

解禁日時:2021 年 10 月 11 日(月)午後 6 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021 年 10 月 8 日

国立大学法人東京医科歯科大学

「神経変性が加速する分子メカニズムを解明」 — 老化・変性の加速媒介分子を標的とする認知症治療の実用化へ期待 —

【ポイント】

- アルツハイマー病態の脳において神経細胞死が加速的に増加する分子メカニズムを解明しました。
- 神経細胞死の加速的増加の主な原因が加速媒介分子HMGB1であることを示しました。
- 細胞外HMGB1から惹起される細胞内リン酸化シグナルがKu70のDNA損傷修復機能を阻害し、神経細胞のTRIADネクロシス^{※1}を誘導することを発見しました。
- 細胞外HMGB1の誘導するTRAIDネクロシスは老化の神経細胞死そのものであることが示唆され、老化と神経変性の関係性に対して重要な知見を加えました。
- 神経細胞一次繊毛のアルツハイマー病態への関与を示唆する結果を得ました。

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター神経病理学分野の岡澤均教授の研究グループは、理化学研究所、産業技術総合研究所、東京都医学総合研究所、イタリア・サンラファエル科学研究所などとの共同研究で、アルツハイマー病態における HMGB1 を介した神経変性加速の分子メカニズムを解明し、神経変性と老化に共通する細胞死メカニズム、ならびに細胞繊毛のアルツハイマー病態への関与を合わせて発見しました。これによって、神経変性と老化の関係性に重要な知見を加えるとともに、岡澤教授の研究グループが進めてきた HMGB1 抗体によるアルツハイマー病等への認知症治療開発の科学的根拠がさらに固まりました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(新学術領域・シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成)、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤 A)、文部科学省「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」、日本医療研究開発機構「産学連携医療イノベーション創出プログラム」セットアップスキーム(ACT-MS)などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、Springer Nature が発行する国際科学雑誌 Communications Biology において、2021 年 10 月 11 日午前 10 時(英国夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

社会の高齢化が進む日本では、神経変性に起因する認知症はより大きな問題となっています。既に高齢者のほぼ5人に1人が認知症に罹患していると言われ、その半分以上は、神経変性による認知症の代表格であ

るアルツハイマー病が原因です。さらに、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症と呼ばれる変性性認知症も知られています。また、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、脊髄小脳失調症などの変性疾患も、類似の病態を持つ「神経変性疾患」です。神経変性の特徴は、①老化の始まる中高年に発症すること、②神経細胞あるいはグリア細胞に異常なタンパク質やRNAが蓄積し神経細胞機能が低下すること、そして、③最終的に神経細胞が死ぬこと(神経細胞死)です。②については、国内外で非常に多くの研究がなされてきましたが、①と③が、どのような関係にあるかは、大きなナゾでした。

岡澤教授の研究グループは、②に関してこれまでに、DNA 損傷に対する修復機能低下が神経変性共通病態であることを、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病など複数の神経変性疾患において、世界に先駆けて報告してきました(Qi et al. Nature Cell Biol 2007; Enokido et al. J Cell Biol 2010; Fujita et al. Nature Commun 2013; Ito et al. EMBO Mol Med 2015; Taniguchi et al. Hum Mol Genet 2016; Homma et al, Life Sci Alliance 2021)。また、アルツハイマー病あるいは前頭側頭葉変性症の病態において、非常に早期から、TRIAD ネクロシスという神経細胞死が起きていることを見出してきました(Tanaka et al, Nature Commun 2020; Homma et al, Life Sci Alliance 2021)。しかし、DNA 損傷修復機能低下と TRIAD ネクロシスが、どのような分子的関連性を持ち、『神経細胞死の加速的増加』につながっていくのかについては、未解明の状況でした。

そこで、岡澤教授の研究グループは、神経細胞が TRIAD ネクロシスを起こす際に、細胞老化関連分泌形質(SASP)^{※2} および組織障害関連分子群(DAMP)^{※3} の代表格である HMGB1^{※4} が放出されること(Scaffidi et al, Nature 2002; Fujita et al, Sci Rep 2016)を元に、放出された HMGB1 が周辺の神経細胞の生存に関わる分子に影響を与えるのではないかと仮説を立てて検証しました。

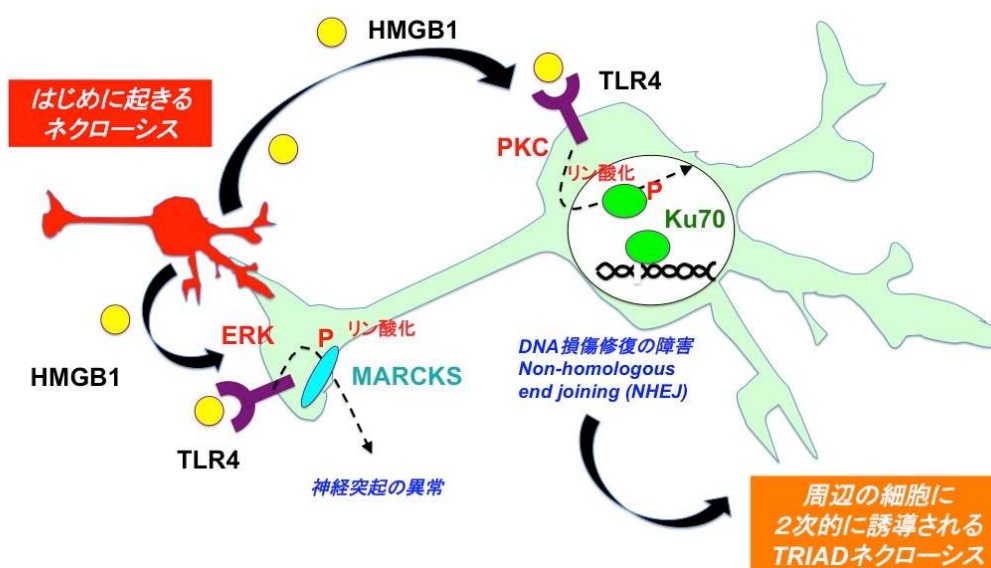


図1: HMGB1-TLR4-Ku70を介して、神経細胞死が周辺に伝搬するときの分子メカニズム

その結果、アルツハイマー病患者の死後脳を網羅的解析したプロテオームデータ^{※5}を改めて見直すと、Ku70というDNA損傷修復分子が異常にリン酸化を受けていることがわかりました。リン酸化 Ku70は損傷DNAへの移動と損傷DNAへの結合が低下しており、結果としてDNA損傷修復機能低下が低下していました(図1)。さらに、Ku70リン酸化が細胞外HMGB1に由来する出来事であることを、HMGB1とその受容体との結合を阻害する、新たなヒトHMGB1モノクローナル抗体^{※6}を作成し、HMGB1抗体投与を受けたアルツハイマー病モデルマウスを用いて確認しました。

例えば、コロナウィルスが1人の患者から3人の患者に感染すると、病気の患者数が爆発的に増加するように、HMGB1を介して細胞死が1個の神経細胞から3個の神経細胞に伝搬すると、脳内の細胞死が加速的に増加することを意味しています。HMGB1抗体投与マウスではKu70リン酸化が起こらず、神経細胞のDNA損傷、細胞死、さらにアミロイド細胞外凝集、認知機能障害の全てが抑制されていました(図2、3)。

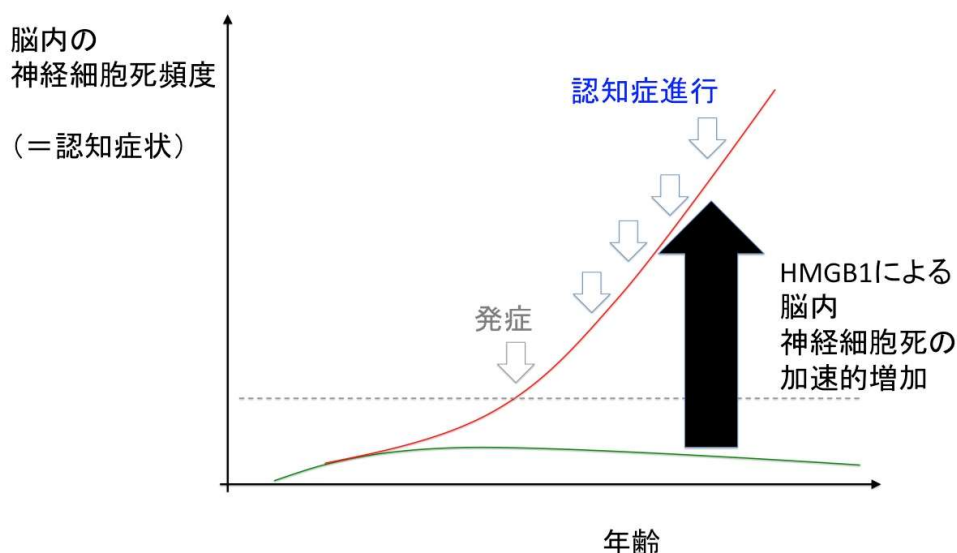


図2: HMGB1による神経細胞死の伝搬・加速のイメージ

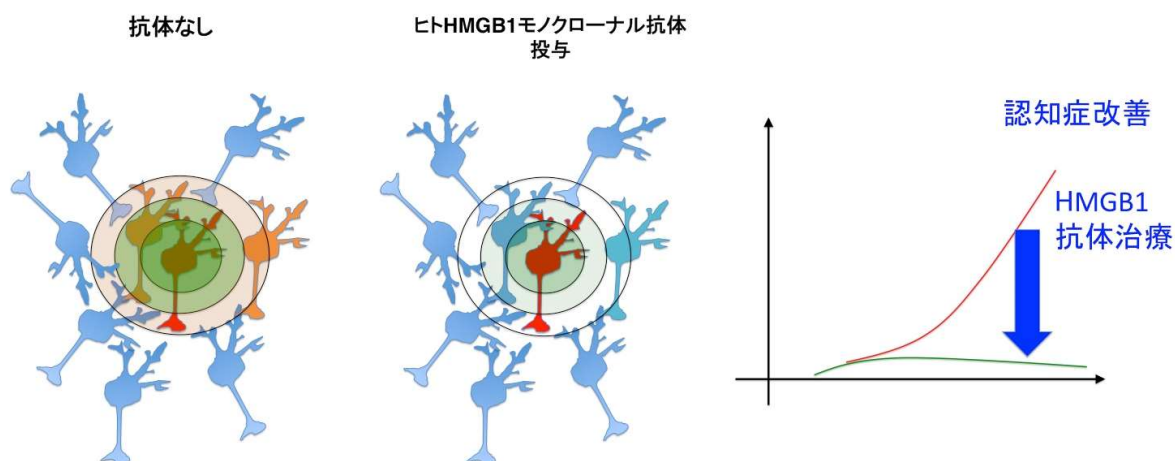


図3: HMGB1抗体治療は神経細胞死加速を抑制する

また、ネクローシス^{※7}には様々なタイプがあることが現在までに知られていますが、アルツハイマー病患者脳とモデルマウスで起きているネクローシスは、TRIAD ネクローシスであり、他のネクローシス (necropotosis, paraptosis, pyroptosis など) ではないことを確認し、さらに、TRIAD ネクローシスは、細胞老化 (senescence) の形質を併せ持っていることを発見しました。つまり、TRIAD ネクローシスは神経細胞老化の終末形として起きる現象でもあり、『神経変性疾患では、老化細胞死そのものが通常より促進されている』ということになります(図4)。「HMGB1 とアルツハイマー病の関係」「老化ニューロン細胞死の本態としての TRIAD ネクローシス」を初めて発見したのは岡澤教授グループが最初ですが、続いてテキサス大学のグループもタウ・オリゴマー^{※8}がグリア細胞からの HMGB1 を介して脳老化を促進するという興味深い報告を発表しています(Gaikwad et al, Cell Reports 2021)。したがって、この図式は、今後、より多くの神経変性疾患に一般化する可能性があります。

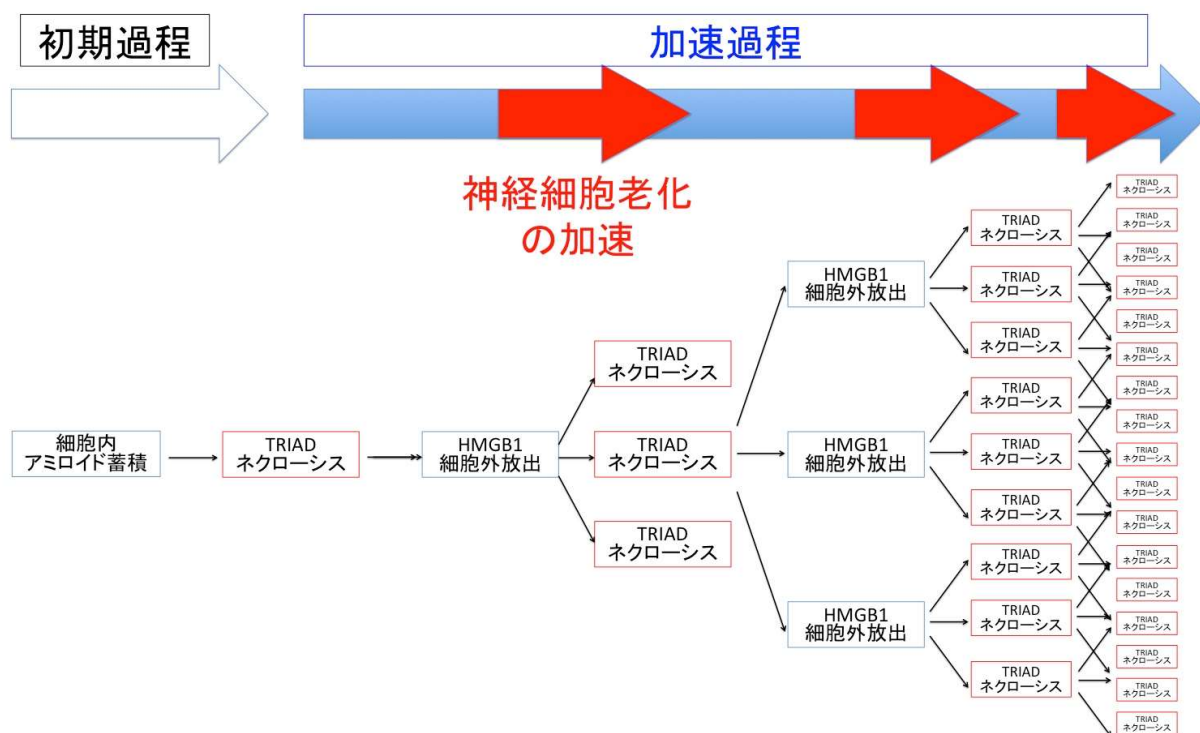


図4: TRIADネクローシスとHMGB1による神経細胞死加速・老化加速

一方、DNA 損傷の下流の出来事として生じる遺伝子発現変化を、HMGB1 刺激を加えた培養ニューロンと刺激なし培養ニューロン、およびアルツハイマー病原因遺伝子変異を持つ iPS 細胞由来培養ニューロンと変異なし iPS 細胞由来培養ニューロンの、遺伝子発現プロファイルの比較から検討してみました。その結果、細胞の一次繊毛(primary cilia)に関わる分子の mRNA 発現量が大きな影響を受けていました。さらに、アルツハイマー病患者脳でもニューロンの一次繊毛の減少が示唆されました。加齢脳やアルツハイマー病態における一次繊毛の働きは、ほとんど未解明であり、今後の発展が期待されます。

【研究成果の概要と意義】

今回の研究では、アルツハイマー病において加齢とともに神経細胞死が加速的に増加するメカニズムを解明し、それを仲介する最重要因子が HMGB1 であることを同定しました。さらに、HMGB1 で誘導される TRIAD 細胞死が、老化の最終形としての細胞死と同一であることも明らかになりました。前者は、HMGB1 抗体治療等のアルツハイマー病あるいは他の認知症を含む神経変性疾患全般を対象とする根本治療へ発展することが期待されます。岡澤教授グループは日本医療研究開発機構の支援を受けて、実用化を目指した研究開発を開始しています。一方、後者は、神経変性と老化の関係という、重要な科学的テーマに発展することが期待できます。

【用語解説】

※1 TRIAD ネクローシス

2006 年、岡澤教授らが発見した新規細胞死で、転写の基本的分子である RNA polymerase II の特異的阻害によって神経細胞に非常に緩慢なネクローシス様細胞死が起こることを発見し、Transcriptional Repression-Induced Atypical cell Death (TRAID)と命名した (Hoshino et al., J Cell Biol 2006)。TRIAD は、アポトーシスの形態学的・生化学的特徴を持たず、オートファジー細胞死とは異なりオートファゴソームの拡大・増加はなく、小胞体が膨張する形態学的特徴をもち、網羅的解析から YAP が TRAID に関与することを報告した (Hoshino et al., J Cell Biol 2006; Mao et al., Hum Mol Genet 2016; Tanaka et al., Nat Commun 2020)。他の necroptosis, paraptosis, pyroptosis などのネクローシス亜型とも異なる (Homma et al, Life sci alliance 2021)。

※2 細胞老化関連分泌形質 (SASP)

細胞に対するストレス、例えば DNA ダメージなどで、増殖していた細胞の細胞周期が停止する細胞老化 (senescence)において細胞から放出される分泌物質の総称。神経変性疾患において、非増殖型細胞である神経細胞、あるいはグリア細胞でも、senescence の形質が見られることが近年報告され、炎症性サイトカインや HMGB1 が分泌される。

※3 組織障害関連分子群(DAMP)

ダメージを受けた細胞が細胞外に放出する分子群のこと。HMGB1、S100、アミロイドβ、タウなどのタンパク質以外に、尿酸、RNA、DNA、ヘパラン硫酸なども含まれる。多くは炎症を惹起して周辺細胞に悪影響を与える。アミロイドベータも DAMP の一つと考えられているが、HMGB1 に比べて神経突起変性効果が弱いことが報告されている (Fujita et al, Sci Rep 2016)。Toll-like receptor (TLR) は DAMPs の受容体として代表的なものである。

※4 HMGB1

High mobility group box1 の略称。概ね 215 個のアミノ酸から形成されるタンパク質で、細胞の核内に豊富に存在し、DNA の構造を変換する働きをもつ。この働きは転写、複製、DNA 損傷修復など多くの重要な核機能を果たすうえで必須のものと考えられている。近年、HMGB1 は細胞質にも移行してオートファジーやミトコンドリア DNA 損傷修復にも働くことが示されている。このように細胞の生存には必須なタンパク質である一方、細胞が

ダメージを受けた場合には、細胞外に放出されて細胞障害もしくは炎症反応を惹起する。岡澤教授のグループは、アルツハイマー病の超早期に起こる TRIAD ネクローシスから放出される HMGB1 が周辺の神経細胞の突起変性(今回報告した『細胞死』ではない)を誘導すること、および HMGB1 抗体がこの神経変性の拡散を抑制することを報告している(Fujita et al, Sci Rep 2016; Tanaka et al, Nature Commun 2020)。また、同グループは、前頭側頭葉変性症の超早期においても、発生段階から持ち越されたニューロンの DNA 損傷のために、TRIAD ネクローシスが起きていることを報告している(Homma et al, Life Sci Alliance 2021)。

※5 プロテオームデータ

プロテオーム解析においては、タンパク質を消化して得られたペプチドの質量分析と、タンパク質のアミノ酸配列データベースとの照合によりペプチドを同定し、その情報を元にタンパク質を同定することができる。プロテオームは特定のタンパク質ではなく、サンプルに含まれる全てのタンパク質を網羅的に検索することを言う。プロテオームデータは網羅的タンパク・ペプチド発現量データのことである。

※6 抗 HMGB1 ヒトモノクローナル抗体

本研究では、株式会社カイオム・バイオサイエンスの ADLib システム[®]を用いて取得された、抗 HMGB1 抗体を使用している。ADLib システム[®]とは、ニワトリ DT40 細胞の抗体遺伝子の組換え活性化によって抗体を作製する同社独自の技術である。

※7 ネクローシス

細胞死には様々な形がある。このうち、代表的なものはアポトーシスとネクローシスである。アポトーシスはプログラム細胞死とも呼ばれ、細胞の内外の原因によって能動的に特定シグナル経路が活性化されることで生じる。これに対して、古典的なネクローシスは強力な外的障害要因(熱、放射線、出血、化学物質など)で受動的に起こる細胞死である。形態学的には、アポトーシスは核クロマチン濃縮、核膜乖離など核の変化が優位である。細胞は全体に縮小していく。これに対して、ネクローシスは核よりも細胞質の変化が目立ち、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の膨張、破裂などがみられ、細胞は膨張する。近年、ネクローシスにも特定のシグナル経路活性化により誘導されるものが知られるようになってきた。(用語解説#1 を参照)

※8 タウ・オリゴマー

細胞の形態・細胞分裂・細胞内輸送などに関わる微小管の形成を促進するタンパクとして、Kirshnerらがブタ脳から単離した。アルツハイマー病、ピック病、進行性核上性麻痺などにおいて、タウが凝集・線維化した細胞内沈着物(神経原線維変化)が見られる。タウは、単量体(モノマー)の状態から、beta-sheet 構造をとりながら2量体・3量体、多量体と重合化する(オリゴマー化)。その過程で顆粒状タウオリゴマー、タウ線維(タウ・フィブリル)へと凝集過程が進行する。

【論文情報】

掲載誌: Communications Biology

論文タイトル: HMGB1 signaling phosphorylates Ku70 and impairs DNA damage repair in Alzheimer's disease pathology

【研究者プロフィール】

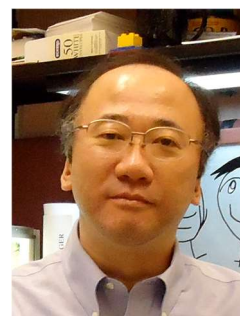
岡澤 均(オカザワ ヒトシ) Hitoshi Okazawa

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 教授、脳統合機能研究センター長

研究領域

神経内科学、神経科学、神経病理学、分子生物学



田中 ひかり(タナカ ヒカリ) Hikari Tanaka

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 助教、

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



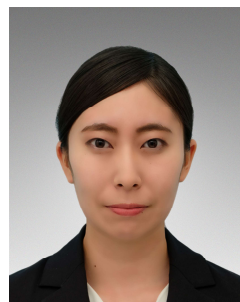
近藤 和(コンドウ カノウ) Kanoh Kondo

東京医科歯科大学難治疾患研究所

神経病理学分野 大学院生、

研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 氏名 岡澤 均(オカザワ ヒトシ)

TEL: 03-5803-5847 FAX: 03-5803-5847

E-mail: okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp