
αシヌクレイン細胞間伝播の 分子メカニズム

Molecular mechanisms of cell-to-cell transmission of α-synuclein

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

長谷川隆文*

Key Words: α-シヌクレイン、プリオノイド、細胞間伝播、パーキンソン病

変性病態における異常タンパク伝播の機序を検証する機運が一気に高まることとなった^{2,3)}。

はじめに

従来、パーキンソン病 (PD) などに代表される神経変性疾患において、異常凝集タンパク蓄積に続く神経変性は、個々の細胞において独立して起こるもの (cell-autonomous) と信じられてきた。しかし近年、異常タンパクがプリオンのように細胞間を伝播し周囲へと病変を拡大させるという細胞非自律的 (non-cell-autonomous) な病態機序が提唱され、従来の病態概念が大きく変化してきている。本稿では PD 病態の key molecule である αシヌクレイン (αS) を中心に、細胞間伝播現象について最近の知見を概説する。

II. In vivo モデルでの αS 伝播の検証

これまでに複数の動物モデルにおいて、αS 伝播現象を再現したデータが報告されている。Mougenot らは A53T 変異 αS 発現マウスを用い、老齢 M83 マウス脳抽出物あるいはヒト組換え αS 線維を若年齢 M83 マウス脳に接種した結果、αS 病理の出現時期が早まり、生存期間が短縮することを報告した⁴⁾。さらに Masuda-Suzukake らは、野生型マウス脳にヒト αS 線維を接種したところ、ヒト αS は接種後 1 週間程度で分解され検出されなくなるのに対し、接種 3 ヶ月後にリン酸化・ユビキチン化された、内在性マウス αS が蓄積する現象を報告している⁵⁾。この結果は接種した外来性 αS が鋳型となり、内在性 αS を凝集化させている可能性を示している。

I. αS プリオノイド仮説の発端：胎児中脳黒質移植後の病理所見

2002 年 Braak は、PD と ILBD (incidental Lewy body disease) を含むコホートにおいて αS 病理は最初に延髄迷走神経背側核あるいは嗅覚系に出現し、その後中脳に進展して大脳辺縁系・新皮質へと拡大するという病変進展モデル (Braak 仮説) を発表した¹⁾。その後 2008 年になり、胎児中脳黒質組織片移植を受けた PD 患者剖検結果より、ドナーである胎児由来の神経細胞内に、αS 陽性のレビー小体 (LB) 様封入体が確認されたという驚くべき事実が Nature Medicine 誌に相次いで発表され、これを端緒に神経

III. In vitro モデルを用いた αS 吸収・分泌・分解機能の探索

1. αS 吸収機構について

神経・グリア細胞培地にヒト αS を添加すると、数分以内に細胞内への移行が確認され、αS 陽性の LB 様封入体が確認される⁶⁾ (図 1A)。我々は培養ヒト神経・オリゴデンドログリア細胞を用い、細胞外 αS 吸収にはダイナミン依存性エンドサイトーシスが関与していること、また同プロセスを抑制するセルトラリンが濃度依存的に αS 吸収を低減させることを

* Takafumi Hasegawa: Division of Neurology, Department of Neuroscience and Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

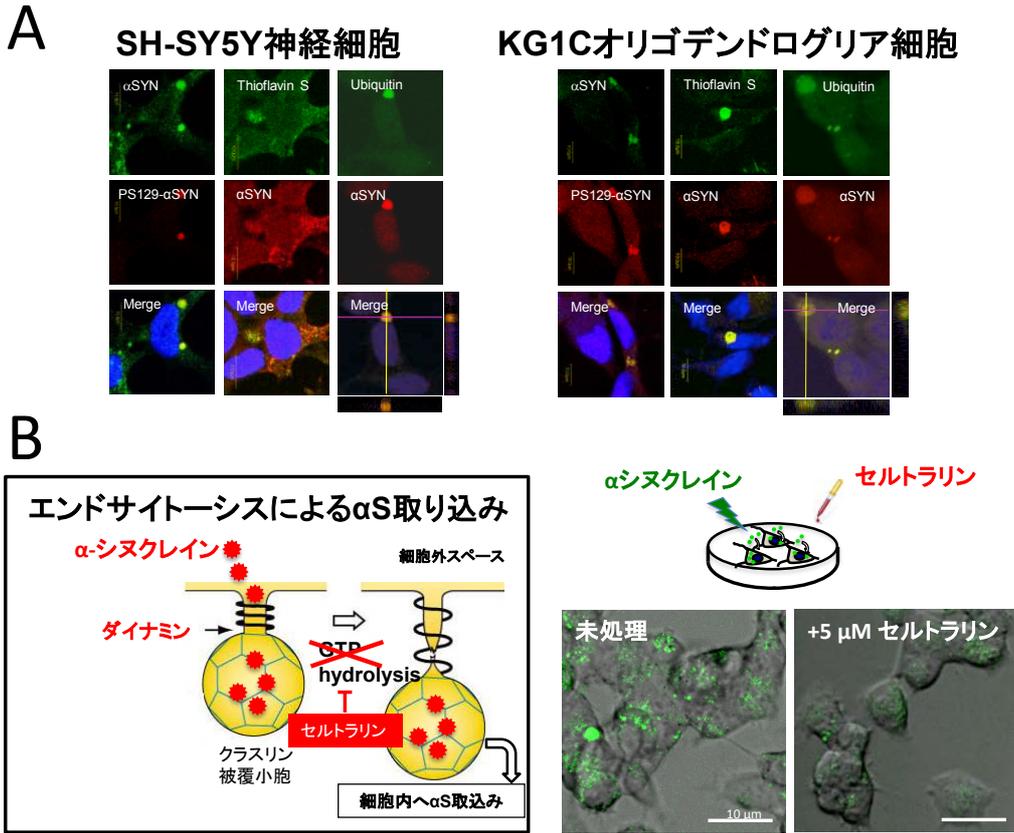


図 1

A: 組換え α シヌクレイン曝露細胞にみられる LB 様細胞内封入体

左: ヒト SH-SY5Y 神経細胞

右: ヒト KG1C オリゴデンドログリア細胞

何れの細胞にも Thioflavin S、Ser129 リン酸化 αS、ユビキチン陽性の細胞質内封入体が確認される

B: エンドサイトーシスによる α シヌクレイン取り込み

左: 細胞外 αS はダイナミン依存性エンドサイトーシスにて細胞内へ取り込まれる

同過程はダイナミン阻害作用のあるセルトラリンにて抑制される

右: 未処理細胞と比較して、セルトラリン処理細胞では細胞内への αS 取り込み量が減少している

確認している⁶⁾ (図 1B)。αS 吸収経路については、その存在様式による違いも指摘されている⁷⁾。Lee らは αS オリゴマーが主にエンドサイトーシスにより吸収されるのに対し、αS モノマーは非エンドサイトーシス機構で細胞内へ取り込まれる可能性を報告している⁸⁾。我々は細胞質内に侵入したモノマーαS は、K63 ポリユビキチン化を受けることでエンドソーム・リソソームへ運ばれ分解されることを確認している⁹⁾。

2. αS 分泌機構について

正常およびスクレイピー型のプリオンは、後期エンドソーム (別名 multivesicular body: MVB) の腔内小胞に高濃度に存在する。MVB の一部は細胞膜と癒合し、腔内小胞を細胞外へエクソソームという形で放出する。エクソソームには高濃度のプリオン分

子が含まれており、実際、プリオン病患者髄液由来のエクソソームには強い感染性が確認されている¹⁰⁾。αS 分泌におけるエクソソームの関与については賛否両論あり、一定の結論は出ていない¹¹⁾。一方、エクソソームによる αS 分泌は複合体 I 阻害剤存在下で増加するとの報告もあり、αS 分泌経路は細胞のストレス状況によっても左右される可能性がある。Lee らはエクソサイトーシスを抑制する低温下にて αS 分泌が減少することから、同機構が αS 分泌に重要であると主張している⁸⁾。我々の検討では、Rab11a が制御するリサイクリングエンドソームが αS 分泌に関与している証拠が得られている¹¹⁾。

3. αS 分解におけるリソソーム機能の重要性

一般にエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた物質は、まず初期エンドソームに集められ、

リサイクリング経路で再分泌されるか、あるいは後期エンドソーム、リソソームへと運搬され分解される。αS 曝露細胞を用いた検討でも、細胞内の αS の一部はエンドソームマーカーあるいはリソソームマーカーと共存することが確認されている。αS 曝露前に細胞を bafilomycin A1 で処理すると、細胞内 αS 増加が観察されることから、取り込まれた αS 分解にはリソソームが重要な役割を担っていると推定される⁶⁾。PD 病態におけるエンドソーム、リソソーム機

能の重要性は、*LRRK2*、*ATP13A2*、*VPS35*、*GBA* などの PD 関連遺伝子の多くが、同機構の制御分子であることから支持される^{14,15)}。

おわりに

これまで述べて来たとおり、αS の分泌・吸収・分解は細胞内小胞輸送系によりダイナミックに制御されている (図 2)。従来細胞内タンパクと考えられてきた αS が細胞内外を行き来しているという事実は、

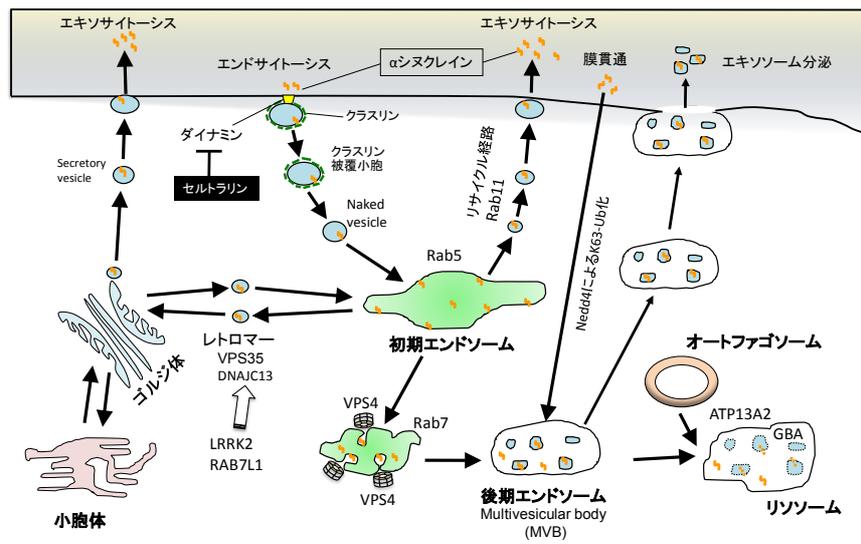


図 2 α シヌクレイン吸収・分泌・分解に関する細胞内小胞輸送経路

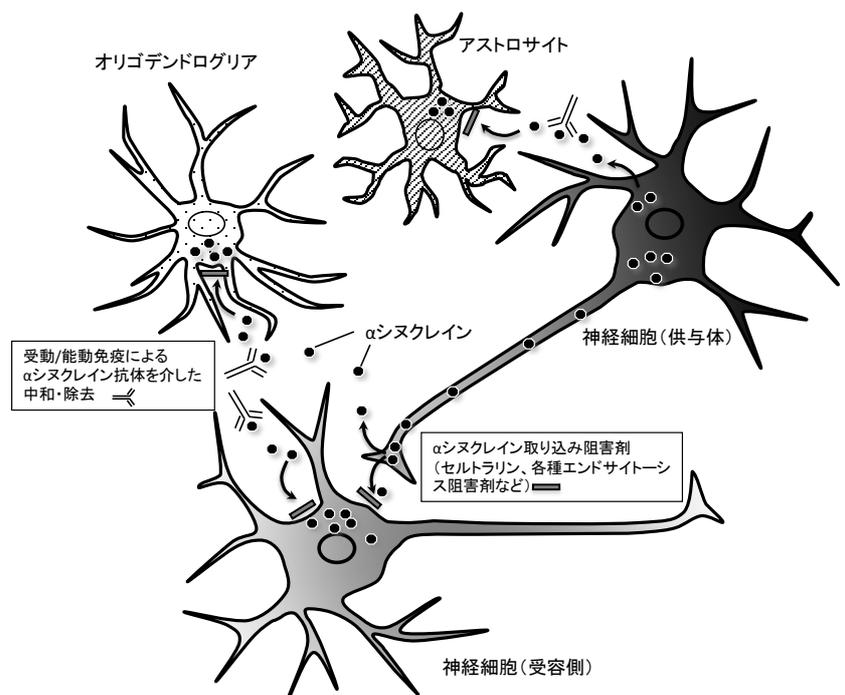


図 3 神経・グリア細胞間を伝播する αS をターゲットとした疾患修飾療法

これらがワクチン・抗体療法など disease-modifying therapy のターゲットとなり得ることを示している (図 3)。筆者らは sertraline 投与による α S 吸収・伝播抑制の可能性について示したが、同種のアプローチにより既存薬剤のドラッグ・リポジショニングへの道が開ける可能性もある。

文 献

- 1) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
- 2) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*. 2008;14:504-6.
- 3) Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008;14:501-3.
- 4) Mougnot AL, Bencsik A, Nicot S, et al. Transmission of prion strains in a transgenic mouse model overexpressing human A53T mutated alpha-synuclein. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70:377-85.
- 5) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain*. 2013;136:1128-38.
- 6) Konno M, Hasegawa T, Baba T, et al. Suppression of dynamin GTPase decreases alpha-synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy. *Mol Neurodegener*. 2012;7:38.
- 7) Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, et al. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:702-6.
- 8) Lee HJ, Suk JE, Bae EJ, et al. Assembly-dependent endocytosis and clearance of extracellular alpha-synuclein. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:1835-49.
- 9) Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, et al. Lys-63-linked ubiquitination by E3 ubiquitin ligase Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2014;289:18137-51.
- 10) Fevrier B, Vilette D, Archer F, et al. Cells release prions in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:9683-8.
- 11) Hasegawa T, Konno M, Baba T, et al. The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of alpha-synuclein. *PLoS One*. 2011;6:e29460.
- 12) Bae EJ, Yang NY, Song M, et al. Glucocerebrosidase depletion enhances cell-to-cell transmission of alpha-synuclein. *Nat Commun*. 2014;5:4755.
- 13) Tsunemi T, Hamada K, Krainc D. ATP13A2/PARK9 regulates secretion of exosomes and alpha-synuclein. *J Neurosci*. 2014;34:15281-7.
- 14) Perrett RM, Alexopoulou Z, Tofaris GK. The endosomal pathway in Parkinson's disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015.
- 15) Miura E, Hasegawa T, Konno M, et al. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of alpha-synuclein and exacerbates neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;71c:1-13.

この論文は、平成 27 年 11 月 21 日 (土) 第 21 回 東北老年期認知症研究会で発表された内容です。