



パーキンソン病脳内で神経変性が拡大するメカニズムを解明

～神経変性の抑制効果が期待される新しい標的分子を発見～

○本研究の背景

パーキンソン病やレビー小体型認知症の脳内では、神経細胞内に異常な凝集体「レビー小体」が形成され、時間の経過とともに多くの神経細胞が変性・脱落してしまいます。「レビー小体」の形成領域が拡大する分子的背景には「シード」と呼ばれる病原性分子のプリオン様細胞間伝播の関与が指摘されています。しかし、「シード」自身の性質や「シード」ができる詳細なメカニズムには未だ不明な点が数多く、現在も神経変性の進行を抑制する方法は確立していません。

○本研究成果

- ・初代培養神経細胞を用いてレビー小体様凝集体を有するモデル細胞を作製し、この**病的神経細胞が自ら産生・分泌したシード分子を分離・回収することに成功しました。**
- ・シード分子の生化学解析により、シードを構成するタンパク質「 α シヌクレイン」の**N末端が特徴的な配列で切断されていることを見出しました。**
- ・切断部位の情報を基に、酵素「SEN2」が α シヌクレインを切断すること、SEN2 阻害剤が凝集体の形成およびシードの細胞間伝播を効果的に抑制できることを見出しました。

京都府立医科大学大学院医学研究科 生体構造科学 講師 田口勝敏、同 教授 田中雅樹、同大学大学院医学研究科 基礎老化学 講師 渡邊義久ら研究グループは、パーキンソン病脳内における神経変性拡大の分子メカニズムを解明し、本件に関する論文が科学雑誌『iScience』に 2025 年 2 月 1 日付けでオンライン掲載されました。

本研究は初代培養神経細胞を用いてレビー小体様凝集体を有するモデル細胞を作製し、この病的神経細胞が自ら細胞外に産生・分泌した細胞間伝播性シード分子を生化学的に分離・回収することに成功しました。更に独自に開発した培養細胞用マイクロ流路デバイスを用いてシードを大量に回収した後、質量分析によってシードを構成する α シヌクレインというタンパク質の N 末端が特徴的な配列で切断されていることを見出しました。切断部位の情報を基にバイオインフォルマティクスによる切断酵素予測を行い、脱 SUMO 酵素として知られている SEN2 が α シヌクレイン N 末端を切断すること、そして SEN2 阻害剤が凝集体の形成およびマウス脳内における細胞間伝播（神経変性の領域拡大）を効果的に抑制できることを見出しました。

本研究成果を基に、今後は SEN2 を標的分子として、その特異的阻害化合物を利用した創薬、細胞間伝播性シードを抗原とした構造特異抗体による新規神経保護戦略の開発が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 iScience 発表媒体 ☒ オンライン速報版 ☐ ペーパー発行 ☐ その他 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004225001956 掲載日 2025 年 2 月 1 日 (日本時間)
論文情報	論文タイトル (英・日) SEN2-based N-terminal truncation of α-synuclein in Lewy pathology propagation (SEN2 による α シヌクレインの N 末端切断がレビー小体の形成およびその形成領域拡大に与える影響に関する研究) 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 生体構造科学 田口勝敏 京都府立医科大学大学院医学研究科 生体構造科学 田中雅樹 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 基礎老化学 渡邊義久
研究情報	研究課題名 ① 2024 年度 科学研究費 基盤研究(C)「細胞間伝播性 α シヌクレインの翻訳後修飾を標的とした新規神経保護ストラテジーの構築」(24K10514) ② 2021 年度 科学研究費 基盤研究(C)「細胞間伝播性 α-シヌクレインシード産生機構の解明とプリオン様伝播阻害への応用」(21K07299) ③ 2018 年度 科学研究費 基盤研究(C)「マイクロ流路デバイスを用いた伝播性 α-シヌクレインの同定と伝播阻害システムの構築」(18K07371) ④ 清水免疫学・神経科学振興財団 研究助成金「細胞間伝播性 α-シヌクレインシード産生メカニズムの解析」(2021 年度助成) 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 生体構造科学 田口勝敏 ⑤ 2024 年度 科学研究費 基盤研究(C)「液・液相分離による病的な液滴形成と神経変性疾患発症におけるタンパク質凝集化の亢進」(24K10494) 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 基礎老化学 渡邊義久 ⑥ 2024 年度 科学研究費 基盤研究(C)「神経特異的なオートファジー活性可視化マウスのストレス・情動系機能形態学的研究」(21K06412) 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 生体構造科学 田中雅樹

【論文概要】

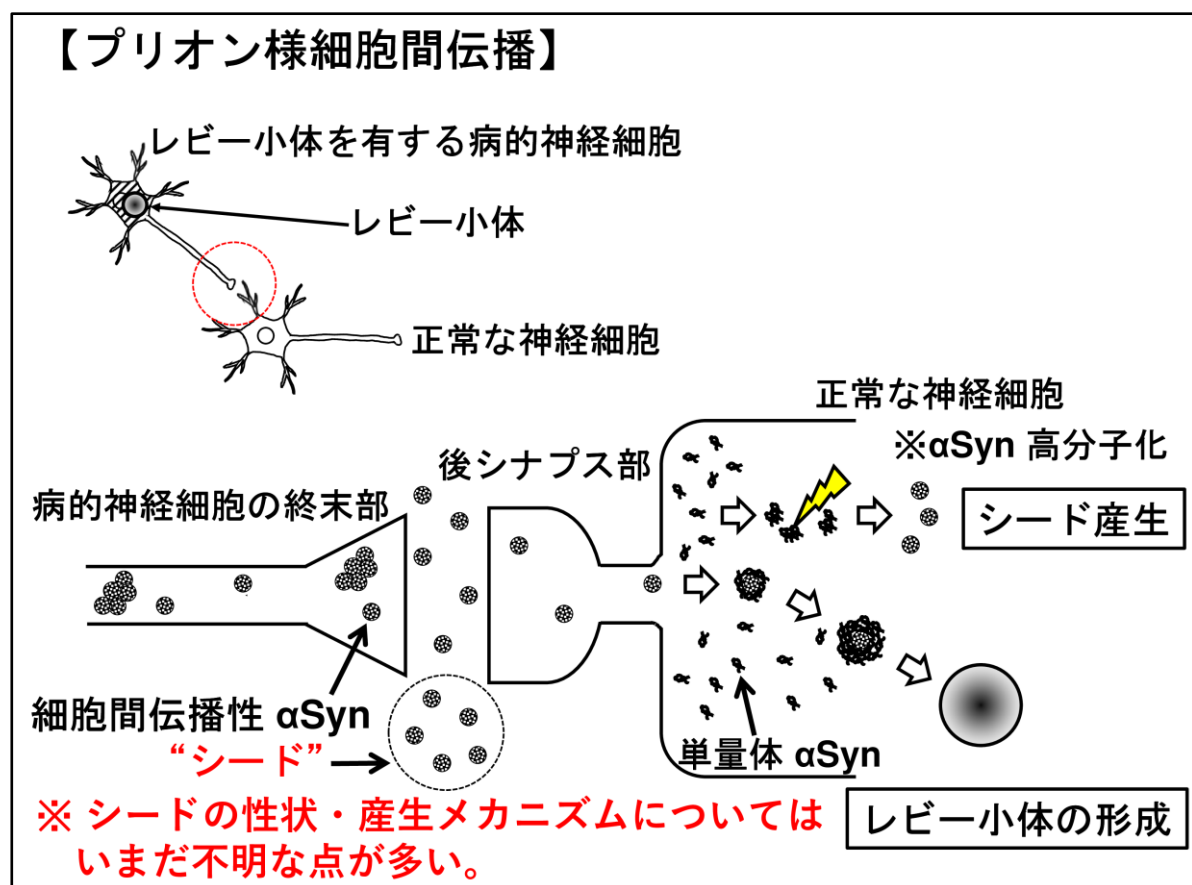
1 研究分野の背景や問題点

α シヌクレイン (α -Synuclein、以下「 α Syn」という。) はパーキンソン病 (以下「PD」という。) やレビー小体型認知症 (以下「DLB」という。) に特徴的な細胞内凝集体「レビー小体」の主要構成タンパク質であり、その遺伝子の変異や重複が家族性 PD を引き起こすことから、PD や DLB といったレビー小体病の発症に関わる重要な分子と位置付けられています。

レビー小体の形成領域は PD の最初期には嗅球や延髄において観察され、病期の進行に伴い下部脳幹から大脳皮質に向かって上行性に拡大することが多くの病理学的研究によって報告されています。現在、この脳内変性領域拡大の分子的基盤として「プリオン様細胞間伝播」の存在が指摘されています (図 1)。高分子化した α Syn が神経細胞内へ取り込まれると重合核となり、細胞内に発現する α Syn が更に重合を開始し、最終的にはレビー小体の形成に繋がると考えられています。以上のことから、この重合核は「シード」と呼ばれています。

これまでの研究により、培養神経細胞やマウス脳内において、レビー小体様凝集体の形成を再現できることが報告されています。しかしながら、人工的に一次病的モデル神経細胞を作製することはできたとしても、生きた病的神経細胞が自ら産生し、細胞外に分泌した細胞間伝播性シードの性質や細胞内でシードが産生されるメカニズムについては現在も不明な点が数多く残されています。

図 1



2 研究内容・成果の要点

本研究の重要なポイントの一つは、**レビー小体様凝集体を形成させた病的モデル神経細胞が自ら産生し、細胞外へ分泌したシード分子を分離・回収することができた点**です。細胞から細胞へと伝播する分子の実像を電子顕微鏡で観察することに成功しました（図2）。この分離プロセスでは、特殊な培養システム「マイクロ流路デバイス」を使用しました。しかしながら、市販されているマイクロ流路デバイスはサイズが小さいため、少量のシード分子の回収は可能ですが、生化学的な解析を推し進めるためには大量のシードを回収することができるデバイスの開発が必要となりました。我々の研究グループでは、大量にシードを回収することを目的に大型のマイクロ流路デバイスを独自に開発しました（図3）。このデバイスの開発により、効率よく大量のシードを分離・回収することができました。

図2：シード分子（黒い粒子の存在は抗 α Syn 抗体の免疫反応を示している。Bar: 50 nm）

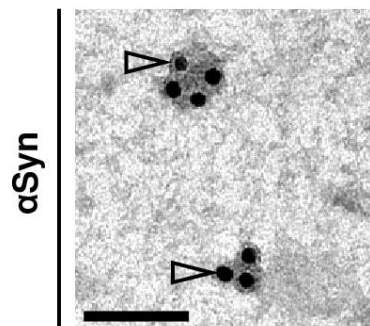
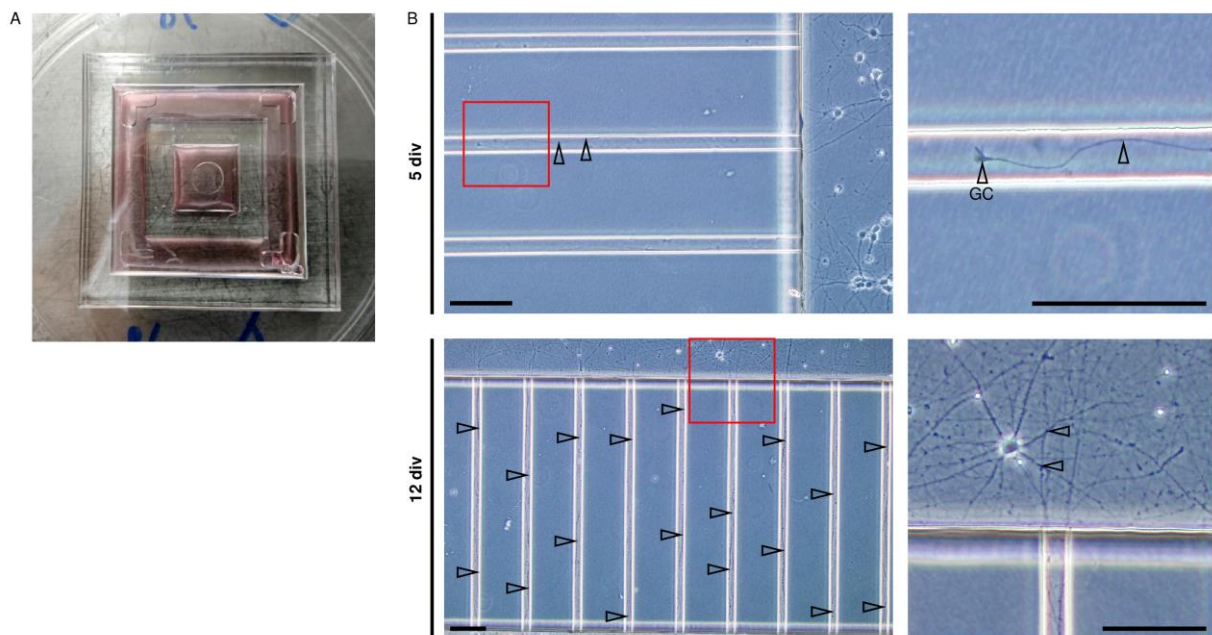
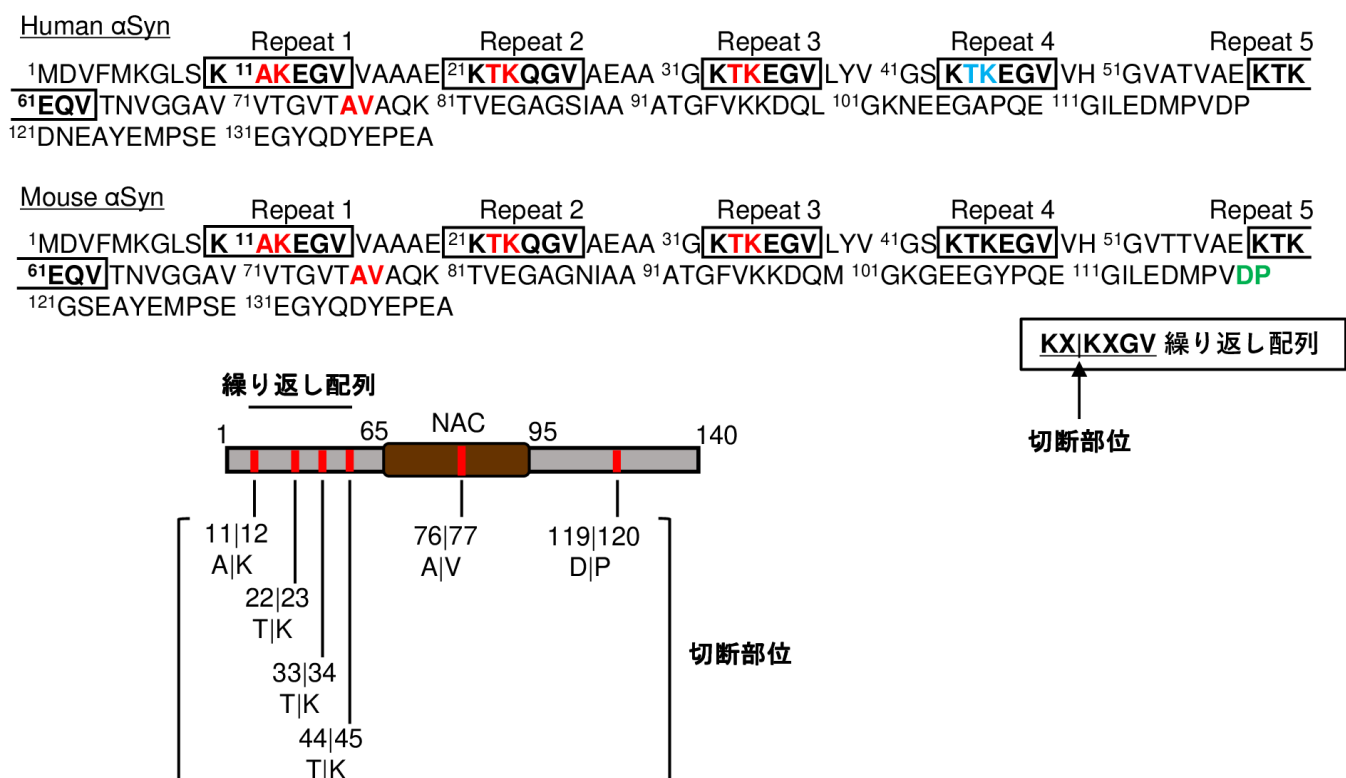


図3：細胞培養用大型マイクロ流路デバイス（A:全体像、B: マイクロ流路内に神経細胞の軸索が伸びている様子が観察される。）



大型のマイクロ流路デバイスにより大量に回収したシードを用いて、シードを構成する α Syn の分子修飾を質量分析法により解析しました。その結果、シードに含まれる一部の α Syn の N 末端が切断されていることを見出しました（図 4）。興味深いことに、切断は繰り返し配列に含まれるアミノ酸「リジン」の N 末側で切断を受けていることが分かりました（図 4 上段）。この情報を基に、切断に関わる酵素を検索し、試験管内において α Syn を当該配列で切断する酵素「SEN2」を見出しました。

図 4：シードを構成する α Syn の切断部位（質量分析の結果を基に図示したもの）



最後に SENP2 の酵素活性が α Syn の凝集形成能やシードの細胞間伝播にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、マウスを用いたレビー小体様凝集体再現モデルによる組織学的検討を行いました。浸透圧ポンプにより SENP2 阻害剤を側脳室内に徐放させると、効果的にシードの細胞間伝播を抑制できることが分かりました（図 5）。本研究では、SEN2 によって α Syn が切断されると、 α Syn の凝集能が上昇することも見出しています。

以上の結果から、神経細胞内に発現する α Syn が SENP2 により切断されることによって、シードの形成および脳内におけるプリオン様細胞間伝播を促進することが推察されます（図 6）。

図5：SEN2阻害剤によるプリオン様細胞間伝播の抑制効果 (Bar: 100 μ m)

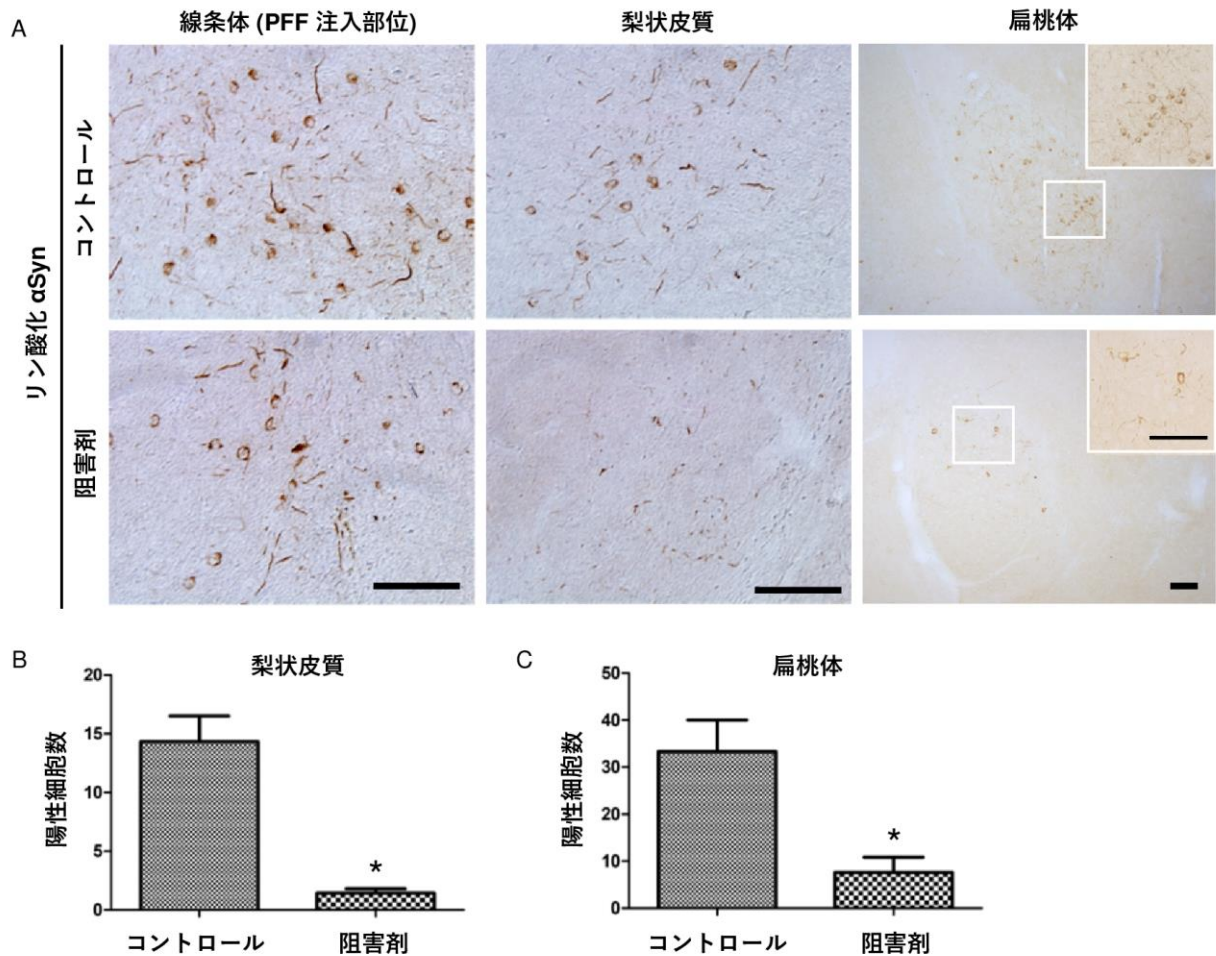
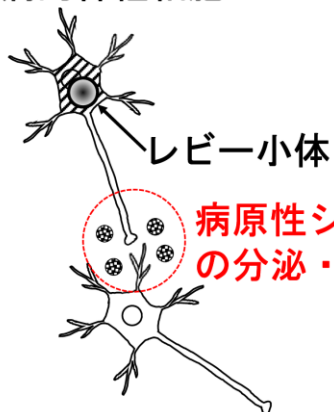


図6

【まとめ】

レビー小体を有する病的神経細胞



正常な神経細胞への“プリオン様伝播”

1 NAC 140 全長型 α Syn

SEN2による切断

KX | KXGV

1 NAC 140 切断型 α Syn

“重合促進”

病原性シード産生

・凝集体形成

・細胞間伝播

神経変性

SEN2阻害剤

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究により、レビー小体病における神経変性領域拡大の分子メカニズムの一端を解明することができました。今後は新しい標的分子である SENP2 の酵素活性を抑制することによって、より効果的に神経保護を図る新しいストラテジーの構築が望まれます。

選択性が高く、更に効果的な SENP2 阻害化合物のスクリーニングやシード分子を抗原とした立体構造特異的なモノクローナル抗体によるシードの細胞間伝播抑止など、創薬に結実する研究の展開が期待されます。

<研究に関すること> 生体構造科学 講師 田口勝敏 電 話：075-251-5301 E-mail: ktaguchi@koto.kpu-m.ac.jp	<広報に関すること> 事務局企画広報課 担当：堤 電 話：075-251-5804 E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp
--	---