



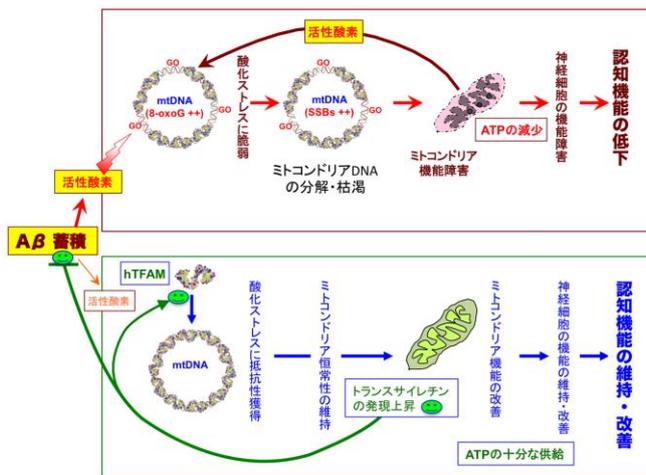
ヒト TFAM がアルツハイマー病の原因を抑制することを発見 ～アルツハイマー病の新たな治療法の開発に期待～

九州大学生体防御医学研究所の岡素雅子博士、中別府雄作教授と医学研究院の康東天教授、井手友美講師らの共同研究グループは、人が生きていく上で必要なエネルギーを生産するミトコンドリアのDNAを安定に保つことで、アルツハイマー病の原因となるアミロイドβの蓄積を抑制し、神経細胞間で刺激を伝達する神経突起の伸長が促進されることを発見しました。また同時に、ミトコンドリア機能を維持する上で重要な分子を酸化させてしまう活性酸素の生成も低下するため、ミトコンドリアの機能が改善され、アミロイドβの蓄積を抑制するトランスサイレチンの発現が上昇することを明らかにしました。

アルツハイマー病を発症するモデルマウスは、ヒト TFAM を発現させることでミトコンドリアDNAを安定に保ち、高齢になっても認知機能障害は認められませんでした。また、ヒト TFAM はミトコンドリアDNAの酸化を抑えることでミトコンドリアの機能を改善し、トランスサイレチンの発現を誘導することでアミロイドβの脳内蓄積を減少させることが確認されました。

神経細胞のミトコンドリアDNAを保護することでミトコンドリア障害の悪循環が断ち切られます。その結果、神経細胞の障害が抑えられて認知機能が改善することからアルツハイマー病の新たな治療法の開発につながることを期待されます。

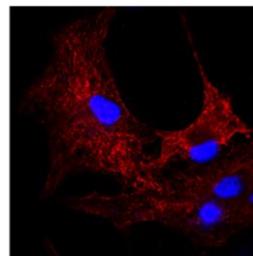
本研究成果は、2016年11月29日(火)午前10時(英国時間)に英国科学誌「Scientific Reports」の電子版で公開されました。



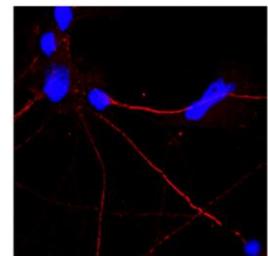
参考図 1.

ヒト TFAM は、ミトコンドリア DNA (mtDNA) に結合してミトコンドリア DNA を安定に保ち、ミトコンドリア障害の悪循環を断ち切ります。ミトコンドリア機能が改善されると神経細胞の機能が維持されるために認知機能の改善につながります。

rhTFAM(-)



rhTFAM(+)



参考図 2.

iPS 細胞由来のアルツハイマー病モデル神経細胞は神経突起を伸長できませんが、ヒト TFAM を投与すると神経突起 (赤色) がよく伸びるようになります。

研究者からひとこと：

アルツハイマー病患者の脳では、神経細胞にアミロイドβが蓄積し、ミトコンドリア機能が低下するために神経機能障害が引き起こされる可能性が指摘されていました。神経細胞のミトコンドリアDNAを保護すると認知機能が改善することから、アルツハイマー病は治療可能な病気であることがわかります。

(中別府 雄作 教授)

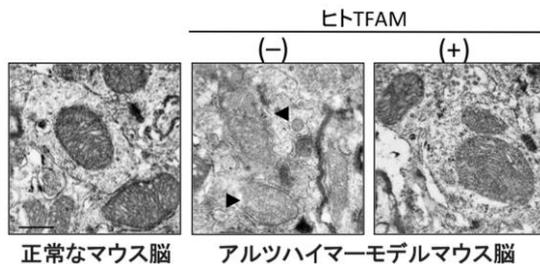
【背景】

アルツハイマー病患者の脳では、アミロイド β (※1) の蓄積によりミトコンドリア機能が低下するために活性酸素の生成が亢進しています。活性酸素は、核酸やタンパク質、脂質などミトコンドリア機能を維持する上で重要な分子を酸化するため、ミトコンドリア障害の悪循環が神経変性の原因と考えられています。しかし、ミトコンドリア機能を維持することでアルツハイマー病の症状や神経変性が改善されるかどうかは不明でした。

【内容】

ヒト TFAM (hTFAM) (※2) は、ミトコンドリア DNA に結合してミトコンドリアヌクレオイド (※3) を形成することでミトコンドリア DNA を安定に保ちます。ミトコンドリアは、酸素呼吸によりブドウ糖から細胞が必要とするエネルギーを作り出しますが、そのためには、ミトコンドリアの DNA を安定に保つことが不可欠です。hTFAM をヒト iPS 細胞 (※4) から樹立したアルツハイマー病モデル神経細胞に投与すると、アミロイド β の蓄積が抑制されて神経突起 (※5) の伸長が促進されました。この時、活性酸素の生成が低下し、ミトコンドリア DNA の酸化損傷 (※6) も減少してミトコンドリア障害の悪循環がなくなっていました。また、ミトコンドリアの機能が改善されることでアミロイド β の蓄積を抑制するトランスサイレチン (※7) の発現が上昇することがわかりました。

半年以上の高齢で認知機能障害を示すアルツハイマー病モデルマウスに hTFAM を発現させると、認知機能障害は 1 年以上経っても認められませんでした。このモデルマウスにおいても、hTFAM はミトコンドリア DNA の酸化を抑えることでミトコンドリア機能を改善し、さらにアミロイド β の蓄積を抑えるトランスサイレチンの発現を誘導することでアミロイド β の脳内蓄積を減少させることが確認されました。



参考図 3.

ヒト TFAM を発現させたアルツハイマーモデルマウス脳では、ミトコンドリアの障害が顕著に抑制され、認知機能も著しく改善しました。矢頭は、変性したミトコンドリアを示しています。

【効果】

ミトコンドリア障害の悪循環を断ち切ることで認知機能障害が改善されることから、hTFAM の発現を誘導できる化合物や hTFAM 製剤は、アルツハイマー病の新たな治療薬となることが期待されます。

【今後の展開】

hTFAM がミトコンドリア DNA を保護するメカニズムやトランスサイレチンの発現を誘導するメカニズムの解明を進め、アルツハイマー病における認知機能障害の発症機序を明らかにすることが大きな課題です。

【用語解説】

(※1) アミロイド β :

アルツハイマー病の原因となるアミロイド前駆体タンパク質がセクレターゼで切断してできる 40~42 アミノ酸からなるペプチド。神経細胞内に蓄積するとミトコンドリアからの活性酸素の生成を促進したり、様々な細胞毒性を発揮する。老人斑は、細胞外に分泌されたアミロイド β が沈着したものである。

(※2) ヒト TFAM タンパク質 (hTFAM) :

ヒトのミトコンドリア DNA に結合してミトコンドリアヌクレオイドを作るタンパク質。核の遺伝子にコードされているが、タンパク質はミトコンドリアに運ばれて働く。ミトコンドリア DNA を保護する働きやミトコンドリア遺伝子の発現をコントロールする。組換え hTFAM タンパク質を細胞外から投与すると細胞内に入り、ミトコンドリアに運ばれる。

(※3) ミトコンドリアヌクレオイド :

ミトコンドリアの DNA はタンパク質などの結合していない状態で存在すると考えられていたが、実際には TFAM などのタンパク質が DNA 全体に結合して DNA・タンパク質複合体として存在する。この様な「DNA・タンパク質複合体を核様体 (ヌクレオイド) と呼ぶことから、ミトコンドリア DNA・タンパク質複合体をミトコンドリアヌクレオイドと呼ぶ。

(※4) iPS 細胞 :

人工多能性幹細胞で、試験管内で神経細胞を始め様々な細胞に分化誘導できる。

(※5) 神経突起：

神経細胞は軸索と樹状突起の2種類の神経突起を伸ばし、複数の神経細胞間でシナプスを形成して神経伝達を行う。

(※6) DNAの酸化損傷：

ミトコンドリアなどで生成される活性酸素にDNAが曝されると特にグアニンが酸化されて8-オキシグアニンが生じる。8-オキシグアニンがミトコンドリアDNAに蓄積すると、ミトコンドリアDNAが壊れミトコンドリアの働きが低下する。

(※7) トランスサイレチン：

トランスサイレチンは、レチノール結合蛋白質、およびサイロキシンの担体となることからこの名が付いている。トランスサイレチンは血清や髄液、眼房水にも比較的高濃度に存在し、アルツハイマー病では血清中の濃度が低下することが最近報告された。アミロイド β が凝集するのを抑制する働きがあり、細胞内におけるアミロイド β の蓄積を抑えることが報告されている。

【発表論文】

Oka S, Leon J, Sakumi K, Ide T, Kang D, LaFerla FM, Nakabeppu Y. Human mitochondrial transcriptional factor A breaks the mitochondria-mediated vicious cycle in Alzheimer's disease. *Scientific Reports* 6:37889, 2016. DOI:10.1038/srep37889.

【本研究について】

本研究は、日本医療開発研究機構・認知症研究開発事業（H25-認知症一般-004、中別府雄作）、日本学術振興会科学研究費補助金（22221004, 15K15085 [中別府雄作], 25461281 [岡素雅子]）による支援を受けて行われました。