

2022年4月18日

新潟大学

血液中のアンモニア値が上昇すると脳内での アミロイドβの産生が増加することを発見 ーアルツハイマー病の新規発症メカニズムの解明ー

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野の照沼美穂教授らの研究グループは、血液中のアンモニア濃度が上昇すると、脳内の非神経細胞であるグリア細胞の一つ、アストロサイト^(注1)でのアミロイド前駆タンパク質 (APP)^(注2)量が上昇し、アルツハイマー病の特徴である老人斑^(注3)の主要な構成成分とされるアミロイドβ42^(注4)が増加することを発見しました。本研究成果により、新規のアルツハイマー病発症のメカニズムが提唱され、特効薬が未だにないアルツハイマー病の治療法の開発につながることを期待されます。この研究は、米国・タフツ大学の Stephen J Moss 教授と新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センターの前田健康教授との共同研究で行われました。本研究成果は4月13日に *Journal of Biological Chemistry* 誌にオンライン版で先行公開されました。

【本研究成果のポイント】

- これまで神経細胞が産生することが広く知られていた凝集性の高いアミロイドβ42がアストロサイトでも産生されるメカニズムを発見しました。
- 血液中のアンモニア値が上昇すると脳内のアストロサイトが炎症反応を呈し、APPの発現量が上昇することがわかりました。
- アストロサイトの細胞膜に発現する APP は、アストロサイトがアンモニア刺激を受けると細胞内に入り込み、小胞体^(注5)に運搬されて蓄積されることがわかりました。
- 小胞体に蓄積された APP を元にアストロサイトでアミロイドβ42が産生されることがわかりました。

1. 研究の背景

有毒な物質であるアンモニアは、からだを構成するタンパク質の代謝の過程で産生されます。また、腸内細菌が食物中のタンパク質を分解することでも産生されます。腸内で産生されたアンモニアは体内に吸収されるため、体内で産生されたアンモニアも含めると、かなりの量

のアンモニアがからだの中に蓄積されることとなります。しかし、我々のからだにはアンモニアを利用する機構や、無毒な尿素に変換して尿として排出する機構が備わっています。一方、タンパク質の過剰摂取や便秘、薬の副作用やアンモニアの排出機構の異常などがあると、血液中のアンモニア値が上昇する高アンモニア血症を発症します。これは子供から大人まで年齢に限らず発症する可能性があります。

高アンモニア血症は認知機能障害や意識障害などの中枢神経症状を起こすことが知られており、ひどい場合には死に至ります。これまでに、アルツハイマー病患者の血液で高いアンモニア値が報告されるなど、アンモニアとアルツハイマー病の関連性が報告されていましたが、アンモニアがどのようにしてアルツハイマー病の病態生理に関与しているかは明らかではありませんでした。そこで本研究グループでは、ラットの脳から分離培養した脳細胞や高アンモニア血症モデルマウスを作成し、アルツハイマー病発症との関連性を探索し、そのメカニズムの解明を目指しました。

II. 研究の概要・成果

脳では、アストロサイトがアンモニアを利用することが知られています。そこで本研究グループはラットの脳からアストロサイトを分離培養し、アンモニア刺激を行いました。その結果、APP の発現上昇が観察されました。アンモニアは一般に細胞内の pH を上昇させることでタンパク質分解を阻害することが知られています。そのため、培養液中の pH を上昇させて細胞内の APP の発現量を検討しましたが変化はなく、アンモニアの成分自体が APP の発現量を上昇させることがわかりました。また、発現が上昇している APP は、細胞内で成熟した成熟 APP であり、修飾が未熟で機能を持っていない未成熟 APP の発現量には変化がないこともわかりました。

APP は細胞膜に発現して機能する膜タンパク質です。アンモニア刺激後の APP の局在を観察すると、細胞内に移動していることがわかりました。通常、細胞内に入り込んだ膜タンパク質は、リソソーム^(注6)に運搬されて分解されます。しかし、APP はリソソームではなく、主に小胞体に運搬されていることがわかりました。そこで我々は、アンモニア刺激後のアストロサイトの小胞体でアミロイドβが産生されるかを検討しました。その結果、凝集性の高いアミロイドβ42のみ、産生が著しく上昇していることがわかりました。アミロイドβ42の産生はほとんど小胞体でのみ観察され、また APP の細胞膜から細胞内への移動を阻害すると小胞体内でのアミロイドβ42は観察されないことから、このアミロイドβ42は細胞膜上の成熟 APP から産生されたものであることがわかりました(図1)。

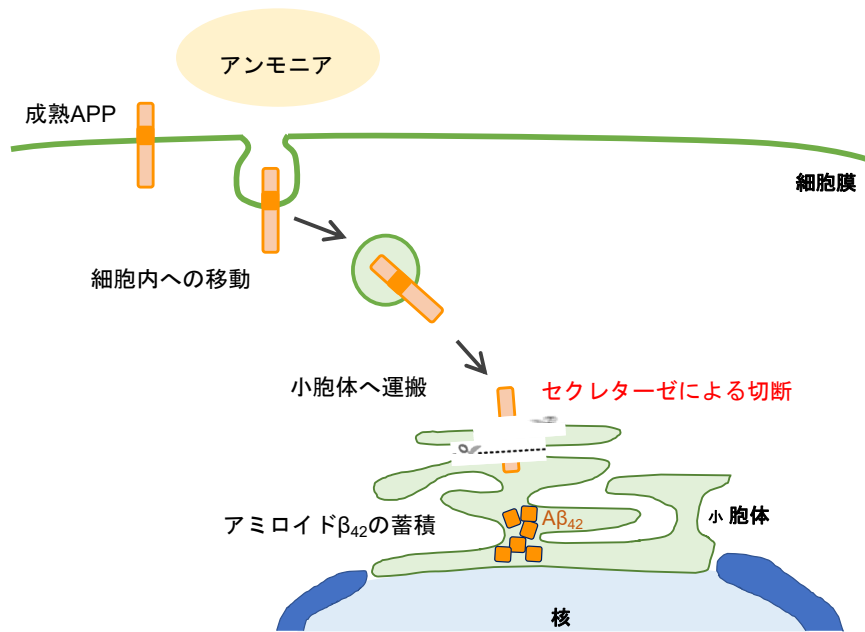


図1：アンモニアによるアストロサイトでのアミロイドβの産生のしくみ

培養アストロサイトで得られた研究結果をモデル動物で検討するために、高アンモニア血症マウスを作成して脳内のAPPとアミロイドβを観察したところ、アストロサイトの炎症反応や神経変性が観察され、アストロサイト内でのAPPとアミロイドβの発現上昇が認められました（図2）。このことから、高アンモニア血症を発症すると、アンモニアによるアミロイドβ産生が亢進し、アルツハイマー病の発症につながる可能性があることがわかりました。

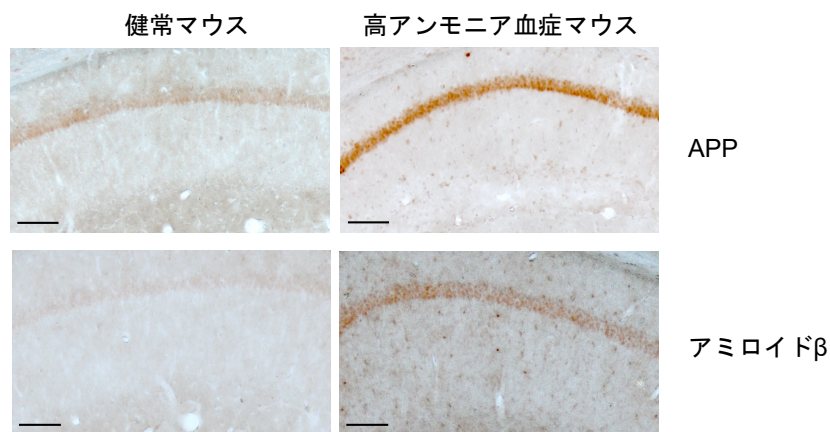


図2：長期記憶を司る海馬におけるAPPとアミロイドβの発現量を免疫組織染色で調べた。高アンモニア血症マウスで増えていることがわかる。

これまでもアルツハイマー患者の脳で、アストロサイト内にアミロイドβは観察されてきました。しかし、それらは神経細胞が産生したアミロイドβをアストロサイトが貪食したものであると考えられてきました。本研究により、全く新しい、アストロサイトによるアミロイドβの産生メカニズムも明らかになりました。

III. 今後の展開

本研究により、高アンモニア血症がアストロサイトでのアミロイド β 産生を促進させることがわかりました。これまで神経細胞による産生が注目されてきたアミロイド β ですが、アストロサイトでも産生されること、さらにはその過程が小胞体への APP の運搬によることが明らかにになり、アルツハイマー病治療の新規標的になることが期待されます。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2022 年 4 月 13 日（日本時間）、*Journal of Biological Chemistry* 誌 (IMPACT FACTOR 5.157) に掲載されました。

論文タイトル：Ammonia induces amyloidogenesis in astrocytes by promoting amyloid precursor protein translocation into the endoplasmic reticulum

著者：Ayaka Komatsu, Izumi Iida, Yusuke Nasu, Genki Ito, Fumiko Harada, Sari Kishikawa, Stephen J Moss, Takeyasu Maeda, Miho Terunuma

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101933>

V. 謝辞

本研究は、科研費（17H04372、18KK0258、20J22243）、アステラス病態代謝研究会、武田科学振興財団、ブレインサイエンス振興財団の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）アストロサイト

中枢神経系に存在するグリア細胞。哺乳類の脳の中で最も数が多い。脳内では星状の形状であることからアストロサイトと呼ばれる。

（注 2）アミロイド前駆タンパク質

Amyloid precursor protein (APP) のこと。細胞膜に存在するタンパク質であり、その機能は多岐に渡るとされる。セクレターゼと呼ばれるタンパク質分解酵素によって分解され、中でも β セクレターゼと γ セクレターゼによって分解された 40 アミノ酸程度の断片がアミロイド β と呼ばれ、アルツハイマー病の発症に深く関与していると考えられている。

（注 3）老人斑

加齢に伴って脳内に観察されるアミロイド β の巨大な凝集体のこと。

（注 4）アミロイド β 42

42 アミノ酸残基からなるアミロイド β のこと。アミロイド β 40 よりもはるかに凝集性が高く、

神経毒性が高いと考えられている。

(注5) 小胞体

細胞内小器官の一つ。合成されたタンパク質の折りたたみや成熟化などの品質管理、カルシウム貯蔵、脂質の合成などを担う。

(注6) リソソーム

細胞内小器官の一つ。内腔は酸性になっており、様々な加水分解酵素を含んでいることから、細胞内消化の場として機能する。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野

教授 照沼美穂 (てるぬま みほ)

E-mail: mterunuma@dent.niigata-u.ac.jp