

M202509310_03_MIT

稀な遺伝子変異がアルツハイマー病にどう関与するかを研究

脂質代謝と細胞膜機能は、ABCA7 のまれな変異体を保有する人々のニューロンで破壊される可能性がある。

MIT の神経科学者による新しい研究は、ABCA7 と呼ばれる遺伝子の希な変異が、それを保有する一部の人々のアルツハイマー病の発症にどのように寄与しているかを明らかにした。

人口のごく一部に見られる ABCA7 遺伝子の機能不全バージョンは、アルツハイマー病のリスクに大きく寄与している。新しい研究で、研究チームは、これらの突然変異が細胞膜で重要な役割を果たす脂質の代謝を妨害する可能性があることを発見した。

この破壊によりニューロンが過興奮し、ストレス状態に陥り、DNA やその他の細胞成分に損傷を与える可能性がある。研究チームは、これらの影響は、細胞膜を作るために必要な重要な構成要素であるコリンでニューロンを処理することで逆転できることを発見した。

「これらの細胞をコリン (choline) で処理すると、非常に驚くべきことに、転写欠陥の多くが逆転したことがわかった。また、ABCA7 を失ったニューロンで観察された興奮亢進表現型とアミロイド β ペプチドの上昇が治療後に減少することもわかった」と、MIT の大学院生でこの研究の筆頭著者である Djuna von Maydell は述べている。

MIT の Picower 学習記憶研究所の所長、MIT 脳認知科学部の Picower 教授 Li-Huei Tsai は、Nature に掲載されるこの論文の上級著者。

膜機能障害

アルツハイマー病患者のゲノム研究では、機能的 ABCA7 タンパク質のレベルが低下する ABCA7 の変異体を持っている人は、それらの変異体を持たない人に比べてアルツハイマー病を発症する確率が約 2 倍であることがわかった。

ABCA7 は、細胞膜を越えて脂質を輸送するタンパク質をコードしている。脂質代謝は、APOE4 として知られるより一般的なアルツハイマー病の危険因子の主な標的でもある。以前の研究で、Tsai の研究室は、アルツハイマー病患者の約半数に見られる APOE4 が、脂質を代謝し、ストレスに反応する脳細胞の能力を破壊することを示した。

ABCA7 変異体がアルツハイマー病のリスクにどのように寄与するかを調査するために、研究チームは、1994 年以来高齢者の記憶、運動、その他の加齢に伴う変化を追跡してきた縦断的研究である宗教修道会研究/記憶と老化プロジェクト(ROSMAP)から組織サンプルを入手した。遺伝情報が入手可能なデータセット内の約 1,200 のサンプルのうち、研究チームは ABCA7 の希少な変異体を保有する人々から 12 個を入手した。

研究チームは、これらの ABCA7 キャリアのニューロンの単一細胞 RNA 配列決定を実施し、ABCA7 が欠落しているときに他のどの遺伝子が影響を受けるかを判断できるようにした。チームは、最も影響を受けた遺伝子が、脂質代謝、DNA 損傷、酸化的リン酸化(細胞が ATP としてエネルギーを捕捉するために使用する代謝プロセス)に関連する 3 つのクラスターに分類されることを発見した。

これらの変化がニューロン機能にどのような影響を与えるかを調べるために、研究チームは人工多能性幹細胞に由来するニューロンに ABCA7 変異体を導入した。

これらの細胞は、特に酸化的リン酸化に関連する遺伝子の間で、患者サンプルからの細胞と同じ遺伝子発現変化の多くを示した。さらなる実験により、通常、ミトコンドリアが電荷の過剰な蓄積を制限できるようにする「安全弁」は、あまり活性ではないことが示された。これは、細胞に損傷を与えるフリーラジカルが組織内に蓄積しすぎたときに発生する酸化ストレスを引き起こす可能性がある。

研究チームは、これらの操作された細胞を使用して、脂質代謝に対する ABCA7 変異体の影響も分析した。変異体を持つ細胞は、ホスファチジルコリンと呼ばれる分子の代謝を変化させ、膜の硬さを引き起こす可能性があり、細胞のミトコンドリア膜が正常に機能できなかった理由を説明する可能性がある。

コリンの増加

これらの発見により、ホスファチジルコリン代謝に介入することで、ABCA7 喪失の細胞効果の一部が逆転する可能性を示唆している。その考えを検証するために、研究チームは ABCA7 変異を持つニューロンをホスファチジルコリンの前駆体である CDP-コリンと呼ばれる分子で処理した。

これらの細胞が新しいホスファチジルコリン(飽和型と不飽和型の両方)を産生し始めると、ミトコンドリア膜電位も正常に戻り、酸化ストレスレベルが低下した。

次に、チームは人工多能性幹細胞を使用して、ABCA7 バリエーションを持つニューロンで作られた 3D 組織オルガノイドを生成した。これらのオルガノイドは、アルツハイマー病患者の脳に見られるプラークを形成する、より高いレベルのアミロイドベータタンパク質を発達させた。しかし、オルガノイドを CDP-コリンで処理すると、これらのレベルは正常に戻った。この治療により、ニューロンの過興奮性も軽減された。

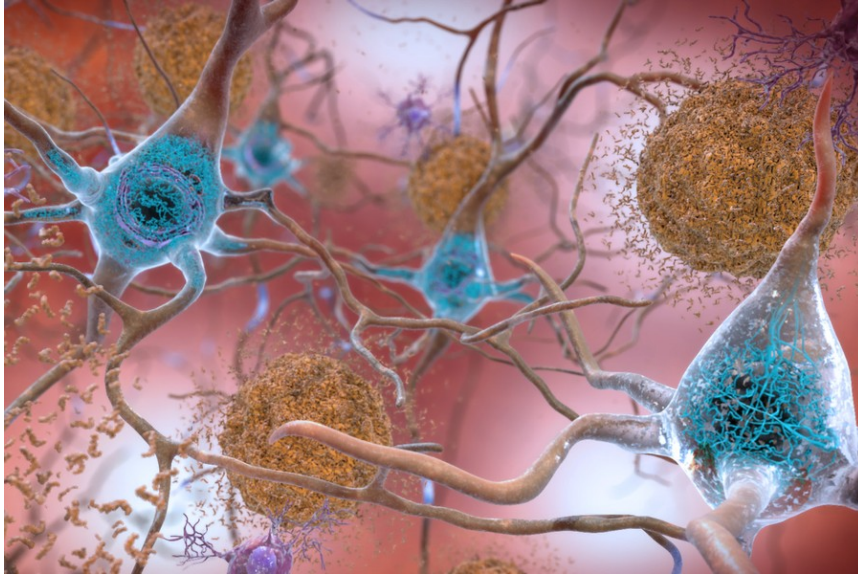
2021 年の論文で、Tsai の研究室は、CDP コリン治療がマウスにおける別のアルツハイマー病関連遺伝子変異体である APOE4 の影響の多くを逆転させる可能性があることを発見した。同氏は現在、テキサス大学および MD Anderson Cancer Center の研究者と協力して、コリンサプリメントが APOE4 遺伝子を持つ人々にどのような影響を与えるかを調査する臨床試験に取り組んでいる。

コリンは、卵、肉、魚、一部の豆やナッツなどの食品に自然に含まれている。サプリメントでコリンの摂取量を増やすことは、多くの人にとってアルツハイマー病のリスクを減らす方法を提供する可能性があると言います。

「APOE4 から ABCA7 の機能喪失まで、私の研究室は、脂質恒常性の破壊がアルツハイマー病関連の病状の発症につながり、コリン補給などの方法で脂質恒常性を回復することで、これらの病理学的表現型を改善できることを実証した」(Tsai)。

研究チームがこの論文で研究した ABCA7 の希な変異体に加えて、集団で約 18% の頻度で見られるより一般的な変異体もある。この変異体は無害であると考えられていたが、MIT のチームは、この変異体を持つ細胞が、希な ABCA7 変異体を持つ細胞で発見されたのと同じ脂質代謝の遺伝子変化の多くを示すことを示した。

「この方向ではやるべきことがたくさんあるが、これは、ABCA7 の機能不全が、まれな変異株を保有する人々だけでなく、人口のはるかに大きな部分で重要な役割を果たしている可能性があることを示唆している」と von Maydell はコメントしている。



アルツハイマー病に罹患した脳では、 β アミロイドタンパク質の異常なレベルが凝集してプラーク(茶色で見られる)を形成し、ニューロン間に集まり、細胞機能を破壊する。タウタンパク質の異常なコレクションは、ニューロン内に蓄積してもつれ(青色で表示)を形成し、神経細胞間のシナプスコミュニケーションを損なう。

(Credit: National Institute on Aging, NIH)