

令和元年 9 月 27 日

神経細胞でのオートファジーを治療標的とするための候補分子を発見 新しい神経細胞保護薬の開発へ

◆発表のポイント

- ・細胞質内のタンパク質を分解するシステムの一つであるオートファジー^[1]は、特定部位のみで活性を制御することができれば、各種神経疾患やがんの治療へ活用が可能ですが、その手法はまだ確立していません。
- ・神経細胞でのオートファジーを制御するアミノ酸トランスポーター^[2](SNAT1)を同定し、その機能を抑えることで、神経細胞死が抑制できることを発見しました。
- ・新規の神経保護薬の開発に応用されることが期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の山田大祐助教と宝田剛志研究教授の研究グループは、脳内の神経細胞に発現するアミノ酸トランスポーターの一つである SNAT1（Sodium-coupled neutral amino acid transporter 1、Slc38a1）を阻害することで、神経細胞でのオートファジーが活性化され、神経細胞死の抑制につながることを見出しました。成果は 9 月 18 日、国際科学誌「*Communications Biology*」の Research Article として掲載されました。今回見出した研究成果が、新規の神経保護薬の開発に応用されることが期待されます。

◆研究者からのひとこと

神経細胞に多く存在しているアミノ酸トランスポーターの活性化が、酸素欠乏時の神経細胞死を引き起こすことが分かりました。神経細胞のみを標的にした神経疾患の治療が将来的に可能になるかもしれません。今後も、副作用の少ない疾患治療の開発に応用できるような研究を行っていきたいと考えています。



山田助教



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

オートファジーは、細胞質内のタンパク質を分解するシステムの一つです。このシステムは、細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防ぐことに強く関与しているため、各種神経疾患の発症や、細胞のがん化にも関与することが知られています。アミノ酸やインスリンの欠乏によってオートファジーは誘導され、その信号は、細胞内制御因子 mTOR (mammalian target of rapamycin)^[3]を介したシグナルにより制御されています。mTOR は、通常オートファジーを抑制していますが、糖や栄養素（アミノ酸）の飢餓が起こると、mTOR が抑制され、オートファジーが脱抑制されることで活性化することが知られています。したがって、mTOR を抑制する薬剤はオートファジー活性化剤候補として挙げられ、代表的な薬剤の一つにラパマイシンが知られています。mTOR の活性阻害をターゲットにした疾患治療が注目され、数多くの mTOR 阻害薬物が開発されていますが、全身性に mTOR の機能を抑制させる mTOR 阻害剤を、特定組織に現れる病変に適用することは、主作用/副作用の観点から現実的には難しいと考えられます。

mTOR は、細胞内のアミノ酸量の増減を感知する機構を持ち合わせています。つまり、細胞内のアミノ酸（特にロイシンやグルタミン）の量が多い場合（高栄養時）は mTORC1 の活性は正に、一方アミノ酸量が低い場合（飢餓時）には、mTORC1 の活性は負に制御されます。したがって、細胞内アミノ酸プールが減少したことを感知した mTOR は、その活性の負の制御によりオートファジーを活性化し、細胞内タンパク質を分解することで細胞内アミノ酸量を上昇させます。私たちはこの合理的な、mTOR を介したオートファジー制御システムに注目しました。組織/細胞選択的に高発現し mTOR を制御するアミノ酸トランスポーターを探索し、その阻害剤を開発することができれば、部位特異的なオートファジー活性化による薬物治療が可能となるのではないかと考えました。

<研究成果の内容>

mTOR を制御する代表的アミノ酸であるロイシンやグルタミンを輸送基質とするアミノ酸トランスポーター14 種類に注目し、それらの発現をマウス各組織で調べると、中でもグルタミンを輸送基質とする SNAT1 が脳組織の、特に神経細胞に極めて限局的に発現していることを見出しました（図 1A）。次に、神経細胞で SNAT1 を欠損したマウス(=SNAT1 欠損マウス)を独自に作製し、脳梗塞^[4]後の神経細胞死の比較を行いました。通常のマウスと比較して、SNAT1 欠損マウスでは神経細胞における mTORC1 シグナルの活性化と細胞死が減少していることを明らかにしました（図 1B-C）。また、培養細胞を使用した解析の結果から、SNAT1 が欠損した神経細胞では、オートファジーが恒常的に活性化されていることが分かり、SNAT1 欠損により誘導される神経細胞保護効果は、オートファジー阻害剤の添加により消失することが分かりました。

<社会的な意義>

オートファジーには、神経細胞死を抑制する働きがあることが多く報告されてきましたが、神経細胞特異的に制御することは難しいとされてきました。今回の成果はその神経細胞特異的なオートファジーの制御機構を明らかにしたものです。神経細胞に極めて多く発現する SNAT1 を標的とす



PRESS RELEASE

ることで、神経細胞でのオートファジーシステムを選択的に制御することが可能となります。SNAT1の阻害剤の探索が有望な神経保護剤の開発につながると期待されます。

■論文情報

論文名 : Inhibition of the glutamine transporter Slc38a1 confers neuroprotection by modulating the mTOR-autophagy system

掲載紙 : *Communications Biology*

著者 : Daisuke Yamada, Kenji Kawabe, Ikue Tosa, Shunpei Tsukamoto, Ryota Nakazato, Miki Kou, Koichi Fujikawa, Saki Nakamura, Mitsuaki Ono, Toshitaka Oohashi, Mari Kaneko, Shioi Go, Eiichi Hinoi, Yukio Yoneda and Takeshi Takarada

D O I : 10.1038/s42003-019-0582-4

U R L : <https://www.nature.com/articles/s42003-019-0582-4>

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金の支援を受けて実施しました（新学術領域研究(16H01332)、基盤研究 C(16KT0192)）

■補足・用語説明

[1] オートファジー

細胞内のタンパク質を分解する機構の一つ。異常なタンパク質の蓄積を防ぐ役割を持っており、栄養飢餓状態になると亢進することが知られている。

[2] トランスポーター

細胞膜上に存在するタンパク質の一つであり、細胞内外の分子の輸送を担っている。アミノ酸トランスポーターの場合は、アミノ酸の輸送を担う。

[3] mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)

タンパク質や脂質の合成だけでなく、オートファジーなど細胞内の機能制御に重要なタンパク質複合体の一つ。アミノ酸を含めた栄養素によって活性化される。

[4] 脳梗塞

脳のある部位で血管が詰まってしまい、その結果として脳の神経細胞が死んでしまう疾患。

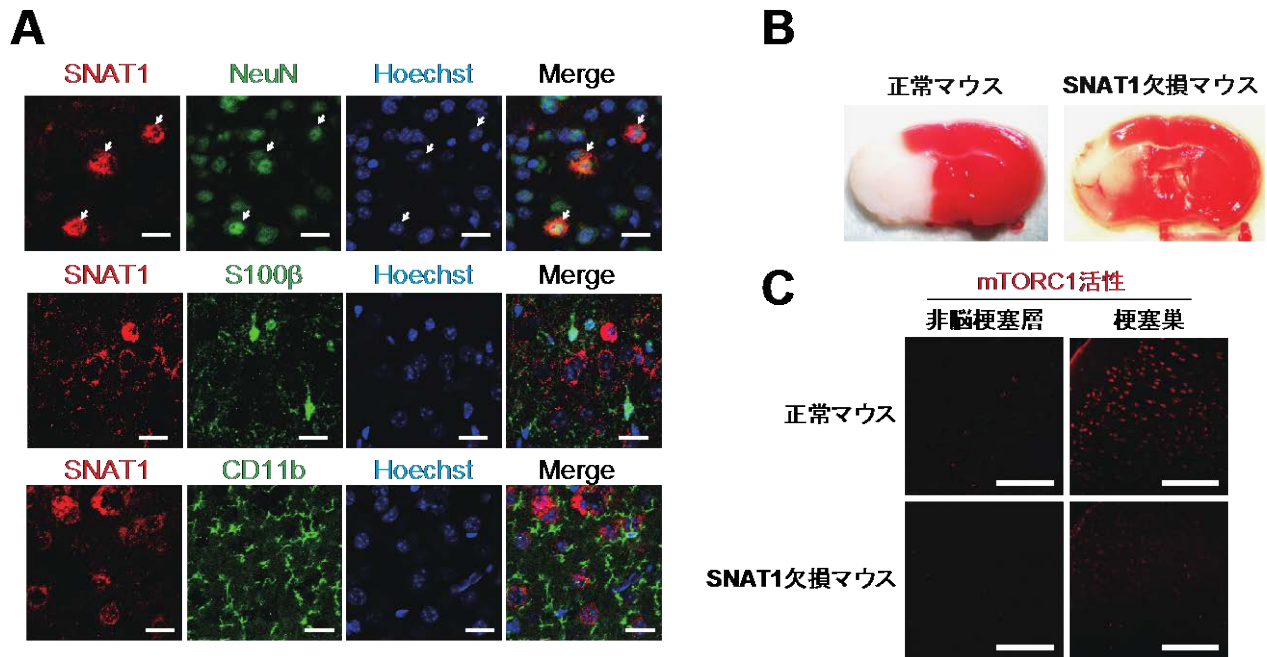


図 1

(A) マウス大脳皮質での SNAT1、NeuN (神経細胞)、S100 β (グリア細胞)、CD11b (ミクログリア) の発現。脳組織には主に神経細胞、グリア細胞、ミクログリアといった細胞が存在しているが、神経細胞のみに SNAT1 が存在していることがわかる。

(B) 脳梗塞後の壊死部分の比較。白色の箇所が脳梗塞によって細胞死が起きている場所を示す。SNAT1 欠損マウスでは、壊死部分が小さくなっていることに注目。

(C) 脳梗塞後のマウス大脳皮質における mTORC1 活性の比較。赤色の箇所は、mTORC1 が活性化されている箇所を示す。SNAT1 欠損マウスでは、梗塞巣での mTORC1 活性が低下していることに注目。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (医)
組織機能修復学分野 研究教授 宝田 剛志
(電話番号) 086-235-7407
(FAX) 086-235-7412



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。