



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和4年3月17日

岡山大学

アルツハイマー病における「交通渋滞」解消の可能性 ～病態特異的な小胞輸送障害機構の解明と新規治療標的としての期待～

◆発表のポイント

- アルツハイマー病（AD）の発症機構として、細胞内の物質運搬を司る小胞輸送に障害が起こるとする「交通渋滞仮説」が提唱されていましたが、その機構は明らかではありませんでした。
- 本研究では、ADモデル細胞・動物内に病因分子 β CTFが蓄積し、小胞輸送の制御に関わる脂質輸送酵素「リピッドフリッパーゼ」の構成因子TMEM30Aと結合することを発見しました。
- そして、 β CTFとTMEM30Aの結合により、リピッドフリッパーゼの酵素形成・活性が抑制され輸送障害を引き起こし、 β CTFに結合するペプチドT-RAPがADにおける小胞輸送障害改善効果を持つ可能性を示しました。
- 本研究成果はADにおける「交通渋滞」のメカニズムの一端を明らかにし、新たな創薬標的とな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の博士後期課程の大学院生である金城那香さん、同学術研究院医歯薬学域の高杉展正准教授らのグループは、順天堂大学、東京大学との共同研究として、交通渋滞仮説と呼ばれるアルツハイマー病（AD）発症機構の一端を解明し、新規治療標的として有望であることを明らかにしました。

ADは進行性の認知機能の低下を主訴とする神経変性疾患ですが、根本治療法は確立されておらず、詳細な発症メカニズムの解明と薬物標的の同定が必要です。これまでADの初期病態である輸送小胞（エンドソーム）の機能異常と肥大化による小胞輸送障害が発症端緒であるとする「交通渋滞仮説」が提唱されていましたが、そのメカニズムは不明でした。当研究グループはAD関連遺伝子APPの病的代謝物の一つ β CTFの輸送小胞内の結合パートナーとしてTMEM30Aを同定しました。

TMEM30Aは脂質二重膜の組成決定に関わり小胞輸送を制御するリピッドフリッパーゼの構成成分です。本研究では動物・細胞をもちいたAD病態モデルにおいて β CTFの蓄積がリピッドフリッパーゼの形成・活性を低下させることを明らかにしました。さらにTMEM30Aに由来する β CTF結合性のペプチドT-RAPを同定し、本ペプチドが小胞輸送障害を改善できることを示しました。

本研究成果はAD発症機構の解明、及び新たな治療標的の同定につながることを期待されます。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

リピッドフリッパーゼの活性測定については、従来の手法の多くが形質膜におけるリピッドフリッパーゼを対象としており、エンドソームにおける活性を測定することが難しかったです。

本研究で初期的な樹立を行なった活性測定系は、感度の問題など今後さらなるバリデーションが必要ですが、将来的に小胞輸送障害の定量測定系に応用できるのではないかと考えます。また、本研究で得られた知見が、ほんのわずかでも当該分野の今後の研究を発展させることができればと期待しています。



金城 那香（大学院生）

■発表内容

<現状>

アルツハイマー病は進行性の認知機能の低下を主訴とする神経変性疾患であり、高齢化が進む先進国では患者数が増加し、その根治療法の開発は喫緊の課題です。ADの病理所見として、初期から老人斑と呼ばれる異常構造物が出現することから、その構成成分であるアミロイドβ (Aβ) ペプチドの凝集を病因とする「アミロイド仮説」が発症機序として有力視されています。

一方で、アミロイド仮説に基づいた創薬開発は頓挫を続けており、アミロイド仮説を補完するような発症機序の存在が予想されており、現在ADの最初期では細胞内の物質輸送を担う「小胞輸送」の障害により輸送小胞が肥大化するとする「交通渋滞仮説」が提唱されています(図1)。一方で、その分子メカニズムは不明でした。

<研究成果の内容>

私たちのグループでは、Aβの前駆体であるβCTFと呼ばれる病的代謝物が初期AD患者脳で蓄積することに注目し、βCTFがリピッドフリッパーゼの構成因子の一つTMEM30Aと結合することを明らかにしていました(Takasugi *et al.*, PLoS One, 2018)。リピッドフリッパーゼは、脂質二重層においてホスファチジルセリン(PS)などのリン脂質を細胞質側に輸送し、リン脂質の非対称性を制御することで小胞輸送に関与します(図2)。

本研究ではAD細胞・動物モデルの解析により、βCTFが細胞内に蓄積しTMEM30Aと結合するとリピッドフリッパーゼの形成・活性が低下することを明らかにし、小胞輸送障害を誘導する可能性を示しました。

さらに、βCTFと結合するペプチドであるT-RAPを同定し、T-RAP処理はβCTF誘導性でありADにおける交通渋滞の指標である輸送小胞の肥大化を抑制できることを明らかにし、新たな治療標的として有望であることを示しました。

PRESS RELEASE

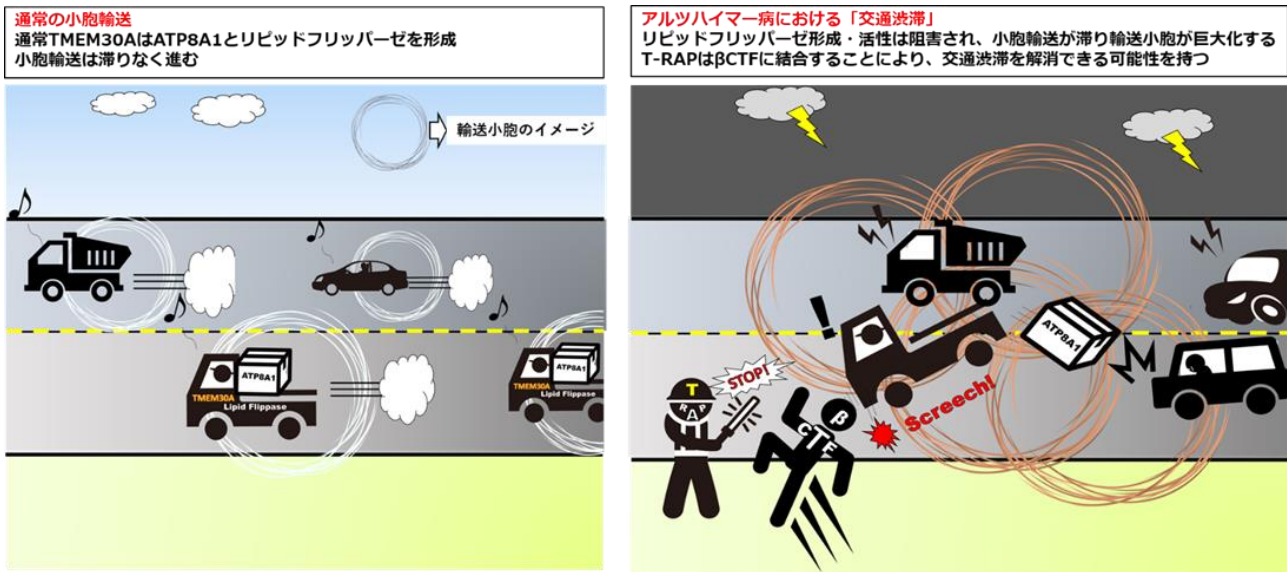


図 1. AD における小胞輸送障害の概念図

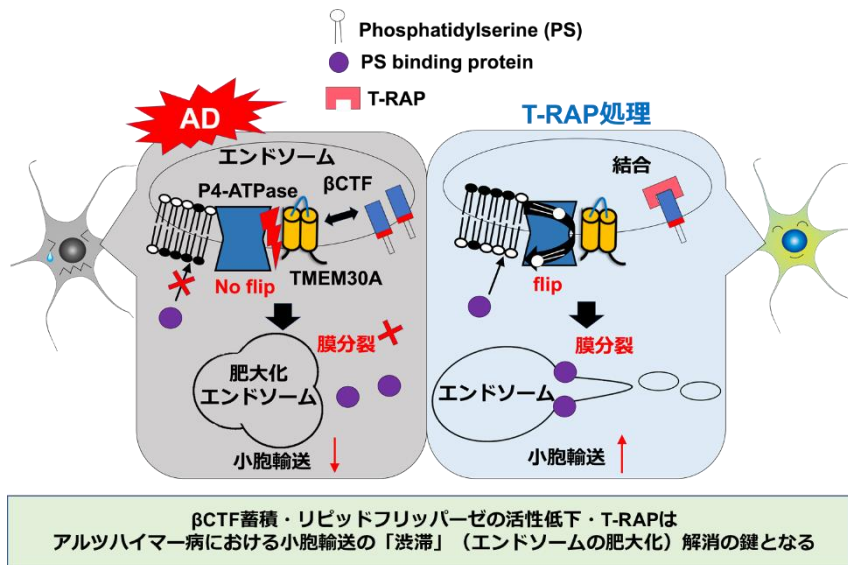


図 2. T-RAP ペプチドによる小胞輸送障害改善効果

<社会的な意義>

本研究では「交通渋滞仮説」の分子メカニズムの解明・および創薬可能な薬物標的を提案している点に意義があります。今後 T-RAP のような性質を持つ化合物を同定することにより AD の根治・予防治療につなげていきたいと考えています。

■論文情報等

論文名：Lipid flippase dysfunction as a therapeutic target for endosomal anomalies in Alzheimer's disease



PRESS RELEASE

掲載紙：iScience

著者：Nanaka Kaneshiro, Masato Komai, Ryosuke Imaoka, Atsuya Ikeda, Yuji Kamikubo, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Taisuke Tomita, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo, Takashi Sakurai, Takashi Uehara, Nobumasa Takasugi

DOI：https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103869

URL：https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)00139-0#%20



■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 C 17K08272, 20K07014, JSPS fellowship 19J2244213）、公益財団法人ライフサイエンス振興財団、両備櫻園記念財団などの助成のもと行われました。

■補足・用語説明

・小胞輸送

膜の分離（出芽）や融合により、オルガネラ同士やオルガネラ膜と形質膜との間で、輸送小胞を介し、物質の運搬を行う経路。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

准教授 高杉 展正

TEL：086-251-7985



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。