

配信先：大学記者会（東京大学） 文部科学記者会 科学記者会、都庁記者クラブ、厚生労働記者会

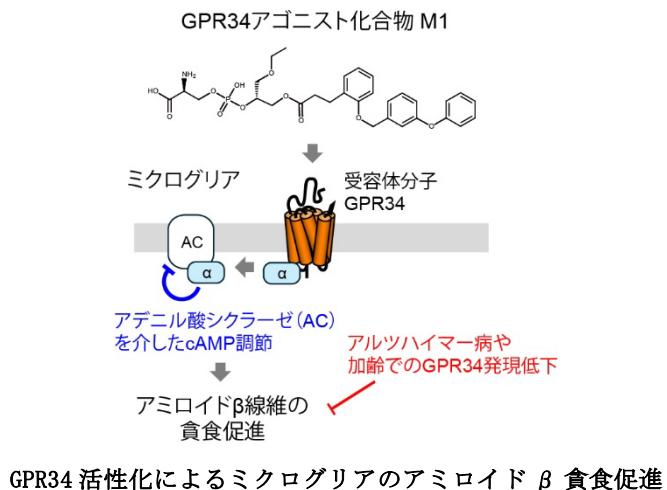
2025年11月19日

東京大学
東京都健康長寿医療センター

アルツハイマー病の原因物質を除去するミクログリアの新規活性化機構を発見 ——GPR34受容体の刺激がアミロイド β の貪食を促進——

発表のポイント

- ◆脳内免疫細胞であるミクログリアに高発現するリゾリン脂質受容体 GPR34 を活性化すると、アルツハイマー病の原因物質アミロイド β 線維の貪食が促進されることを世界で初めて明らかにしました。
- ◆GPR34 の特異的アゴニスト化合物 M1 を用いて、培養細胞とアルツハイマー病モデルマウスにおいて、GPR34 活性化がアミロイド β 線維の除去を特異的に促進することを実証しました。
- ◆GPR34 の発現は加齢やアルツハイマー病で低下することが判明し、GPR34 を標的とした新規治療法の開発により、アルツハイマー病の予防や進行抑制に貢献することが期待されます。



概要

東京大学大学院薬学系研究科の恵谷隼学部学生（研究当時）、高鳥翔助教、富田泰輔教授らの研究グループは、慶應義塾大学、新潟大学、東京都健康長寿医療センター、名古屋市立大学、理化学研究所、東北大学との共同研究により、脳内免疫細胞であるミクログリア（注1）に特異的に発現するGタンパク質共役型受容体GPR34を活性化することで、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド β （注2）線維の貪食が促進されることを発見しました。

本研究では、GPR34の特異的アゴニスト（注3）化合物M1を用いて、ミクログリアによるアミロイド β 線維の貪食が選択的に促進されることを実証しました。また、アルツハイマー病モデルマウスへの投与実験と、日本人アルツハイマー病患者脳組織の解析から、GPR34がアミロイド β 除去に重要な役割を果たしており、病態形成に関与している可能性を示しました。本研究成果は、GPR34を標的とした新規治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2025年11月20日付けで国際学術誌「Alzheimer's Research & Therapy」電子版に掲載されます。

発表内容

超高齢化社会を迎える、認知症は深刻な社会問題となっています。最も患者数が多いアルツハイマー病(AD)では、脳内にアミロイド β (A β)と呼ばれるタンパク質が凝集・蓄積することが病態の中心にあると考えられており、脳内A β を除去する生体機構の理解とその強化は、予防や治療法開発において重要な課題です。

脳内のミクログリアは、A β を貪食・分解する重要な役割を担っています。しかし、ミクログリアの貪食機能を促進する分子標的の探索は十分に進んでいませんでした。GPR34は、ミクログリアに特異的に高発現するGタンパク質共役型受容体であり、先行研究から貪食機能への関与が示唆されていましたが、ADにおけるA β 除去との関連は不明でした。本研究では、東京大学大学院薬学系研究科の青木淳賢教授、大和田智彦教授(研究当時)らにより開発されたGPR34の特異的アゴニスト化合物M1を用いて、GPR34活性化によるミクログリアA β 貪食への影響を解析しました。

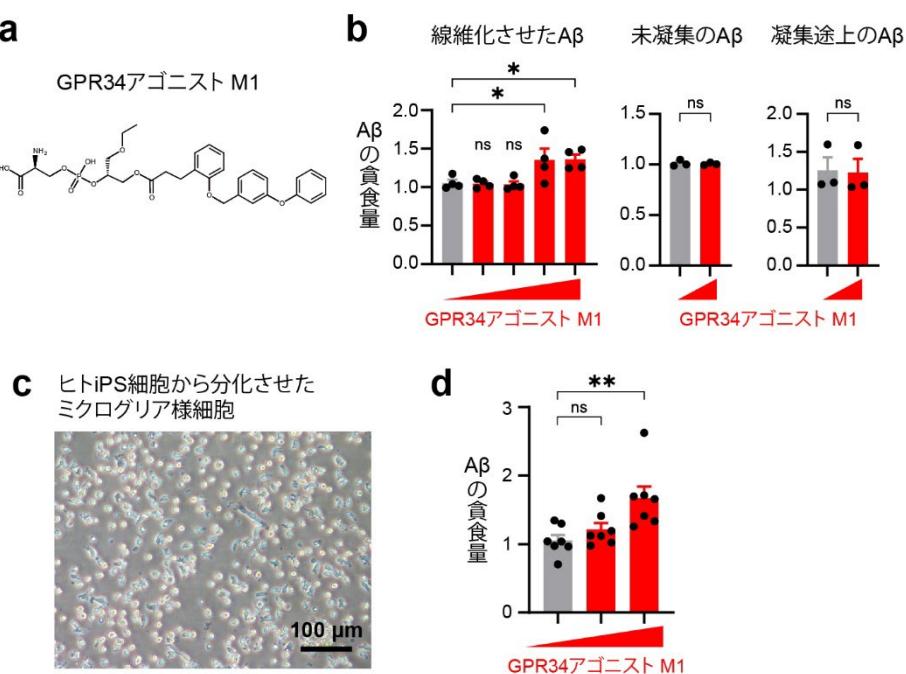


図1: GPR34アゴニストM1によるアミロイド β 線維貪食の特異的促進 (a) M1の化学構造。(b) マウスマイクログリアにおいて、M1処理は線維化させたA β の貪食を濃度依存的に増加させたが、未凝集や凝集途上のA β には効果を示さなかった。(c) ヒトiPS細胞から分化誘導したマイクログリア様細胞の顕微鏡像。(d) ヒトマイクログリア様細胞においてもM1処理によりA β 線維の貪食が促進された。

研究グループは、マウスマイクログリアを用いた解析により、M1処理がA β 線維の貪食を増加させることを発見しました(図1)。興味深いことに、この効果はA β 線維に特異的であり、未凝集や凝集途中のA β には効果を示しませんでした。また、GPR34活性化の作用機序を解析したところ、M1処理により細胞内のサイクリックAMP(cAMP)(注4)濃度が低下し、これが貪食促進につながることが示されました。さらに、ヒトiPS細胞から分化誘導したマイクログリアに

おいても、M1 处理が A β 線維の貪食を促進することを確認し、ヒトでも同様の機構が働くことを示しました。

次に、AD モデルマウスの海馬に M1 を投与し、生体内での効果を検証しました。その結果、M1 投与により脳内の A β を貪食したミクログリアの割合が有意に増加することが明らかになりました（図 2）。

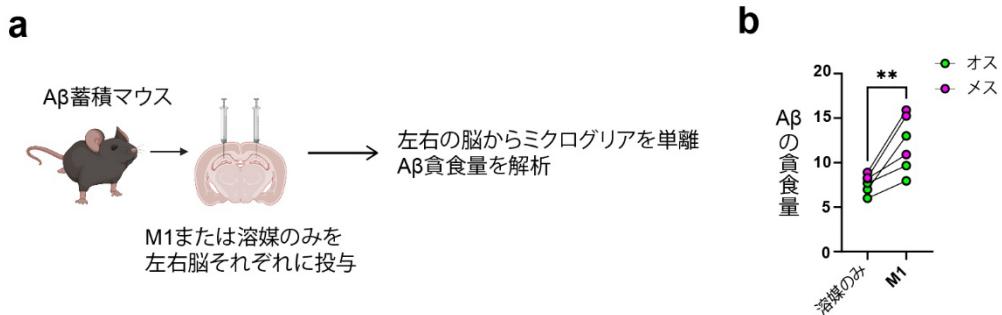


図 2 : AD モデルマウスにおける M1 の効果 (a) 実験デザインの概略図。A β 蓄積マウスの海馬に、M1 または溶媒のみを左右それぞれに投与し、脳内からミクログリアを単離して A β 貪食量を解析した。(b) M1 投与側では、A β を貪食したミクログリアの割合が増加した。

さらに、日本人 AD 患者脳試料を用いた遺伝子発現解析により、ミクログリアにおける GPR34 の発現が健常者と比較して低下していることを見出しました（図 3）。また、既報データの再解析から、GPR34 発現は加齢に伴っても低下することが示されました。これらの結果は、加齢や AD における GPR34 発現の低下が A β の除去能力の低下につながり、病態進行に寄与している可能性を示唆しています。

本研究により、GPR34 がミクログリアによる A β 線維の貪食を制御する新たな分子標的であることが明らかになりました。GPR34 の加齢依存的な発現低下は、加齢に伴う A β 蓄積リスクの増加に寄与している可能性があり、GPR34 を活性化する薬剤の開発は、AD の予防や進行抑制のための新たな治療戦略となることが期待されます。

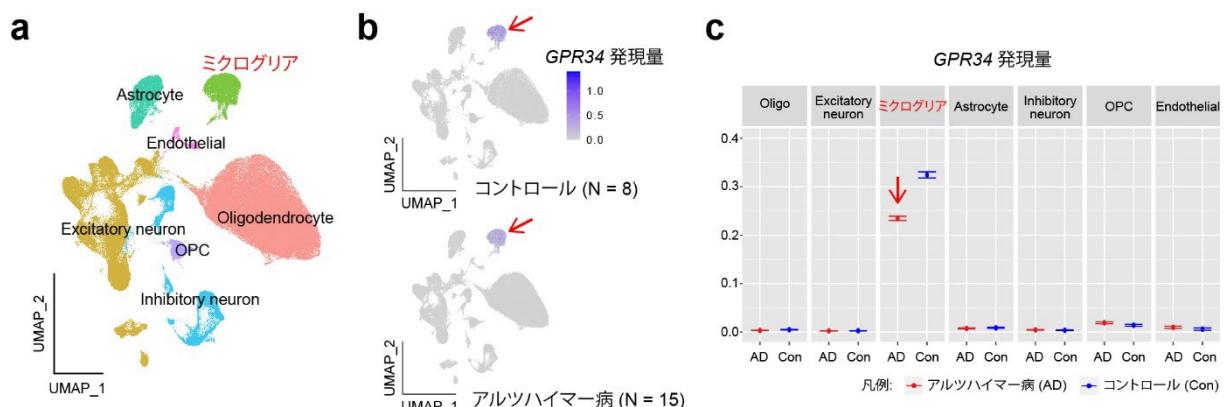


図 3 : AD 患者脳における GPR34 発現の低下 (a) 日本人 AD 患者脳組織のシングル核 RNA-seq 解析により同定された主要な細胞種。(b) GPR34 はミクログリアに特異的に高発現している。(c) AD 患者のミクログリアでは、健常者と比較して GPR34 の発現が有意に低下していた。

なお、本研究におけるヒト試料を用いた研究は、東京大学(承認番号:5-15)、東京都健康長寿医療センター(承認番号:0F-23)、新潟大学(承認番号:G2018-0034)の倫理委員会の承認のもと実施されました。ヒト iPS 細胞を用いた実験は、慶應義塾大学医学部倫理委員会(承認番

号:20080016)の承認のもと実施されました。また、動物実験は東京大学動物実験委員会の承認(承認番号:P5-04)を得て、関連法令に則り適切に実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科・薬学部

富田 泰輔 教授

高鳥 翔 助教

惠谷 隼 学部学生(研究当時)

王 文博 大学院生(博士課程)(研究当時)

網谷 雄介 大学院生(修士課程)

赤堀 愛果 大学院生(博士課程)

青木 淳賢 教授

近江 純平 特任助教

大和田 智彦 教授(研究当時)

慶應義塾大学

医学部生理学教室

岡野 栄之 教授(研究当時)

渡部 博貴 特任講師(研究当時)

孫 怡姫 大学院生(博士課程)(研究当時)

新潟大学

脳研究所

池内 健 教授

宮下 哲典 准教授

菊地 正隆 特任准教授

原 範和 助教

長谷川 舞衣 特任助手

東京都健康長寿医療センター

村山 繁雄 常勤特任研究員

齊藤 祐子 研究部長

森島 真帆 研究員

名古屋市立大学

大学院医学研究科

齊藤 貴志 教授

理化学研究所

脳神経科学研究センター

西道 隆臣 チームリーダー(研究当時)

東北大学

加齢医学研究所

高井 俊行 教授

論文情報

雑誌名 : Alzheimer's Research & Therapy

題名 : Selective agonism of GPR34 stimulates microglial uptake and clearance of amyloid β fibrils

著者名 : Hayato Etani*, Sho Takatori*, Wenbo Wang, Jumpei Omi, Yusuke Amiya, Aika Akahori, Hirotaka Watanabe, Iki Sonn, Hideyuki Okano, Norikazu Hara, Mai Hasegawa, Akinori Miyashita, Masataka Kikuchi, Takeshi Ikeuchi, Maho Morishima, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Toshiyuki Takai, Tomohiko Ohwada, Junken Aoki and Taisuke Tomita (* co-first authors)

D O I:10.1186/s13195-025-01891-8

注意事項（解禁情報）

日本時間 11月 20 日午前 10 時（英国冬時間：20 日午前 1 時）以前の公表は禁じられています。

研究助成

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業「基盤研究(A)（課題番号:19H01015）」、「基盤研究(A)（課題番号:23H00394）」、「基盤研究(C)（課題番号:19K07080）」、「基盤研究(C)（課題番号:22K07344）」、「学術変革領域研究(A)（課題番号:21H05633）」、「基盤研究(C)（課題番号:21K07271）」、「学術変革領域研究（課題番号:22H04923）」、日本医療研究開発機構(AMED)「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（課題番号:JP22dm0207072）」、「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（課題番号:JP22dm0207073）」、「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム(疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題)（課題番号:JP25bm1423030）」、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム（課題番号:JP21bm0804003）」、「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（課題番号:JP23bm1123046）」、「ゲノム創薬基盤推進研究事業（課題番号:JP23kk0305024）」、「脳とこころの研究推進プログラム（課題番号:JP23wm0525019）」、「認知症研究開発事業（課題番号:JP24dk0207060）」、「脳とこころの研究推進プログラム（課題番号:JP21wm0425019）」、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)「ムーンショット型研究開発事業（課題番号:JPMJMS2024、PMJMS2024）」、東京都健康長寿医療センター・認知症未来社会創造センター(IRIDE)、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患政策研究事業（課題番号:JPMH23FC1008）」、公益財団法人小野医学研究財団の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) ミクログリア

中枢神経系に存在する免疫細胞。脳内の異物や死細胞を貪食・除去する機能を持つ。アルツハイマー病においては、脳内に蓄積したアミロイド β を貪食・分解する重要な役割を担っている。

(注 2) アミロイド β

アルツハイマー病患者の脳に蓄積する異常タンパク質。前駆体タンパク質 APP がプロテアーゼにより切断されて產生される。脳内で凝集し、老人斑と呼ばれる構造物を形成する。アミロイド β の蓄積がアルツハイマー病の病態の中心にあると考えられている。

(注 3) アゴニスト

受容体に結合してその機能を活性化する化合物のこと。本研究で用いた M1 は、リゾリン脂質受容体である GPR34 に特異的に結合し、その機能を活性化するアゴニスト化合物である。

(注 4) サイクリック AMP (cAMP)

細胞内の情報伝達に関わる重要な分子。G タンパク質共役型受容体の下流で產生または分解され、様々な細胞機能を制御する。GPR34 は Gi タンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMP 濃度を低下させる。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 富田 泰輔（とみた たいすけ）

Tel : 03-5841-4868 E-mail : taisuke@mol.f.u-tokyo.ac.jp

助教 高鳥 翔（たかとり しょう）

Tel : 03-5841-4726 E-mail : takatori@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東京都健康長寿医療センター 総務課総務係広報担当

Tel : 03-3964-1141 E-mail : kouhou@tmghig.jp