



脳が萎縮する疾患モデル動物の運動機能を改善することに成功

宮崎大学の研究グループは、脳が萎縮する脳神経疾患のモデル動物の運動機能を改善することに成功し、治療薬の作用点を発見しました。この研究成果は、将来、脳神経疾患の新しい治療法の開発に繋がる可能性があります。

◆ 発表のポイント

- 脳内でのコレステロール合成は、神経の発達と機能に重要
- 4-フェニル酪酸というケミカルシャペロンの投与で、脳萎縮と運動機能の改善に成功
- 薬の作用点は、脳内コレステロール合成の促進であった

◆ 発表概要

認知症、脊髄小脳変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの脳神経疾患は、根本的な治療が困難で、超高齢社会を迎えた日本で解決すべき喫緊の課題です。宮崎大学の杉山崇史助教、西頭英起教授らは、脳の萎縮を特徴とする脳神経疾患への臨床応用が期待されているケミカルシャペロン（4-フェニル酪酸）の投与により、疾患モデルマウスの運動機能を改善させることに成功しました。さらに、その治療の作用点がコレステロール^(注1)合成の促進による脳萎縮の改善であることを発見しました。本研究は、当研究グループらによって2021年に発表された成果「脳の萎縮のメカニズムを解明^(注2)」に基づいて、治療法の開発を目指す応用研究によるものです。今後、ケミカルシャペロン^(注3)を用いて神経でコレステロール合成を促進する治療は、多くの脳神経疾患に対する治療薬の開発に繋がると期待されます。本研究成果は、12月17日付けで、英国 Nature research の学術誌雑誌『Scientific Reports』（サイエンティフィック・リポーツ）に掲載されました。

◆ 発表者名

- 杉山 崇史 (宮崎大学 医学部附属病院 脳神経内科 助教)
村尾 直哉 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 助教)
門脇 寿枝 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 学部准教授)
西頭 英起 (宮崎大学 医学部 機能生化学分野 教授)

◆ 発表内容

1. 背景

認知症や脊髄小脳変性症などの脳神経疾患では、病気の進行に伴って脳が萎縮し、そのことが症状のさらなる悪化に繋がります。これらの疾患では、神経の中の細胞小器官である小胞体の機能が低下することが知られており、その小胞体の機能を回復することは治療に繋がると考えられていました。4-フェニル酪酸^(注4)などのケミカルシャペロンは、小胞体機能を改善することが知られ臨床応用が期待されています。しかし、その詳細な分子標的は明らかになっておらず、小胞体のどのような機能を回復すれば疾患が改善するのかが不明でした。

一方、脳内のコレステロールは神経の機能にきわめて重要で、そのコレステロールを合成するために、細

胞内の小胞体が重要な役割を担っています。研究グループはこれまでに、神経細胞内の小胞体の機能低下が、コレステロール合成因子である SREBP-2^(注5) の活性と脳内コレステロール量を低下させ、さらに脳萎縮とそれに伴う運動機能障害を惹起することを発見していました。本研究では、ケミカルシャペロン投与の病態モデルマウスの症状回復に対する影響、さらにはその作用メカニズムの解明に取り組みました。

2. 研究手法と成果

研究グループが確立した脳神経疾患モデルである Derlin-1^(注6) 欠損マウスに、ケミカルシャペロンの一つである 4-フェニル酪酸を投与することで、脳萎縮や運動機能に対する治療効果がみられるかを検討し、その薬剤が作用するメカニズムを解析しました。その結果、4-フェニル酪酸投与により運動機能が改善することを発見しました。さらに、4-フェニル酪酸の作用点は、従来考えられてきた小胞体品質の改善そのものではなく、小胞体膜に存在する SREBP-2 を活性をすることで脳内のコレステロール合成が促進されることを突き止めました。

3. 今後の期待

本成果は、ケミカルシャペロンによる治療の作用点として脳内コレステロール合成という全く新たなメカニズムを世界に先駆けて提示するものです。今後は、脳萎縮を伴う脳神経疾患に対する新規治療法の開発に繋がると期待されます。

◆ 発表雑誌

雑誌名： 「Scientific Reports」 (2022年12月17日オンライン掲載)

論文タイトル： Chemical chaperones ameliorate neurodegenerative disorders in Derlin-1-deficient mice via improvement of cholesterol biosynthesis

著者： Takashi Sugiyama, Naoya Murao, Hisae Kadowaki, Hideki Nishitoh

DOI 番号： doi.org/10.1038/s41598-022-26370-0

URL： <https://www.nature.com/articles/s41598-022-26370-0>

◆ 用語解説

(注1) コレステロール：血液脳関門をほとんど通過できないため脳内で作られる必要がある。また、生体内の全コレステロール量の20~25%は脳内にある。

(注2) 昨年の報告：http://www.miyazaki-u.ac.jp/public-relations/20210715_05_press.pdf

(注3) ケミカルシャペロン：タンパク質の正しい高次構造の形成や安定化に関わる低分子化合物の総称。

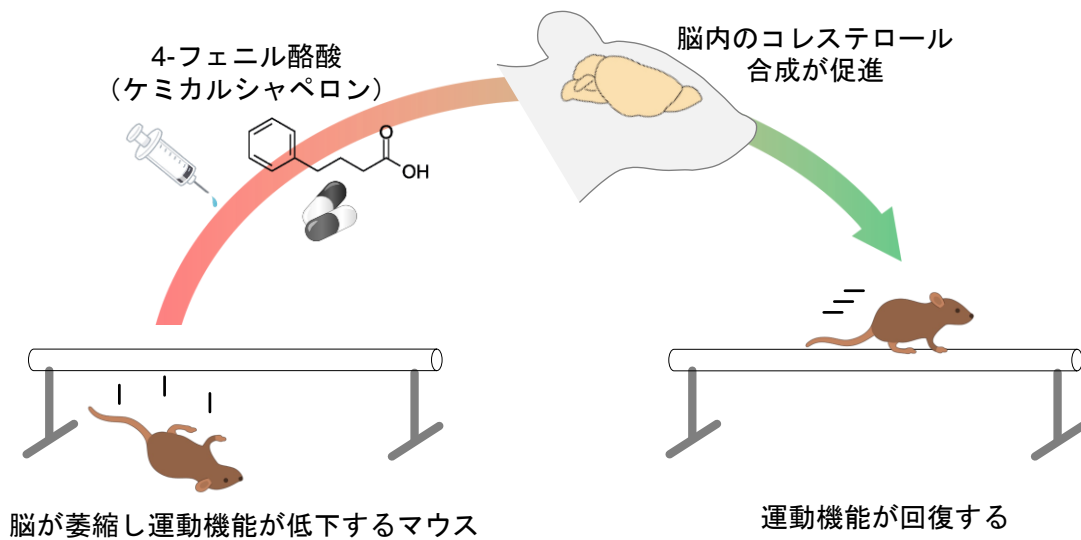
(注4) 4-フェニル酪酸：代表的なケミカルシャペロン。代謝疾患では治療薬として使用されている。

(注5) SREBP-2：小胞体膜上に存在し、コレステロール合成時にゴルジ体に移動して、プロテアーゼ S1P と S2P によって切断され、核内へ移動し、コレステロール合成に関わる酵素群を発現誘導する。

(注6) Derlin-1：小胞体の品質と機能を維持するために重要な小胞体膜上の分子。この分子を脳で欠損させたマウスは、脳内コレステロール合成が低下し、脳萎縮とそれに伴う運動機能障害を示す。

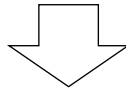
◆ 添付資料

脳が萎縮する疾患モデル動物の運動機能を改善することに成功！



研究成果のポイント

- 脳内でのコレステロール合成は、神経の発達と機能に重要
- 4-フェニル酪酸の投与で、脳萎縮と運動機能の改善に成功
- 薬の作用点は、脳内コレステロール合成の促進であった



今後期待されるポイント

脳内でコレステロール合成を促進する治療法は、
脳神経疾患の克服に繋がる可能性がある

図1. Derlin-1 欠損マウスで低下した SREBP-2 の活性 (コレステロール合成) が、4-PBA 投与で改善する

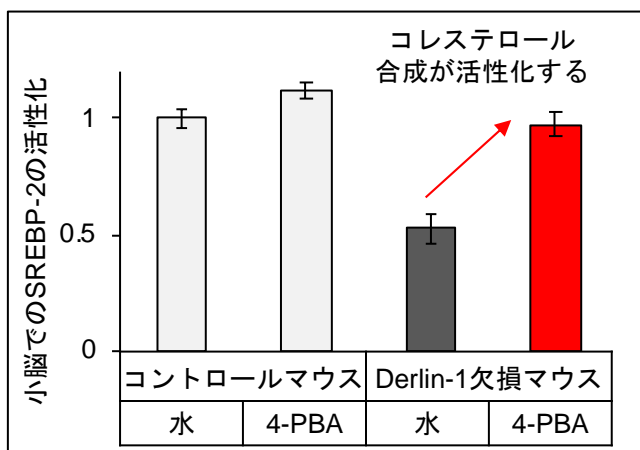


図2. 4-PBA 投与で脳萎縮が改善する

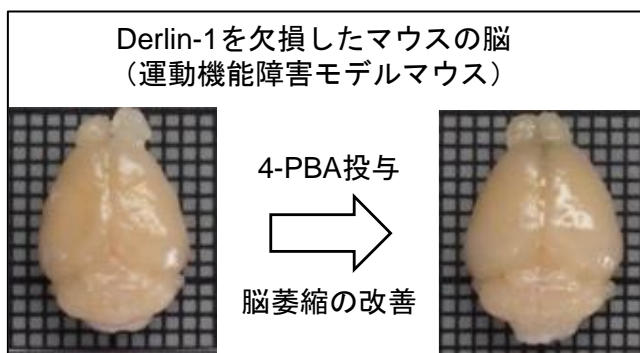
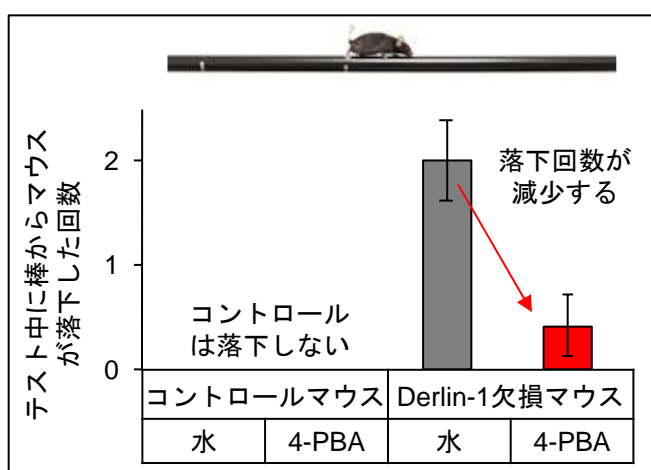


図3. 4-PBA 投与で運動機能 (細い棒の上を歩くテスト) が回復する



① 発信元
 企画総務部総務広報課広報係(後田・廣谷)
 TEL : 0985-58-7114
 e-mail : kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp

② 研究に係る問い合わせ先
 医学部・機能生化学分野(西頭)
 TEL : 0985-58-3127
 e-mail : nishitoh@med.miyazaki-u.ac.jp