



アルツハイマー病の発症に DNA 修復酵素である MUTYH が関与 ～MUTYH を分解する糖尿病の治療薬でアルツハイマー病の発症をコントロール～

アルツハイマー病(AD)は、不可逆的な進行性の脳疾患で、記憶や思考能力がゆっくりと障害され、最終的には日常生活の最も単純な作業を行う能力さえも失われる病気です。米国では、510万人の人がADに罹患しているとされています。ADの主要なリスク因子の1つとして酸化ストレスがあげられますが、酸化ストレスがどのようにADの発症過程に関与しているのかは明らかになっていませんでした。

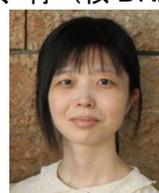
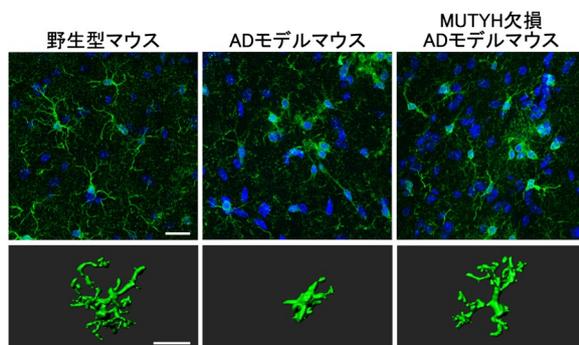
九州大学大学院医学系学府博士課程の水野裕理大学院生と同大学生体防御医学研究所の中別府雄作主幹教授のグループは、DNA修復酵素であるMUTYH(※1)がミクログリアの活性化を引き起こすことでアルツハイマー病(AD)の発症に関与することを明らかにしました。

本研究グループは、酸化ストレスによってDNA中に生じたグアニン塩基の酸化体、8-オキソグアニン(※2)に誤って対合したアデニンを除去修復する酵素であるMUTYHの遺伝子欠損を*App^{NL-G-F/NL-G-F}*ノックインADモデルマウスに導入し、行動、病理、遺伝子発現および神経新生に及ぼすMUTYH欠損の影響を解析しました。*App^{NL-G-F/NL-G-F}*ノックインADモデルマウスとは、アミロイド前駆タンパク質(APP)(※3)を過剰発現することなくヒト化したアミロイドβ(※4)を産生するマウスのことです。MUTYHの欠損は、*App^{NL-G-F/NL-G-F}*マウスにおけるミクログリオシス(※5)を軽減するとともに記憶障害を改善しました。遺伝子発現プロファイリングから、MUTYHはADの発症過程においてミクログリアの応答経路に関与し、疾患関連ミクログリアの貪食活性(※6)に寄与することが強く示唆されました。MUTYHの欠損が海馬神経新生(※7)の障害を回復させ、さらに記憶障害も改善することを明らかにしました。また、MUTYHは、ヒト海馬にも発現しており、AD患者で発現が増加することも明らかにしました。MUTYHは、ADの発症前段階において神経新生の低下をとまってミクログリオシスを誘導することで記憶障害を引き起こし、さらにMUTYH欠損がADの発症を抑えることからMUTYHはADの新たな治療標的と考えられます。

最近、糖尿病治療薬のグリメピリドなどがMUTYHタンパク質の分解を引き起こすことが報告されましたが(※8)、今回の発見は、糖尿病の治療薬でADの発症や進展をコントロールできることを示しており、ADの効果的な治療法の開発が期待されます。本研究は2021年12月21日に「Oxidative Medicine and Cellular Longevity 誌」にOnline公開されました。

(参考図)

MUTYHを欠損したADモデルマウスの海馬ミクログリアは、下段の図に示すように野生型マウスと同じような形態で、活性化されていないことがわかりました。緑(ミクログリア)、青(核DNA)



水野 裕理
大学院生



中別府 雄作
主幹教授

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 脳機能制御学分野 主幹教授 中別府 雄作
TEL:092-642-6800 FAX:092-642-6791
Mail: yusaku@bioreg.kyushu-u.ac.jp

【研究者からひとこと】

糖尿病は脳内の酸化ストレスを亢進することでアルツハイマー病を発症しやすくすることがわかっています。MUTYH の分解を引き起こす糖尿病の治療薬は、糖尿病によるアルツハイマー病の発症を予防するだけでなく、MUTYH によるミクログリアの活性化も抑えるため、アルツハイマー病の治療にも大変有効であると期待されます。

【用語解説】

(※1) MUTYH: DNA 中に溜まった 8-oxoG に対して誤って取り込まれ対合したアデニンを切り出す修復酵素 (アデニン DNA グリコシラーゼ)。

(※2) 8-オキソグアニン: 全ての核酸塩基の中でグアニンは活性酸素によってもっとも酸化されやすく、その酸化体は 8-オキソグアニン (8-oxoG) と呼ばれています。8-oxoG はシトシンに加えてアデニンと塩基対を形成する性質をもつため、ゲノムに蓄積すると突然変異や細胞死の原因となります。

(※3) アミロイド前駆タンパク質 (APP): APP は、多くの組織で発現している膜タンパク質で、神経細胞のシナプスに濃縮されている。APP の機能は未知であるが、シナプス形成、神経可塑性、抗菌活性、鉄排出の調節などに関わるとされている。APP のカルボキシ末端側の一部が β および γ セクレターゼ (タンパク質分解酵素) によって切断されて、40 個前後のアミノ酸残基からなるアミロイド β (A β) ペプチド (A β 40 や A β 42) が生成される。

(※4) ヒト化アミロイド β : マウスのアミロイド β 配列中の 3 つのアミノ酸 (G676, F681 および R684) をヒトアミロイド β (R676, Y681 および H684) と同じアミノ酸に置き換えたもの。

(※5) ミクログリオーシス: 正常な脳の中でのミクログリアは突起を伸ばした形だが、周辺に何らかの障害が生ずると、突起を縮め、細胞体部分が大きくなる「活性化型」にかわり、やがて、アメーバ状に形を変えて、障害部周辺に集まってくる。このような活性化ミクログリアは、活性酸素や炎症物質を産生し、神経炎症を増悪することが知られている。また、活性化ミクログリアは貪食能も亢進しており、正常な神経細胞なども貪食することが指摘されている。このような細胞障害性のミクログリアの増生をミクログリオーシスと呼ぶ。

(※6) 貪食活性: 貪食 (どんじょく) とは、体内の細胞が不必要なものを取り込み、消化し、分解する作用である。貪食する対象は、アポトーシス (プログラムされた細胞死) によって死滅した細胞、体内に侵入した異物や病原体、がん化した自己の細胞等である。貪食作用 (食作用、ファゴサイトーシスともいう) とも呼ばれ、生体の細胞性免疫に深い関わりを持つ。このような働きを持つ細胞は貪食細胞や食細胞と呼ばれる。脳ではミクログリアが主要な貪食細胞で、病的に活性化されると障害を受けていない神経細胞なども貪食するために、神経変性の原因の 1 つとなる。

(※7) 神経新生: 神経幹細胞や前駆細胞から新たな神経細胞が分化する生理現象。胚や胎児期に最も活性化し、脳の形成や発達に重要な役割を果たす。成長するにつれて神経発生量は減少していくが、海馬や脳室下帯では成熟後も続くことが確認されており、記憶の形成に重要である。

(※8) 参考文献: A. Mazouzi, F. Battistini, S. C. Moser, J. Ferreira da Silva, M. Wiedner, M. Owusu, C. H. Lardeau, A. Ringler, B. Weil, J. Neesen, M. Orozco, S. Kubicek, J. I. Loizou, Repair of UV-Induced DNA Damage Independent of Nucleotide Excision Repair Is Masked by MUTYH, Mol. Cell 68 (2017) 797-807 e797.

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 (grant numbers 22221004, 17H01391)、厚生労働省 (grant number H20-ninchisho-ippa-004)、日本医療研究開発機構の認知症に関する研究開発助成金 (H25-ninchisho-ippa-004)、九州大学研究活動補助プログラム (研究員雇用支援 (短期) 2018-2019) 及び産休育休から復帰した女性の支援 (2019) の支援により行われました。

【論文情報】

タイトル: MUTYH actively contributes to microglial activation and impaired neurogenesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease

著者名: Yuri Mizuno, Nona Abolhassani, Guianfranco Mazzei, Kunihiko Sakumi, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Toshiharu Ninomiya, Toru Iwaki, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira, Yusaku Nakabeppu

掲載誌: Oxidative Medicine and Cellular Longevity

DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8635088>