



**神経細胞からグリア細胞へアミロイドβペプチドを運ぶエクソソーム
—スフィンゴ脂質代謝によって調節されるアルツハイマー病原因物質の
新たなクリアランス機構の可能性**

研究成果のポイント

- ・スフィンゴ脂質代謝活性によって分泌量が調節されている神経細胞由来の微小顆粒エクソソームが、アミロイドβペプチド(AB)のアミロイド線維を形成し、無毒化を誘導すること、さらにABがエクソソームとともにミクログリアへ取り込まれ分解されることを発見。
- ・エクソソームがアルツハイマー病の病態発現へ関与している可能性や、新たな治療方法の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要

エクソソーム(exosome)は、細胞内部でつくられ細胞外環境へと放出される直径50~100nmの微小顆粒で、近年ドラッグデリバリーシステムのキャリアとしての可能性が取り沙汰されるなど、注目を集めています。本研究では、神経細胞から膜脂質の一種であるスフィンゴ脂質の代謝依存的に分泌されるエクソソームが、アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイドβペプチド(AB)の線維化そして無毒化を促進することを見出しました。また、この線維化ABが、エクソソームとともに脳内貪食細胞であるミクログリアへ取り込まれ、最終的に分解除去されることを実証しました。本研究は、エクソソームが「神経細胞でつくられ、ABを次々と乗せながらグリア細胞まで運ぶ機能性キャリア」として働くことをはじめて発見し、ABの新規クリアランス機構を提示するものです。さらに、この研究成果は、アルツハイマー病の有力な治療戦略の一つとされている脳内ABレベルの抑制に関して、スフィンゴ脂質代謝調節という新たな方法論を提示するものと期待されます。

なお、本研究は文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」(北海道大学)の一環として行われました。

論文発表の概要

研究論文名: Sphingolipid-Modulated Exosome Secretion Promotes the Clearance of Amyloid-β by Microglia (スフィンゴ脂質によって調節を受けるエクソソームの放出は、グリア細胞によるアミロイドβのクリアランスを促進する)

著者: 氏名(所属) 湯山耕平, 孫慧, 光武進, 五十嵐靖之(北海道大学)

公表雑誌: The Journal of Biological Chemistry

公表日: 米国東部時間 2012年2月2日(オンライン版)

研究成果の概要

(背景)

エクソソームは、様々な種類の細胞から放出される脂質二重膜で構成されたナノ顆粒で、神経細胞からも放出されることが知られています。この神経細胞由来エクソソームには、アルツハイマー病のアミロイドβペプチド (Aβ)、パーキンソン病のα-synuclein など、いくつかの中枢神経系変性疾患に関連する凝集性の分子が、結合または包含されていることが報告されています。このためエクソソームが、これらの分子の脳内動態に関与する可能性が示唆されていますが、詳細は不明です。本研究で取り上げた Aβ は、アルツハイマー病の病理学的な特徴の一つである老人斑の主な構成成分であり、Aβ の脳における過剰な蓄積が発症の原因であると考えられています。

(研究手法)

初代神経細胞をはじめとした培養細胞の培養液中から分泌されたエクソソームを回収し、実験に使用しました。Aβ は、アミロイド線維型をはじめとして様々な型の凝集体を形成し、特定の可溶性低分子重合体は神経毒性を示すことが知られています。本研究では、合成 Aβ を用いて、エクソソームの凝集体形成に対する影響の解析と、グリア細胞への取り込み試験を行いました。また、トランスウェル培養システムを異種細胞間相互作用のモデルとして用い、神経細胞からグリア細胞間の Aβ の受け渡しに対するエクソソームの効果を検討しました。

(研究成果)

神経細胞由来エクソソームは、その表面に存在する糖脂質糖鎖依存的に、Aβ の高分子凝集体であるアミロイド線維の形成を促進すること、また神経毒性をもつ低分子凝集体オリゴマーの形成を抑制することを見出しました。さらに、このエクソソームが、膜リン脂質の一種であるフォスファチジルセリンを介してミクログリアに取り込まれること、また凝集 Aβ もエクソソームとともにミクログリアに取り込まれ分解される可能性があることがわかりました。

さらに神経細胞とミクログリアのトランスウェル培養系において、スフィンゴ脂質代謝酵素のスフィンゴミエリン合成酵素 (SMS2) の活性を抑制してエクソソームの分泌量を増加させた条件下では、培養系中の Aβ 量が顕著に減少することを確認しました。これは、「細胞外 Aβ が、エクソソーム表面上で凝集したかたちでミクログリアに取り込まれ除去される」という新しい Aβ クリアランス機構の存在を示唆しています。

脳内 Aβ 量の制御は、現在アルツハイマー病の有効な治療戦略と考えられており、本研究成果はその新規治療標的を提供できる可能性が期待されます。現在、塩野義製薬株式会社との共同で、スフィンゴ脂質代謝調節を介した Aβ 除去医薬のスクリーニング系に関する特許を申請し、アルツハイマー病治療・予防法の開発を視野に入れた取り組みを進めています。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院附属次世代ポストゲノム研究センター
特任教授 五十嵐 靖之 (いがらし やすゆき)

TEL: 011-706-9001 FAX: 011-706-9001 E-mail: yigarash@pharm.hokudai.ac.jp

特任助教 湯山 耕平 (ゆやま こうへい)

TEL: 011-706-9086 FAX: 011-706-9047 E-mail: kyuyama@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://biomem.pharm.hokudai.ac.jp/>

<http://www.cris.hokudai.ac.jp/cris/innovahome/index.html>