

平成 29 年 3 月 21 日

アルツハイマー病発症における特殊な構造糖鎖を発見 － 細胞表面分子をターゲットにした新薬開発に期待 －

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）生物化学講座分子生物学の内村健治（うちむらけんじ）特任准教授と門松健治（かどまつけんじ）教授らの研究グループは、アルツハイマー病^{#1}発症における主な原因の一つ、アミロイドβタンパク（Aβ）^{#2}の蓄積に密接に関わる糖鎖^{#3}を発見しました。

アルツハイマー病発症における主な原因の一つに、脳内におけるアミロイドβタンパク（Aβ）と呼ばれる分子の重合・沈着の増加があげられます。研究グループは、このAβの重合・沈着増加に関わる特殊な構造をもつ糖鎖が「シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖」であり、アルツハイマー病の発症に伴って脳内のミクログリア^{#4}と呼ばれる細胞に発現することを明らかにしました。また、このシアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖は、GlcNAc6ST1^{#5}酵素によって合成されることも明らかにしました。

さらに、アルツハイマー病モデルマウスにおいて GlcNAc6ST1 酵素を欠失したところ、シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖が消失し、ミクログリアによる Aβ の細胞性貪食^{#6}除去が促進されました。この結果から、アルツハイマー病の進行を抑えることが可能となるメカニズムが解明しました。

本研究により、アルツハイマー病に深く関わる特殊な糖鎖「シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖」が明らかになりました。この糖鎖を合成する酵素の阻害剤を用いて、国内外で急務となっているアルツハイマー病新規治療法の開発が期待されます。また、この特殊糖鎖構造を指標にすることにより、アルツハイマー病早期診断法の開発も期待されます。本研究成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」（米国東部時間 2017 年 3 月 20 日付けの電子版）に掲載されました。

アルツハイマー病発症における特殊な構造糖鎖を発見 － 細胞表面分子をターゲットにした新薬開発に期待 －

ポイント

- アルツハイマー病発症の主な原因の一つは、脳内におけるアミロイド β とよばれる分子の蓄積です。この蓄積に密接に関わる特殊な構造をもつ糖鎖「シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖」をモデルマウスおよびアルツハイマー病患者脳で初めて明らかにしました。
- シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖を欠失したアルツハイマー病モデルマウスは、アミロイド β の蓄積が抑えられ、ある種の認知機能減弱も抑制されました。
- シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖を合成する酵素の阻害剤を用いた新規治療法の開発が期待されます。

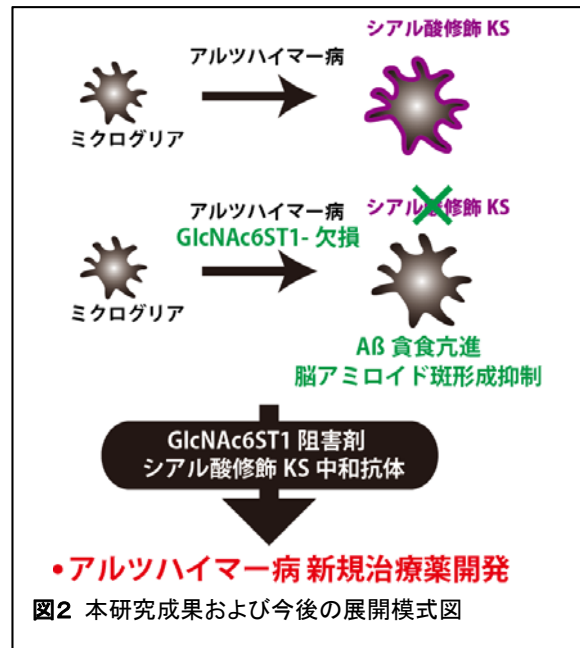
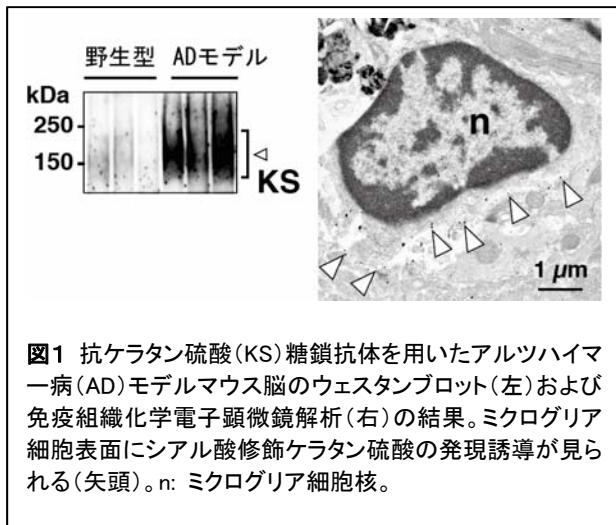
1. 背景

超高齢化社会を迎えた我が国において、認知症の一種であり半数以上の割合を占めるアルツハイマー病の発症機序解明および治療法の開発は急務となっています。アルツハイマー病の脳では、アミロイド β タンパク($A\beta$)と呼ばれる分子が何らかの原因により重合し沈着します。その結果、脳内にアミロイド斑が形成され蓄積し、神経細胞死や神経伝達に重要なシナプスと呼ばれる構造の脱落が起こります。通常、ミクログリアと呼ばれる脳内の免疫担当細胞によりアミロイド斑は貪食除去を受けますが、この除去能力の低下によりアルツハイマー病の進行が促進されてしまいます。本研究では、アルツハイマー病の進行に伴いミクログリアで発現誘導される特殊な構造を持つ糖鎖に着目し、そのアルツハイマー病の病変および認知機能低下への関与について、アルツハイマー病モデルマウスおよびアルツハイマー病患者脳で検討しました。

2. 研究成果

ヒト変異型アミロイド前駆タンパク遺伝子を発現するマウスは、加齢育成に伴って脳内における $A\beta$ の重合沈着、アミロイド斑形成の増加および認知機能低下を示し、アルツハイマー病のモデル動物として使用されています。研究グループは、ケラタン硫酸と呼ばれる糖鎖に着目し解析した結果、アルツハイマー病モデルマウスの脳において、特にミクログリアの細胞表面に、病態進行に伴い当該糖鎖が発現誘導されることを発見しました(図1)。同時に、この糖鎖がシアル酸で修飾を受けた特殊な構造をもつ「シアル酸修飾ケラタン硫酸」であり、GlcNAc6ST1酵素により合成されることを明らかにしました。さらに、GlcNAc6ST1酵素を欠失することにより、シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖が消失し、ミクログリアによる $A\beta$ の細胞性貪食が亢進され、アミロイド斑の沈着が抑制されることを確認しました(図2)。また、モデルマウスだけではなく、アルツハイマー病患者脳においても当該糖鎖とGlcNAc6ST1酵素の発現が亢進していることが認められまし

た。



3. 今後の展開

本研究により、アルツハイマー病発症に深く関わる特殊な構造を持つ糖鎖「シアル酸修飾ケラタン硫酸糖鎖」が明らかになりました。アルツハイマー病発症の危険因子として同定された、CD33 や TREM2 といったミクログリア分子と本糖鎖の関わりを解明することにより、発症機序の分子メカニズム解明に多大に貢献すると思われます。また、この特殊な糖鎖を合成する GlcNAc6ST1 酵素に対する阻害剤や、糖鎖中和抗体を用いたアルツハイマー病新規治療法の開発が期待されます。また、この構造を指標にしたアルツハイマー病早期診断法の開発が期待されます。

4. 用語説明

1 アルツハイマー病：認知症の一種であり、認知機能低下を主な症状とする進行性の脳疾患。高齢者における認知症の半数以上を占める。我が国の認知症高齢者の数は2012年の時点で約460万人と推計された。

2 アミロイドβタンパク(Aβ)：アルツハイマー病の主な特徴の一つであるアミロイド斑の形成分子。

3 糖鎖：核酸、タンパク質に次ぐ第3の生命鎖。細胞表面や細胞外に多く存在し、がん、感染症、免疫機能などに深く関わる。近年、脳神経系分野における糖鎖研究の重要性も認識されている。

4 ミクログリア：脳内で免疫機能を担当する細胞。アミロイド斑の除去に関わる。

5 GlcNAc6ST1 (N-Acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase 1)：硫酸転移酵素の1種。マウスおよびヒトで免疫機能を調節する硫酸化糖鎖合成酵素として発見命名された

(Uchimura *et al*, Nature Immunol 2005)。脳神経機能にも関わるのが次第に明らかになってきている。

6 細胞性貪食：病原体や異物（この場合はアミロイド斑）を細胞の中に取り込み分解処理する能力。

5. 発表雑誌

Zhang Z, Takeda-Uchimura Y, Foyez T, Ohtake-Niimi S, Narentuya, Akatsu H, Nishitsuji K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Kadomatsu K, Uchimura K. Deficiency of a sulfotransferase for sialic acid–modified glycans mitigates Alzheimer’s pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (米国東部時間 2017 年 3 月 20 日付けの電子版に掲載)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/pnas_20170321en.pdf