

(様式5)

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

神経変性疾患病態としての脳のエネルギー代謝障害メカニズムの検証

研究代表者 小野 麻衣子¹⁾
研究分担者 清水 宏²⁾，柿田 明美²⁾，高堂 裕平¹⁾

1) 量子科学技術研究開発機構・量子生命・医学部門 2) 新潟大学脳研究所・病理学分野

研究要旨

神経変性疾患の発症機序を理解する上で、細胞活動の基礎となるエネルギー代謝は重要なキーワードであると考えられる。糖代謝は脳におけるエネルギー代謝として古くからその重要性が知られている。アルツハイマー病患者脳では、萎縮の顕著でない時期からポジトロン断層撮像法でフルオロデオキシグルコース (FDG) の取り込み低下が生じることが報告されている。病態の早期に FDG の取り込みが低下する理由については神経細胞死のみでは説明が困難であり、糖代謝に関連した細胞の機能低下が示唆される。

A. 研究目的

神経変性疾患の発症に関わる脳のエネルギー代謝障害と、その背景となる細胞の機能低下メカニズムを明らかにすることを目的とする。脳内の代謝物を測定する磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) 手法を用いた申請者らの検討では、アルツハイマー病患者脳において、脳のハブ領域と考えられている後部帯状回での糖代謝関連代謝物の上昇が見出されている他、進行性核上性麻痺患者脳においても、前部帯状回での糖代謝関連代謝物の上昇が観察されている。この糖代謝の変化と、背景となる細胞機能低下の詳細なメカニズムを検証するために、神経変性疾患患者剖検脳組織を用いた解析を実施する。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

対象：アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、対照群剖検脳組織

方法：神経変性疾患患者脳における糖代謝の変化とその背景メカニズムを検証するために、以下の解析を行う。

① 免疫組織化学的解析

② プロテオーム解析

C. 研究結果

アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、対照群剖検脳の後部帯状回、前部帯状回、運動皮質組織を用い、プロテオーム解析を順次実施している。

これまでに実施した、アルツハイマー病7症例、進行性核上性麻痺8症例、対照群4症例の後部帯状回における網羅的なタンパク質発現量の比較解析により、アルツハイマー病患者の後部帯状回では、対照群と比較して、TCA サイクルや酸化的リン酸化に関わるタンパク質群の発現が減少していることが示された。このとき、アルツハイマー病患者の後部帯状回で発現が増加しているタンパク質の Pathway 解析では、有意に濃縮された Pathway は検出されなかった。

また、進行性核上性麻痺8症例、対照群4症例の運動皮質における網羅的なタンパク質発現量の比較解析においては、進行性核上性麻痺患者の運動皮質では、対照群と比較して、TCA サイクルや炭素代謝に関わるタンパク質群の発現が減少

していることが示された。このとき、進行性核上性麻痺患者の運動皮質で発現が増加しているタンパク質の Pathway 解析では、リボソーム構成タンパク質群の発現が増加していることが示された。

D. 考察

MRS 手法を用いた申請者らの検討で糖代謝関連代謝物の上昇が見出されているアルツハイマー病患者脳の後部帯状回や、アストロサイト内に異常なタウタンパクの蓄積が見られる進行性核上性麻痺患者脳の運動皮質では、対照群の同部位と比較して、TCA サイクルや酸化的リン酸化、炭素代謝といった、ミトコンドリアのエネルギー産生に関与するタンパク質群の発現が有意に減少していることが明らかになった。

E. 結論

神経変性疾患患者脳では、疾患ごとに特徴的な脳領域で、細胞内のエネルギー産生経路に変化が生じていることがプロテオーム解析で明らかになった。今後、進行性核上性麻痺患者脳の前部帯状回でのプロテオーム解析や、プロテオーム解析にて得られた知見の免疫組織化学的解析による検証を実施することで、ポジトロン断層撮像法や MRS で見いだされた糖代謝の変化の背景となるエネルギー産生経路の変化を生み出す細胞機能異常が明らかになるとともに、病態の修飾に資する分子標的が特定されることを期待する。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

1. Altered Brain Energy Metabolism Related to Astrocytes in Alzheimer's Disease. Annals of Neurology, doi: 10.1002/ana.26797, 2023

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし