

M20240831\_03\_UCSD

## [革新的](#)顕微鏡がアルツハイマー病の代謝のナゾを解く

カリフォルニア大学サンディエゴ校(UC San Diego)の研究者は、アルツハイマー病を引き起こす代謝を発見するために、最先端のイメージング技術を導入した。結果は新しい治療戦略を示唆している。

アルツハイマー病は、記憶、思考、行動に重大な問題を引き起こし、認知症の最も一般的な形態であり、毎年世界中で 5,000 万人以上が罹患している。この数は 2050 年までに 3 倍になると予想されている。

UC San Diego の科学者たちは、独自の最先端のイメージング技術を使用して、脂肪、油、および多くのホルモンを含む分子のクラスである脂質の代謝がアルツハイマー病でどのように変化するかを明らかにした。また、この代謝系を新薬や既存薬で標的とする新しい戦略も明らかにした。この研究成果は、Cell Metabolism 誌に掲載された。

「脂質は、アルツハイマー病について知られている限り、アルツハイマー病と関連している」と、UC San Diego 医学部神経科学科助教授、主任著者で共同執筆者の Xu Chen, Ph.D は、この病気と診断された最初の人々の脳に脂肪沈着物が異常に存在することを説明したアロイス・アルツハイマー病による 1907 年の元の報告に言及して説明している。

「それ以来、タウやその他のタンパク質に重点が置かれてきたため、研究コミュニティは過去 10 年ほどまで、この病気の重要な側面をほとんど見過ごしてきた。」

「老化と疾患における脂質滴の機能に強い関心を抱き、タウオパチーマウスの脳における脂質代謝を研究する目的で最先端の SRS 技術を活用するために、この実りあるコラボレーションを開始

した」と UC San Diego Jacobs School of Engineering、Shu Chien-Gene Lay Department of Bioengineering のポストドク研究員、Said Yajuan Li, M.D., Ph.D.,はコメントしている。

SRS イメージングは、サンプル中の分子がレーザー光とどのように相互作用するかを分析するアプローチ。

脳内では、脂質は小さな液滴の形で、エネルギー貯蔵やストレスに対する細胞の反応など、様々なプロセスを制御している。これらのプロセスは、典型的な脳では厳密に制御されているが、アルツハイマー病または同様の疾患では、脂質滴の代謝が機能不全になる可能性がある。科学者たちは、アルツハイマー病と脂質代謝の間に関係があることを理解しているが、それらが互いにどのように影響し合うかは正確には謎のままである。

この疑問に答えるために、研究チームは、タウタンパク質が過剰なマウスの脳内の脂質滴を直接調べた。チームは、Jacobs School of Engineering の Lingyan Shi 研究室で開発された最先端の SRS イメージングプラットフォームを使用した。このプラットフォームにより、繊細な分子を変化させ、結果を損なう可能性のある化学色素を使用せずに、細胞内の脂質滴の顕微鏡画像を撮影することができる。

「興味深いことに、タウオパシーの脳で観察された不活性脂質滴は、老化した脳で見られるものと同様の挙動を示す」と、共同執筆者、ジェイコブス・スクールの生物工学助教授、である Lingyan Shi, Ph.D.,は話している。「われわれは現在、SRS イメージングと他の学際的な技術を組み合わせることで、根本的なメカニズムを理解することに注力している。われわれのアプローチは生物学的に中立なので、脳内で何が起きているのかを分子レベルで観察することができ、干渉をできるだけ少なくすることができる」

Shi と Li を含むのチームは、重水と呼ばれる特別に改変された水

を代謝プローブとして使用する新しいアプローチの先駆者である。

「脂質は、アルツハイマー病について知られている限り、アルツハイマー病と関連しています。それ以来、タウやその他のタンパク質に重点が置かれてきたため、研究コミュニティは過去 10 年ほどまで、この病気の重要な側面をほとんど見過ごしてきた(Xu Chen, Ph.D.)。

「脂質の染色に一般的な化学色素を使用する代わりに、関心のある代謝活動に自然に関与する重水を使用する。これにより、脂質が時空間的にどのように形成されるかについて、他のアプローチでは不可能である、より明確な全体像が得られる。現在の焦点は、加齢と疾患の文脈における脂質代謝のこれらのダイナミックな変化の根本的なメカニズムを理解することである」(Shi)。

研究チームは、タウオパチーの脳では、ストレスや損傷の結果としてニューロンが過剰な脂質を蓄積することを発見した。この流入により、ニューロンはミクログリアと呼ばれる脳内の免疫細胞に過剰な負荷をオフロードする。これらのミクログリアは炎症反応を起こし、ニューロンにさらなるストレスを与え、繰り返し悪化するサイクルを引き起こす。

このプロセスの特性を明らかにすることに加えて、このサイクルを司るアデノシンリン酸活性化プロテインキナーゼ(AMPK)と呼ばれる重要な酵素も特定することができた。チームによると、このサイクルを断ち切ることで、アルツハイマー病の新しい治療法の選択肢が開かれる可能性がある。Chen は、脂質代謝を変化させる既存薬を転用する可能性について特に楽観的である。

「これは偶発的な現象ではないと考えている。脂質代謝がアルツ

ハイマー病の駆動メカニズムであることを示唆する証拠がある。肝臓など、他の身体系の脂質代謝を標的とする薬はたくさんあるので、われわれがすでに持っているツールを使って、このシステムを劇的に変えることができるかも入れない」と Chen は話している。

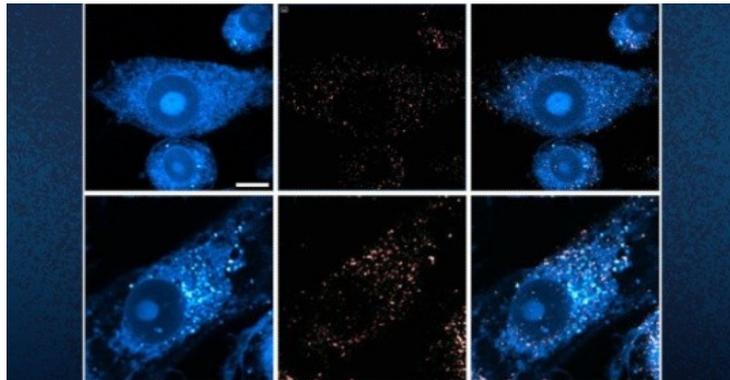


図1 これらの画像は、脂質の飛沫(白い斑点)を含むミクログリアを示している。UC San Diego の研究チームは、アルツハイマー病および関連疾患の脳では、ニューロンが過剰な脂肪滴をミクログリアに放出し、それがさらなる炎症を引き起こすことを明らかにした(写真提供:UC San Diego Health Sciences.)。