイマー病モデルマウスを掛け合わせたマウスを作成し、その発症メカニズムの解明に取り組んだ。まず、自食機能を欠失させるため、その機能にかかわるAtg7遺伝子を欠損させたマウス(Atg7欠損マウス)を作製。このマウスとアルツハイマー病モデルマウスを掛け合わせ

たマウスを作製した。これら2つのマウスを掛け合わせることで、自食機能の欠失とAβの過剰蓄積による様々な効果を解析することが可能となった。

20カ月齢まで飼育したアルツハイマー病モデルマウスと掛け合わせマウスについて、それぞれの脳内におけるアミロイド斑の蓄積量を調べたところ、予想に反し、アルツハイマー病モデルマウスに比べ、掛け合わせたマウスではアミロイド斑の蓄積量が約70分の1に激減していた。この結果は、細胞の自食機能が欠失した掛け合わせマウスでは、細胞内にAβが蓄積してしまい、細胞外へと排出されないため、脳内のアミロイド斑の蓄積量が減少したこと

を意味している、つまり、細胞の自食には、Aβの分解機能だけでなく、Aβを細胞外へ排出するという新しい機能があることが明らかになった。

次に、野生型マウス、Atg7遺伝子欠損マウス、アルツハイマー病モデルマウス、掛け合わせマウスについて、15カ月齢まで飼育した後、脳内における神経細胞の様子を調べた。その結果、掛け合わせマウスでは、神経細胞が死滅して脳が萎縮し、重量も減少していることが判明した。さらに、モリス水迷路試験による行動実験の結果から、掛け合わせマウスで、学習能力の低下と記憶障害の発生が確認された。

アルツハイマー病の脳内で早期からみることができると特徴的な病理変化のAβ

ロイド斑の蓄積が、掛け合わせマウスでは激減しているにもかかわらず、神経細胞死の発生、脳の萎縮、記憶障害の発生といったアルツハイマー病に似た症状が現れていることは、細胞内のAβに強力な毒性があることを示している。

今回の研究によって、Aβをアルツハイマー病発症メカニズムを解明するための標的物質とすることが極めて重要であることが確認された。今後、ハイスループットスクリーニングなどにより、自食機能を調節できるような因子(Aβ放出能を阻害する物質など)を同定し、その類似体を合成して構造活性相関を解析できれば、アルツハイマー病の予防薬・治療薬の発見に結びつく可能性がある。

遺伝子の働き変化影響

アルツハイマー病 発症研究で

東大が解明

最新のバイオ技術を使ってアルツハイマー病の発症メカニズムを解明する研究が進んでいる。東京大学の研究チームは、遺伝子の働きが周辺環境などで変化する「エピゲノム」が関与していることを突き止めた。理化学研究所などのグループは、細胞のオートファジー(自食)機能が関係していることをマウスの実験で解き明かした。エピゲノムは遺伝子の働きが老化やストレスなど外からの刺激などによって遺伝子の働きが変化する現象で、組織や細胞に影響を与えるほか、病気になるきっかけとなることが分かっている。

東京大学の岩田淳特任准教授らは死亡したアルツハイマー病患者約50人の脳の遺伝子を解析した。

正常な人の脳組織約70例と比較し、アルツハイマー病に関係が深いアミロイドβなど3つのたんぱく質の遺伝子にエピゲノムの異常があることを突き止めた。

岩田特任准教授は「今後マウスなどのモデル動物を使って、エピゲノム異常が起こる過程を調べていく」と話す。

理化学研究所の西道隆臣チームリーダーらは、自食機能の欠損がアルツハイマー病の発症に関係があるという仮説を立て、遺伝子操作で自食機能

能を欠損させたマウスを作製。さらにアルツハイマー病の症状を再現するマウスを掛け合わせ、脳神経細胞の変化を調べた。

アルツハイマー病の初期には一般的に細胞の外にアミロイドβがたまって「老人斑」という症状が出る。今回、掛け合わせマウスには老人斑が現れなかったが、脳の萎縮や記憶障害の症状は強く出た。

詳しく調べたところ、自食機能が働かなくなることで、アミロイドβが細胞の内側に異常蓄積することを確認した。自食機能にはアミロイドβを分解するだけでなく、細胞の外に排出するという新たな機能があることが分かった。