

2021年2月22日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脳内の「ゴミ」を生み出す装置の多様性を発見 ーアルツハイマー病の病因物質の産生制御の可能性へー

慶應義塾大学医学部生理学教室の渡部博貴特任講師と岡野栄之教授らを中心とする研究グループは、ヒト iPS 細胞（注 1）由来の神経細胞を用いて、アルツハイマー病（注 2）発症の原因とされている脳内の「ゴミ」を生み出す装置にはいくつかのサブタイプが存在することを発見しました。

アルツハイマー病の患者脳内には、アミロイドβ（Aβ）（注 3）から成る異常な凝集体の「ゴミ」が蓄積していることが知られており、これが病気の発症に寄与していると考えられています。本研究グループは、Aβを産生するγ-セクレターゼ複合体（注 4）を構成する触媒サブユニット・プレセニリン（PS）には2つの型（PS1及びPS2）が存在することに着目し、ゲノム編集技術（注 5）を用いて各々の触媒サブユニットあるいは両方を欠失させたヒト神経細胞モデルの開発に世界で初めて成功しました。

これらのヒト神経細胞から産生されたAβを検討したところ、PS2を持つγ-セクレターゼ複合体からは、Aβの中でも毒性の強い種類が産生されていることが示されました。さらに、特異的な免疫細胞染色によって、PS2を持つγ-セクレターゼ複合体は主に後期エンドソーム（注 6）に局在していることがわかりました。これらのことから、γ-セクレターゼ複合体の触媒サブユニットの種類および神経細胞内での局在部位により、Aβの産生能の差異が生じることが明らかになりました。

今回の研究成果は、ヒト神経細胞モデルを用いてAβ産生装置の多様性を示すことに成功したものであり、より毒性の高いAβを産生しうるγ-セクレターゼ複合体サブタイプのみを標的とした創薬が期待されます。

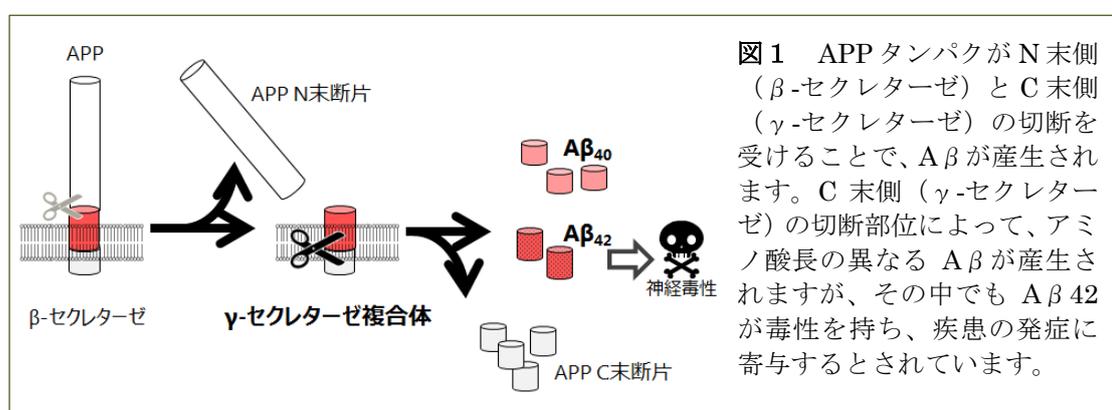
本研究成果は『eNeuro』オンライン版で2021年2月19日（米国東部時間）に公開されました。

1. 研究の背景と概要

高齢化社会の日本では、高齢者の4人に1人が認知症またはその予備軍とされており、この疾患に掛かる莫大な経済コストが問題となっています。特に認知症の中で最も患者数の多いアルツハイマー病は、病気の発症メカニズムを基にした根本的治療薬の開発に成功しておらず、現在は対症療法に頼らざるを得ない状況です。

アルツハイマー病患者の脳では、老人斑と呼ばれる「ゴミ」のような異常凝集体が病理所見として知られており、近年の研究によりその主成分であるアミロイドβ（Aβ）が病気の発

症に深く関与していると考えられています。A β は、その前駆体タンパク質 APP から β -セクレターゼと γ -セクレターゼ複合体で切り出されることによって産生されます（図 1）。この時、 γ -セクレターゼ複合体の切断部位によってさまざまな長さの A β が産生されますが、40 アミノ酸長の A β 40 と 42 アミノ酸長の A β 42 が生体内代謝産物の大部分を占めており、発症に寄与するのは毒性の強い A β 42 であるとされています。 γ セクレターゼ複合体の触媒サブユニット・プレセニリン（PS）は 2 つの遺伝子（PS1 及び PS2）のいずれかに由来し、両遺伝子ともアルツハイマー病の原因遺伝子として同定されていますが、PS 変異は A β 42 の産生を亢進すると考えられています。しかし、2 つの触媒サブユニット（PS1, PS2）の生理的条件化での機能に迫った研究は限られていました。PS 遺伝子改変マウスや非神経の細胞株を用いた研究では、A β の産生能は主に PS1 を含む γ セクレターゼ複合体が重要であるとされてきましたが、ヒト神経細胞内における 2 つの触媒サブユニットの詳細な生理的機能はこれまで明らかにされていませんでした。

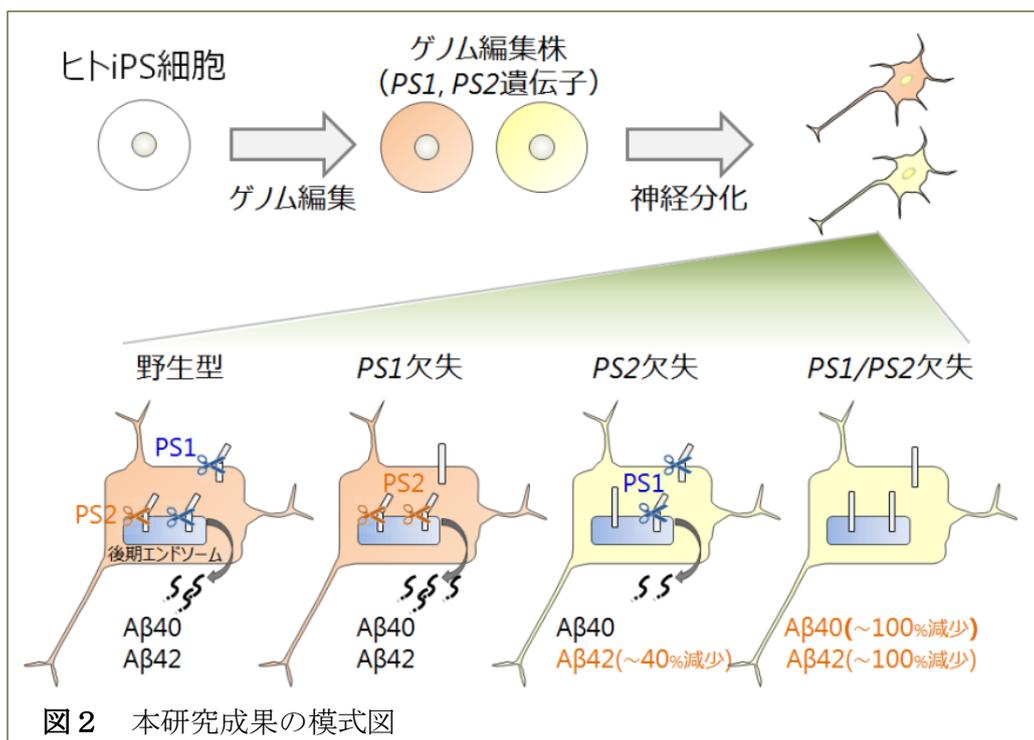


2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、ゲノム編集技術を用いて、健康人由来 iPS 細胞の PS1 遺伝子と PS2 遺伝子を改変したゲノム編集株を作成しました。次に、当研究室で開発した iPS 細胞から大脳皮質神経細胞への高効率な分化誘導法を用いることで、PS1 あるいは PS2 遺伝子、または両遺伝子を欠失させたヒト大脳皮質神経細胞を作成しました。野生型、PS1 欠失、PS2 欠失、PS1/PS2 欠失の神経細胞から産生される A β 量を詳細に検討したところ、PS1/PS2 欠失の神経細胞では予想通り A β 40 および A β 42 の産生が無くなっている一方、A β 42 産生は PS2 欠失の神経細胞でも最大で 40% 有意に減少していることがわかりました（図 2）。この結果から、毒性の高い A β 42 の産生には PS2 が重要な役割を持っていることが考えられました。

興味深いことに、遺伝子改変マウスを用いた先行研究では、PS1 遺伝子を欠失しただけで A β 40 と A β 42 共に顕著な低下がみられることから、ヒト神経細胞とマウス神経細胞では PS1 と PS2 の A β 産生能に差があることが示唆されました。さらに、 γ セクレターゼ複合体に対する抗体を用いた免疫細胞化学染色を行ったところ、PS1 を持つ γ セクレターゼは顕著な細胞内局在を示さない一方、PS2 を持つ γ セクレターゼ複合体の約 50% は後期エンドソームに局在していることが明らかとなりました。以上の結果から、これまで均一と考えられてきた個々の γ セクレターゼ複合体は、触媒サブユニットの種類および細胞内での局在部位の多様性を持つことによって、A β 産生能などの機能面での差異を獲得することが示されました。本研究で得られた成果を発展させ、患者で同定されたこれら遺伝子変異を解析することで、アルツハイマー病における PS の病態生理学的意義の理解が深まると考えられます。

本研究で明らかとなった PS/ γ セクレターゼ複合体の多様性から、アルツハイマー病発症に重要な毒性 A β の産生に寄与している γ セクレターゼ複合体サブタイプを特異的に阻害する創薬開発につながる可能性が期待されます。



3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP15H06587、JP17K08668、JP19H01015、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業「精神・神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究」、再生医療実現拠点ネットワークプログラム「神経疾患特異的 iPS 細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究」による支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Flexible and accurate substrate processing with distinct presenilin/ γ -secretases in human cortical neurons

タイトル和訳：ヒト神経細胞ではプレセニリン/ γ -セクレターゼ複合体によって基質が柔軟にかつ正確に切断される

著者名：渡部博貴、今泉研人、蔡哲夫、周智、富田泰輔、岡野栄之

掲載誌：eNeuro オンライン版

DOI：10.1523/ENEURO.0500-20.2021

【用語解説】

(注1) iPS 細胞：血球細胞などの体細胞に特定の転写因子を導入することによって、あらゆる組織や細胞への分化能と自己増殖能を獲得した細胞です。

(注2) アルツハイマー病：老人斑、神経原線維変化、神経細胞死を病理学的特徴とする初老期発症の進行性神経変性疾患で、日本での患者数は約 300 万人以上と推定されています。

(注3) アミロイド β (A β)：老人斑の主成分である 40 アミノ酸前後の長さの疎水性ペプチドです。

- (注 4) γ -セクレターゼ複合体：PS1 と PS2、いずれかを触媒サブユニットとして 4 種類のタンパク質から構成されるアスパラギン酸プロテアーゼ複合体です。
- (注 5) ゲノム編集技術：部位特異的ヌクレアーゼを用いて、細胞内の任意のゲノム配列を改変させる手法で、そのひとつである CRISPR-Cas9 は 2020 年のノーベル化学賞を受賞した革新的な技術です。
- (注 6) 後期エンドソーム：エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた分子を運搬するオルガネラの一つで、後にリソソームと融合することが知られています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 生理学教室

特任講師 渡部 博貴 (わたなべ ひろたか)

教授 岡野 栄之 (おかの ひでゆき)

TEL : 03- 5363-3747 FAX : 03- 3357-5445

E-mail : hwatanabe@keio.jp or hidokano@keio.jp

<http://www.okano-lab.com/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。