



パーキンソン病の発症の源流解明—ホスファチジルイノシトール3リン酸による α シヌクレイン凝集がパーキンソン病患者脳内の α シヌクレイン凝集を誘導する—

医学系研究科 神経内科学

助教 池中建介

 <https://researchmap.jp/kensukeikenaka>

教授 望月秀樹

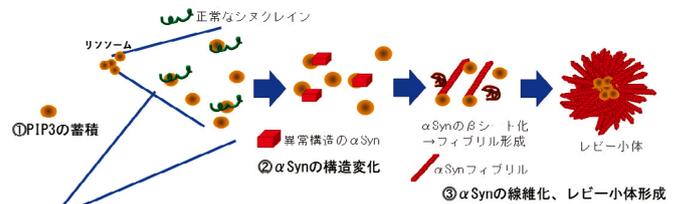
 <https://researchmap.jp/read0207787>


研究の概要

PD患者にPIP3というリン脂質が蓄積することが、PDの原因と考えられてきた α シヌクレイン(α Syn)の異常な凝集体(レビー小体)の原因となることを明らかにした。これまで、約1割程度のPD患者では、グルコシルセラミドという糖脂質が脳で蓄積して α Synが凝集することが知られていたが、それ以外のPD患者において α Synが凝集蓄積する理由は解明されていなかった。

今回、研究グループは、 α Synに結合して凝集を促進する脂質をスクリーニングし、PIP3が強く α Synに結合し、PD患者の脳内で溜まっている α Syn凝集体と形や性質が類似する凝集体を作ることを見つけた。さらに、神経細胞や線虫においてPIP3蓄積を再現すると、リソソームやシナプス終末といった、PD患者で α Synの凝集が高頻度にみられる細胞内器官に α Synが凝集することを示した。亡くなられた患者の脳組織を見てみると、病初期から α Synが蓄積する場所でPIP3の量が増えており、PIP3が、 α Synと共凝集していることを明らかにした。

する研究が大部分であった。本研究では、患者脳内で α Synが凝集を開始する上流因子を明らかにできた。将来展望として、PIP3が蓄積する原因を取り除く治療や、PIP3と α Synの結合を阻害する治療が、PDの先制治療としてこれまでにない概念の治療薬開発が見込まれる。

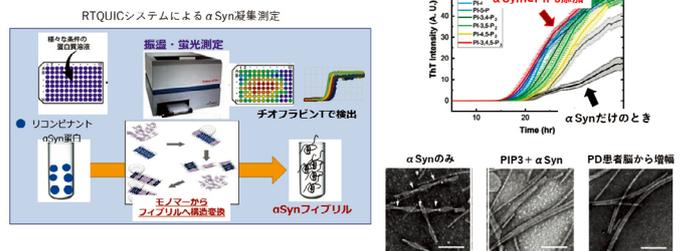


PIP3の蓄積が α Syn凝集の上流因子として同定された

研究の背景と結果

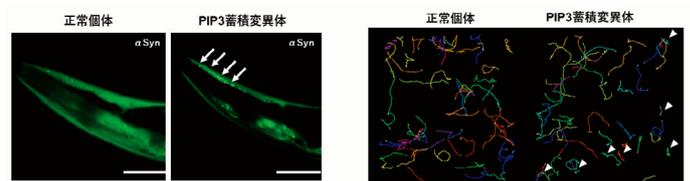
これまで、パーキンソン病の原因に α Synsの凝集(レビー小体)が中心的な役割を果たしていることが広く知られてきた。しかし、なぜ α Synが凝集蓄積するのか十分に分かっていなかった。およそ1割程度の患者さんでは、遺伝的に糖脂質のグルコシルセラミドが蓄積しやすい体質をもち、過剰なグルコシルセラミドが α Synと結合して凝集を起こすことが知られてきたが、それ以外の9割の患者さんの原因は不明であった。しかし、われわれ研究グループは、残りの患者さんたちのレビー小体にも、 α Synの凝集と一緒に何らかの脂質が蓄積していることを、以前の研究で見出していた。そこで研究グループは、脂質が α Synの性質を変えて凝集させるという仮説を立てた。

池中助教らの研究グループでは、 α Synと結合する脂質をメンブレンストリップ法で探索したところ、ホスファチジルイノシトール3リン酸(PIP3)が強く結合することを見出した。さらにPIP3と α Synを混ぜたところ、 α Synが異常な構造をもつ凝集体を作ることがわかり、さらにその凝集体の形や性質を調べたところ、いくつかある α Synが蓄積する病気の中で、特にパーキンソン病患者さんの脳内で蓄積する凝集体と形や性質が類似していることを明らかにした。次に、培養細胞や神経細胞においてPIP3が蓄積する処置をすると、リソソームやシナプス終末といった、実際の患者さんで α Synが凝集を開始する場所においてPIP3と一緒に凝集蓄積する α Synが観察された。患者さんの脳組織のPIP3の量を、質量分析や免疫染色を用いて測定したところ、PD患者において過剰に蓄積していることがわかった。さらに免疫染色で α Syn凝集体とPIP3と一緒に凝集していることを示した。これらの結果から、PIP3の過剰な蓄積が、PD患者において α Synのレビー小体形成のきっかけになっていることを示唆し、これまで明らかにされてこなかった α Syn凝集のきっかけの一部を解き明かしたことになった。



PIP3を混ぜると、①凝集しやすくなる

②PD患者の脳内にある凝集体と似た形の凝集体ができる



線虫という個体においても、PIP3の蓄積が α Syn凝集につながり、運動機能が低下することを示した

研究の意義と将来展望

これまでの研究は α Syn凝集体が引き起こす神経変性の下流を解明

特許

論文

Choong, Chi-Jin; Mochizuki, Hideki; Ikenaka, Kensuke et al. Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate interacts with alpha-synuclein and initiates its aggregation and formation of Parkinson's disease-related fibril polymorphism. Acta Neuropathol. 2023, 145(5), 573-595. doi: 10.1007/s00401-023-02555-3

参考URL

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/neurol/myweb6/index.html>

キーワード

パーキンソン病、 α シヌクレイン、蛋白質凝集、ホスファチジルイノシトール三リン酸