

2023年3月28日

分野：生命科学・医学系

キーワード：パーキンソン病、 α シヌクレイン、蛋白質凝集、ホスファチジルイノシトール3リン酸(PIP3)

パーキンソン病の発症の源流を解明 —ホスファチジルイノシトール3リン酸による蛋白質凝集— 【記者発表：3月31日（金）14時～@オンライン】

【研究成果のポイント】

- ◆ パーキンソン病^{*1} (PD)患者の脳内では α シヌクレイン(α Syn)^{*2}という蛋白質が凝集して蓄積する事が広く知られているが、その原因は一部の患者を除き不明であった。我々はこれまでの患者脳の研究で α Syn凝集体にはなんらかの脂質が中心にあることを見出しており、脂質が α Synの性質を変えて凝集させるという仮説を立てた。
- ◆ ホスファチジルイノシトール3リン酸(PIP3)^{*3}を α Synと強く結合する脂質として同定した。
- ◆ 神経細胞や線虫を用いた実験、また患者の脳の研究で、PIP3の蓄積が α Synの凝集、蓄積を引き起こしていることを明らかにした。
- ◆ PD発症の最上流ともいえる病態を解明するに至った。PDのバイオマーカーの可能性や過剰なPIP3を抑制する治療や PIP3 と α Syn の結合を阻害する治療など、この発見に根差した全く新しい治療法の開発につながると確信する。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科鐘其静特任研究員、池中建介助教、望月秀樹教授(神経内科学)らの研究グループは、PD患者にPIP3というリン脂質が蓄積することが、PDの原因と考えられてきた α シヌクレイン(α Syn)の異常な凝集体

(レビー小体)の原因となることを明らかにしました。これまで、約1割程度のPD患者さんでは、グルコシルセラミドという糖脂質が脳で蓄積して α Synが凝集することが知られていましたが、それ以外のPD患者さんにおいて α Synが凝集蓄積する理由は解明されていませんでした。

今回、研究グループは、 α Synに結合して凝集を促進する脂質をスクリーニングし、PIP3が強く α Synに結合し、パーキンソン病患者の脳内で溜まっている α Syn凝集体と形や性質が類似する凝集体を作ることを見つけました。さらに、神経細胞や線虫においてPIP3が蓄積する環境を再現すると、リソソームやシナプス終末といった、PD患者で α Synの凝集が高頻度にみられる細胞内器官に α Synが凝集することを示しました。亡くなられた患者さんの脳組織を見てみると、PIP3が、脳幹という病初期から α Synが蓄積する場所でPIP3の量が増えており、 α Synと一緒に凝集していることを明らかにしました。これまで大部分が不明であった患者脳内で α Synが凝集を開始する原因の一つが明らかになり、新しい治療の可能性が見えてきました。

本研究成果は、2023年3月20日(日本時間)に欧州科学誌「Acta Neuropathologica」(オンライン)に掲載されました。

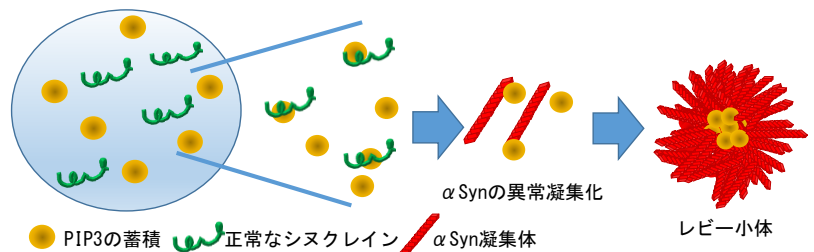


図1:過剰な PIP3 が α Synと結合してレビー小体を作る

Press Release

本研究成果について、3月31日(金)14時からオンラインにて記者発表を行います。是非ともご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。

❖ 研究の背景

これまで、パーキンソン病の原因に α シヌクレイン(α Syn)の凝集(レビー小体)が中心的な役割を果たしていることが広く知られていました。しかし、なぜ α Synが凝集蓄積するのか十分に分かっていませんでした。およそ1割程度の患者さんでは、遺伝的に糖脂質のグルコシルセラミドが蓄積しやすい体質をもち、過剰なグルコシルセラミドが α Synと結合して凝集を起こすことが知られていましたが、それ以外の9割の患者さんの原因は不明でした。しかし、研究グループは、残りの患者さんたちのレビー小体にも、 α Synの凝集と一緒に何らかの脂質が蓄積していることは、以前の研究で見出していました。そこで研究グループは、脂質が α Synの性質を変えて凝集させるという仮説を立てました。

❖ 研究の内容

池中助教らの研究グループでは、 α Synと結合する脂質をメンブレンストリップ法で探索したところ、ホスファチジルイノシトール3リン酸(PIP3)^{*3}が強く結合することを見出しました。さらにPIP3と α Synを混ぜたところ、 α Synが異常な構造をもつ凝集体を作ることがわかりました。この凝集体の形や性質を調べたところ、いくつかある α Synが蓄積する病気の中で、特にパーキンソン病患者さんの脳内で蓄積する α Syn凝集体と形や性質が類似していることを明らかにしました。次に、培養細胞や神経細胞においてPIP3が蓄積する処置をすると、リソソームやシナプス終末といった、実際の患者さんで α Synが凝集を開始する場所においてPIP3と一緒に凝集蓄積する α Synが観察されました。患者さんの脳組織のPIP3の量を、質量分析や免疫染色を用いて測定したところ、PD患者において過剰に蓄積していることがわかりました。さらに免疫染色で α Syn凝集体とPIP3と一緒に凝集していることを示しました。これらの結果から、PIP3の過剰な蓄積が、PD患者において α Synのレビー小体形成のきっかけになっていることを示唆し、これまで明らかにされてこなかった α Syn凝集のきっかけの一部を解き明かしたことになります。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果によって α Syn凝集のきっかけが解き明かされたことで、PIP3がPDのバイオマーカーの可能性やPIP3の過剰な蓄積を抑える治療や、 α Synとの結合を阻害する治療といった全く新しい治療戦略が今後展開されるものと考えます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2023年3月20日(日本時間)に欧州科学誌「Acta Neuropathologica」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: "Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate interacts with alpha-synuclein and initiates its aggregation and formation of Parkinson's disease-related fibril polymorphism"

著者名: Chi-Jing Choong¹, César Aguirre¹, Keita Kakuda¹, Goichi Beck¹, Hiroki Nakanishi², Yasuyoshi Kimura¹, Shuichi Shimma³, Kei Nabekura¹, Makoto Hideshima¹, Junko Doi¹, Keiichi Yamaguchi⁴, Kichitaro Nakajima⁴, Tomoya Wadayama¹, Hideki Hayakawa¹, Kousuke Baba¹, Kotaro Ogawa¹, Toshihide Takeuchi⁵, Shaymaa Mohamed Mohamed Badawy¹, Shigeo Murayama⁶, Seiichi Nagano¹, Yuji Goto⁴, Yohei Miyanoiri⁷, Yoshitaka Nagai⁵, Hideki Mochizuki^{1*}, and Kensuke Ikenaka^{1*}
(*責任著者)

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学

Press Release

2. 株式会社リピドームラボ
3. 大阪大学 大学院工学系研究科 生物工学専攻
4. 大阪大学 大学院基礎工学研究科 機能創成専攻
5. 近畿大学 医学部 内科学教室 脳神経内科部門
6. 大阪大学 大学院連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統御機構研究センター、ブレインバンク・バイオリソース部門
7. 大阪大学 蛋白質研究所 蛋白質次世代構造解析センター高磁場 NMR 分光学研究室

DOI:<https://doi.org/10.1007/s00401-023-02555-3>

本研究は、JST戦略的創造研究推進事業「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出研究」、AMED 疾患基礎研究事業部「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」、および大阪大学産学連携プロジェクト MEET の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 パーキンソン病

主に中年以降に発症する神経変性疾患の1つで、手足のふるえや動作緩慢といった運動症状を呈します。

※2 α シヌクレイン(α Syn)

中枢神経に豊富に発現している蛋白質で、これが神経細胞内で凝集体を形成することがパーキンソン病の病態に深く関与することが知られています。

※3 ホスファチジルイノシトール3リン酸(PIP3)

細胞膜やリソソーム膜、シナプスといった細胞内部位に存在するリン脂質。細胞内外の信号を伝えるシグナル分子として働いている。

【池中建介助教のコメント】

当教室の荒木克哉 特任研究員らが、2015年にレビー小体の中心に脂質が多く存在することを示した研究に端を発しています。世界的にも、どの脂質がレビー小体の形成にかかわっているのか多くの研究者が解析を進めていました。新しいバイオマーカー探索や治療薬の開発につながる画期的な成果にたどりつけたことは、多くの共同研究者の皆様、そして貴重な検体をご提供いただいた患者様、ご家族様のおかげです。この場をお借りして御礼申し上げます。

❖ 参考 URL

望月教授 研究者総覧 URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/ee419acc99a4dc3a.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

池中 建介(いけなか けんすけ)

大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学 助教

TEL: 06-6879-3571 FAX: 06-6879-3579

E-mail: ikenaka@neurol.med.osaka-u.ac.jp

Press Release

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387 FAX: 06-6879-3399

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して、3月31日(金)14時からからオンラインにて記者発表を行います。

是非ともご取材のほどよろしくお願い申し上げます。

※3月31日(金)9時までに下記登録フォームに申請願います。

発表者 : 医学系研究科 望月秀樹教授、池中建介助教、Choong Chi-Jin 特任研究員

スケジュール: 14時00分～14時20分 研究内容報告(スライドを用いてご説明します。)

14時20分～15時00分 質疑応答

【オンライン記者発表参加 URL】

<https://zoom.us/j/91456722368?pwd=UjgxN3BvTWovbS90VlZZQXpKdmtQZz09>

ミーティング ID: 914 5672 2368

パスコード: 914 5672 2368

会場は15分前に開放し、申し込みのあった方のみ参加者として承認致しますので、ログイン名は必ずご所属・お名前 としてご参加をお願い致します。

(ご所属やお名前が不明な場合、事前申し込みがない場合は参加を承認出来ませんのでご了承ください。)

【参加登録フォーム】

<https://forms.office.com/r/pjsn8aDphF>

