順天堂大学 Juntendo University

2025 年 1 月 22 日

α-シヌクレインは、YKT6 の脂質修飾を阻害することによって、細胞外小胞の分泌を抑制する

パーキンソン病（PD）[*1]は、シナプス前タンパク質である α-シヌクレイン（α-syn）を主成分とするレビー小体の神経細胞内蓄積が生じます。その原因は数十年にわたり研究されてきましたが、未だによく解っていません。順天堂大学医学部神経学講座の服部信孝教授、常深泰司先任准教授、石黒雄太助教授らの研究グループは、細胞外小胞（EV）、特にエクソソーム[*2]が α-syn の細胞外放出に関与しており、この経路の障害により細胞内 α-syn レベルが上昇することを示しました。本研究では、α-syn レベルが上昇すると、それ自体が α-syn を含むエクソソームの放出を阻害することを H4 細胞および iPSC 由来ドパミン（DA）細胞で発見しました。さらに、α-syn が増加するにつれ可溶性 N-エチルマレイミド感受性因子付着タンパク質受容体（SNARE）タンパク質[*3]である YKT6[*4]のうち膜関連 YKT6 が減少しました。これらは、α-syn の異常増加が YKT6 の脂質修飾を障害することによりエクソソーム分泌を減少させ、DA 細胞における α-syn 蓄積を増悪する悪循環が生じていることを示しています。

本論文は Journal of Neuroscience 誌のオンライン版に 2025 年 1 月 10 日付で公開されました。

本研究成果のポイント

- α-シヌクレインの増加によるエクソソームの放出阻害を iPSC 由来ドパミン DA 細胞で発見。
- α-syn が増加するにつれて、膜関連 YKT6 が減少。
- YKT6 のファルネシル化の FTI による阻害で EV 分泌が減少。

背景

シナプス前タンパク質である α-syn の細胞内の発現増加は、孤発性および家族性 PD の重大な病因です。これは α-syn 遺伝子（SNCA）の重複または三重化や、α-syn の分解の障害によっても遺伝性 PD が発症することから示唆されています。近年、エクソソームを含む細胞外分泌経路によって α-syn が細胞外へ放出され、神経細胞内の α-syn レベルに影響を与えることが分かってきました。この分泌経路の障害により細胞内 α-syn レベルが増加し、分泌促進により α-syn が減少します。また iPSC 由来のドパミン細胞では α-syn レベルによってエクソソーム分泌が変化します。よって、エクソソーム分泌経路と細胞内 α-syn レベルとの詳細な関連を解明し、エクソソームを介した α-syn 分泌を調節する細胞経路およびその標的を特定することにより、PD の新たな治療戦略を提供可能と考えました。

内容

H4 細胞および SNCA A53T 変異を持つドパミン（DA）細胞において、エクソソーム生成に関与する膜内小胞（ILV）の生成は変化せず、むしろ ILV を含む多胞体（MVB）の分泌が抑制されていました。この抑制は、リソソームからのカルシウム放出と MVB の酸性化の異常が原因と考えられました。

さらに、α-syn は SNARE タンパク質である YKT6 の膜結合を阻害しました。YKT6 は MVB と細胞膜の融合に重要な役割を果たしており、YKT6 の過剰発現は EV 分泌を回復させ、α-syn レベルを低下させました。一方、ファルネシル化阻害剤（FTI-277）を投与すると、細胞質の YKT6 の膜結合が阻害され、EV 分泌がさらに抑制

＜研究内容に関するお問合せ先＞順天堂大学医学部神経学講座　先任准教授　常深 泰司　〔TEL：03-3813-3111〕
＜取材に関するお問合せ先＞順天堂大学 総務部文書・広報課　担当：中村　〔TEL：03-5802-1006〕

され、細胞内の α-syn レベルが増加しました。
以上より、α-syn の増加が YKT6 の脂質修飾を妨げ、MVB の細胞膜との融合を阻害し、EV 分泌を減少させるメカニズムの存在が解明されました。この EV 分泌低下は、細胞内の α-syn 蓄積をさらに増悪させる悪循環を引き起こすことが示されました。
以上の結果から、パーキンソン病において α-syn が蓄積する新たなメカニズムとしてエクソソームの放出障害が明らかとなりました（図 1）。

今後の展開

今回、研究グループはパーキンソン病における α-syn 蓄積の新たなメカニズムを解明しました。今後、エクソソームを増加させる方法が見つかれば新規治療法として適用されることが考えられます。研究グループは YKT6 の脂質修飾を操作する薬剤をスクリーニングする予定です。

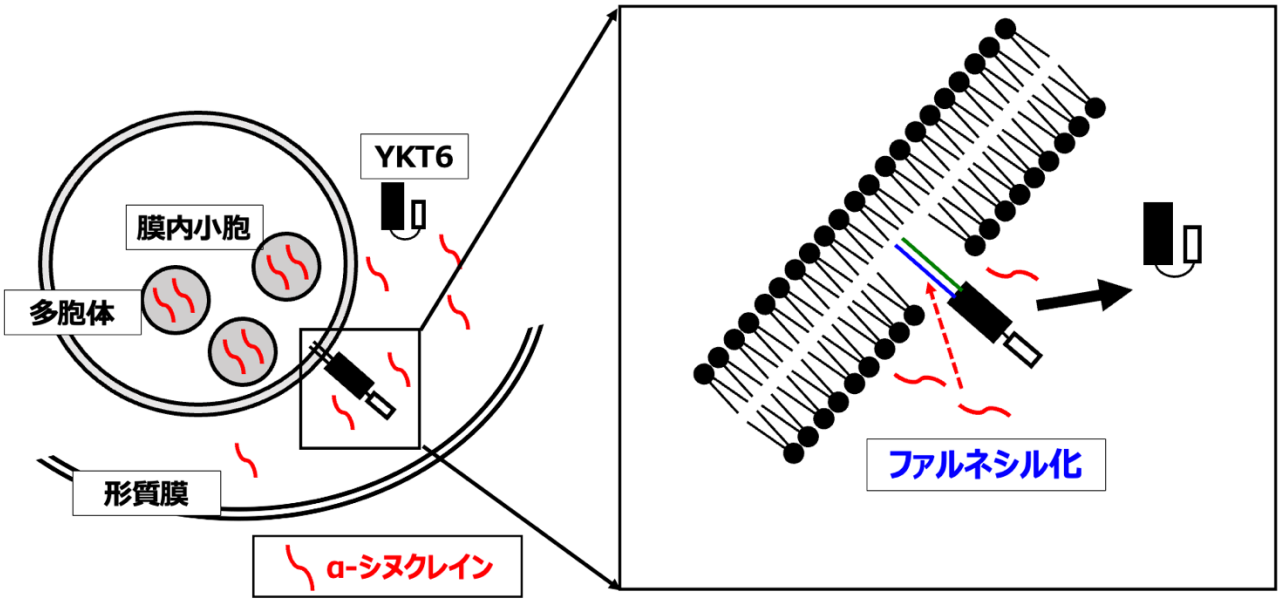

図 1：本研究で明らかになったパーキンソン病における新たな α-シヌクレインの蓄積メカニズム
YKT6 が多胞体に結合し多胞体が形質膜に癒合して多胞体内の膜内小胞を放出するが、増加した α-シヌクレインが YKT6 のファルネシル化を阻害し膜結合が減少する。結果として放出されるエクソソームが減少し、細胞内に α-シヌクレインが蓄積する。

用語解説

*1　パーキンソン病：　本邦に約 20 万人いる運動障害を主症状とする神経変性疾患で根本治療はない。
*2　エクソソーム：　直径 50 から 100 ナノメートルの細胞外微粒子の一種。細胞間や組織間の情報伝達に重要な役割を果たしている。
*3　SNARE タンパク質：　細胞内で小胞同士や小胞と形質膜の癒合に重要なタンパク質群。
*4　YKT6：　可溶性 SNARE タンパク質で、脂質修飾（ファルネシル化など）により膜へ局在する。

＜研究内容に関するお問合せ先＞順天堂大学医学部神経学講座　先任准教授　常深 泰司　〔TEL：03-3813-3111〕
＜取材に関するお問合せ先＞順天堂大学 総務部文書・広報課　担当：中村　〔TEL：03-5802-1006〕

研究者のコメント

●パーキンソン病を含むシヌクレイノパチーにおけるα-シヌクレインが蓄積する新たなメカニズムを発見し、その分子基盤を明らかにした重要な研究です。
●他の神経変性疾患でも同様のメカニズムが働き、細胞内に不溶化タンパク質が蓄積するのか興味が持たれます。
●パーキンソン病の進展にα-シヌクレインの細胞間伝播が重要な役割を果たしており、エクソソームはそこにも関与している可能性が高いです。果たしてエクソソームが善玉なのか悪玉なのかさらなる研究が必要です。

原著論文

本研究は Journal of Neuroscience 誌のオンライン版に 2025 年 1 月 10 日付で公開されました。
タイトル： Alpha-synuclein inhibits the secretion of extracellular vesicles through disruptions in YKT6 lipidation
タイトル(日本語訳)： α-シヌクレインは、YKT6 の脂質修飾を阻害することによって、細胞外小胞の分泌を抑制する
著者：Yuta Ishigurol), Taiji Tsunemil), Asako Yoroisakal), Dou Fengl), Tomoyo Shimadal), Shunichi Niiyamal), Yukiko Sasazawal) 2) 3), Keiichi Ishikawal), Wado Akamatsul), Nobutaka Hattoril) 4)
著者（日本語表記）：石黒雄太 1)、常深泰司 1)、鎧坂朝子 1)、両島 1)、島田知世 1)、新山俊一 1)、笹沢由紀子 1) 2) 3)、石川賢一 1)、赤松和土、服部信孝 1)4)
著者所属：1)順天堂大学医学部神経学講座、２)順天堂大学大学院医学研究科共同研究講座「オートファジー調節化合物探索研究講座」、3) 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター、4) 理化学研究所 脳神経科学研究センター　神経変性疾患連携研究チーム
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2350-23.2024

本研究は AMED(日本医療研究開発機構)、研究費 JP121ek0109429、AMED 研究費 JP22wm0425015、JP24dk0207072、JSPS 科研費（日本学術振興会科学研究費）18K07510、21K07444、24K10628、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業の支援を受け多施設との共同研究の基に実施されました。
なお、本研究にご協力いただいた皆様には深謝いたします。

＜研究内容に関するお問い合せ先＞

順天堂大学医学部神経学講座
先任准教授　常深 泰司　（つねみ　たいじ）
TEL： 03-3813-3111　E-mail: t-tsunemi@juntendo.ac.jp

＜取材に関するお問い合せ先＞

順天堂大学　総務局 総務部 文書・広報課（担当：中村）
TEL： 03-5802-1006　E-mail: pr@juntendo.ac.jp　大学 HP：https://www.juntendo.ac.jp