



令和 6 年 3 月 27 日

## 脂質シグナル SphK2/S1P によるアストロサイト機能スイッチ！ ～多機能性を持ったアルツハイマー病治療標的としての期待～

### ◆発表のポイント

- ・アルツハイマー病（AD）は診断時には、神経細胞の障害に加え、慢性炎症を誘発するアストロサイト<sup>(1)</sup>の活性化などの病態を持つ複合的な疾患と考えられます。
- ・本研究ではシグナル脂質による遺伝子発現調節が、アストロサイトの機能を防御的・攻撃的に変化させるスイッチ機能を持つ可能性を示しました。
- ・本研究成果は AD における複数の病態、アストロサイトと神経細胞の病態を同時に治療する多機能性の治療法開発につながることを期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士後期課程の駒井真人大学院生、岡山大学学術研究院医歯薬学域の高杉展正准教授らのグループは、順天堂大学との共同研究で、AD におけるアストロサイト機能変化に着目し、AD の遺伝的危険因子 Apolipoprotein-E<sup>(2)</sup> (ApoE) が脂質シグナルによって発現制御される機構を解明しました。

AD は進行性の神経変性疾患であり、金属におけるサビのように患者脳内に蓄積するアミロイドβ (Aβ) の代謝異常や凝集を発症原因と考える「アミロイド仮説<sup>(3)</sup>」が強く支持されています。

一方、仮説に基づく治療薬の効果は限定的で、その理由として Aβ 凝集以外に、脳内免疫の制御機能などを持つアストロサイト機能の変化など複数の病態が混在していることが挙げられます。

本研究では、AD で活性上昇するスフィンゴシンキナーゼ 2 (SphK2)、及びその産生脂質であるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) について、アストロサイト病態に与える影響を検討しました。

ApoE は抗炎症作用と Aβ 代謝作用を有する脂質輸送メディエーターであり、AD 病態においてアストロサイトでは発現が低下します。

我々は、SphK2 活性上昇は ApoE 発現抑制・炎症反応促進など攻撃的に、対して SphK2 阻害薬は、ApoE 発現増加、炎症反応抑制、Aβ 取り込み促進など防御的に機能し、SphK2/S1P シグナルがアストロサイト機能を「スイッチ」する役割を持つことを見出しました。

本研究成果は、脂質による特定の遺伝子発現調節というメカニズムを提唱し、さらに当研究グループが報告していた SphK2 阻害薬が神経細胞での Aβ 産生を抑制するという知見と合わせ、SphK2/S1P シグナルが神経細胞とアストロサイトの機能を同時に制御する、多機能性を持った治療薬の標的となる可能性を示しています。



## PRESS RELEASE

前任の方からテーマを引き継いで約 6 年。細胞と共に過ごし、一喜一憂しながら積み重ねたデータを 1 つの形にすることができたことは嬉しい限りです。S1P は少し扱いづらい性質を持っていますが、多くの可能性を秘めている興味深い分子だと思います。疾患の根治に向けて、まだまだ途上の研究ではありますが、「脂質制御によるアルツハイマー病治療」に少しでも貢献できれば幸いです。関係者の皆さまに深く感謝いたします。



駒井真人 大学院生

### ■発表内容

#### <現状>

AD は、金属におけるサビのように患者脳内に蓄積する小さなペプチド「 $A\beta$ 」の代謝異常と凝集などを特徴とする進行性の神経変性疾患です。近年凝集  $A\beta$  に対する抗体が本邦でも承認され、 $A\beta$  凝集を発症の要因と考える「アミロイド仮説」が強く支持されています。

一方、抗体療法による治療効果は限定的で、その理由の一つとして、 $A\beta$  凝集以外に、脳内免疫の制御機能などを持つアストロサイト機能の変化による慢性炎症反応などの複数の病態が混在していることが挙げられます。

しかし、AD 病態におけるアストロサイトの活性化機構には未解明な部分が多く残されています。

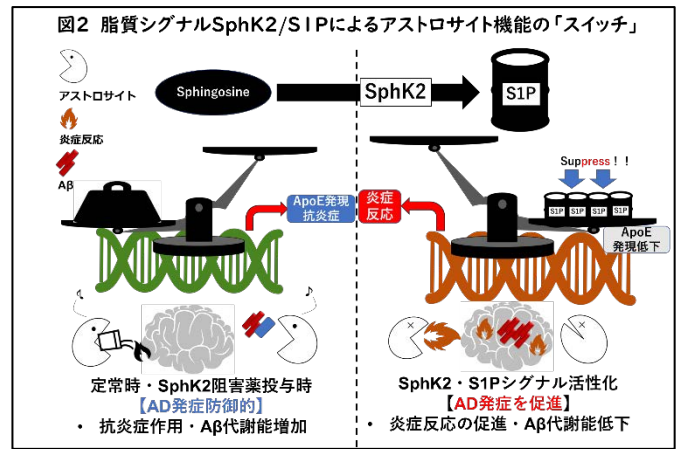
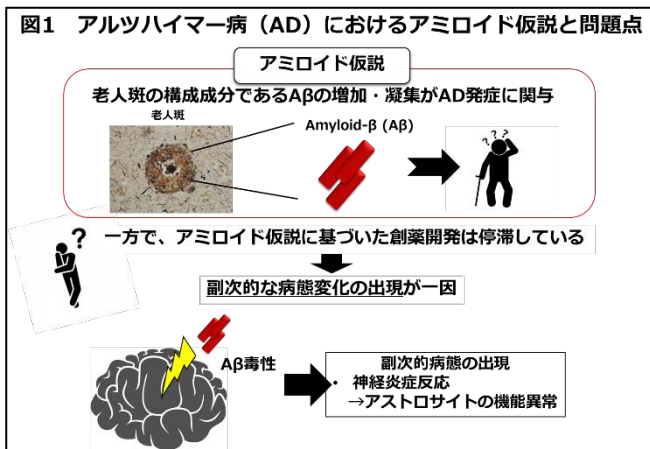
#### <研究成果の内容>

以前当グループでは AD 患者脳において SphK2 活性が上昇し、産生されるシグナル脂質 S1P の働きが神経細胞からの  $A\beta$  産生を上昇させることを見出していました (Takasugi et al., *J Neurosci* 2009)。

SphK2/S1P シグナルは脳内免疫を制御するため、本研究ではアストロサイト機能への影響、特に重要な AD 病態関連因子である ApoE の制御について解析しました。

ApoE は抗炎症作用と  $A\beta$  代謝作用を有する脂質輸送メディエーターですが、AD 病態におけるアストロサイトでは発現が低下します。そのため ApoE 発現を誘導する核内受容体 RXR や LXR のアゴニストは AD 治療薬候補として注目されていますが、効果は研究グループによって安定せず、また副作用の懸念も指摘されています。

我々は、SphK2 活性上昇は ApoE 発現抑制・炎症反応促進など攻撃的に、対して SphK2 阻害薬は、ApoE 発現増加、炎症反応抑制、 $A\beta$  取り込み促進など防御的に、SphK2/S1P シグナルがアストロサイト機能を「スイッチ」する役割を持つことを見出しました。



## <社会的な意義>

AD は複数の病態から形成される複合的な疾患としての側面を持ちますが、患者の多くは高齢で複数の薬物を服用している可能性が高く、複数の AD 病態を多機能的に治療できる薬物の開発は重要です。

本研究成果は、脂質による特定の遺伝子発現調節という新規メカニズムを提唱し、アストロサイト病態を明らかにするとともに、当研究グループの SphK2 阻害薬が神経細胞での Aβ 産生を抑制するという知見と合わせ、SphK2/S1P シグナルが神経細胞とアストロサイトの機能を同時に制御する、多機能性を持った治療薬の標的となる可能性を示しています。

## ■参考文献

Takasugi, N., Sasaki, T., Suzuki, K., Osawa, S., Isshiki, H., Hori, Y., Shimada, N., Higo, T., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Tomita, T., & Iwatsubo, T. (2011). BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *Journal of Neuroscience*, 31(18), 6850-6857.

## ■論文情報

論文名: Nuclear SphK2/S1P signaling is a key regulator of ApoE production and Aβ uptake in astrocytes.

掲載紙: *Journal of Lipid Research*

著者: Komai M, Noda Y, Ikeda A, Kaneshiro N, Kamikubo Y, Sakurai T, Uehara T, Takasugi N.

DOI: 10.1016/j.jlr.2024.100510.

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002227524000154?via%3Dihub>

## ■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) 「科学研究費助成事業」 (基盤研究(C); 26430059, 17K08272, 20K07014, 基盤研究(B); 21H02815, JSPS fellowship; 23KJ1603, 国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST) (JPMJFS2128) の支援を受けて実施しました。



## PRESS RELEASE

### ■補足・用語説明

- (1) **アストロサイト**：グリア細胞の一つ。神経保護的な防御的作用を持つが、活性化により神経炎症を誘発するなどの攻撃的な作用に変化する。
- (2) **Apolipoprotein-E**：脂質と結合し、その体内輸送を制御するアポリポプロテインファミリーで、ADの遺伝的リスク因子の一つ。
- (3) **アミロイド仮説**：AD診断の10数年前から脳内に蓄積・凝集するA $\beta$ を発症要因と考える仮説。凝集A $\beta$ に対する抗体が治療薬として本邦でも承認されている。

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

准教授 高杉 展正

（電話番号）086-251-7985



岡山大学は持続可能な開発目標(SDGs)を支援しています。