

# プロテオミクスのアプローチで アルツハイマー病など神経変性疾患の発症メカニズムに迫る

池川 雅哉 医生命システム学科 教授



教員の横顔 Masaya Ikegawa

神経変性疾患をはじめ、糖尿病、癌、自己免疫疾患等を対象としたヒトプロテオミクス解析などに取り組む。イメージング質量分析法など新しい解析法を開発し、細胞や組織における生体分子の構造・機能を明らかにする。1990～92年、第32次南極地域観測隊の随員として南極観測事業に参加。閉鎖・隔離された環境下で隊員の心理がどのように変化していくかの検証をするなど、他者とは違ったユニークな視点の研究が大きな成果につながっている。

## 生体情報としての 脳タンパク質の謎を読み解く

遺伝情報が翻訳されたタンパク質を、すべての生体構成別に分析・整理し、病気の診断や新しい治療法の確立に生かす…。池川雅哉教授はこれまで多発性硬化症と視神経脊髄炎や、パーキンソン病と多系統萎縮症など鑑別の困難であった神経疾患群をプロテオミクス(タンパク質に関わるすべての情報を研究対象にするという意味)のアプローチで鑑別する方法を開発するなど、生体機能分子分野の研究で大きな実績を上げてきました。今後も、プロテオミクスを組織病理学に応用するイメージング質量分析によるアプローチを使って、「アルツハイマー病の発症メカニズムの解明につなげたいですね」と話します。

アルツハイマー病はアミロイドβと呼ばれるペプチドが脳内に蓄積することを一つの特徴としています。脳のどこにどの長さのペプチドがどれくらいの量で分布しているのか?従来は、抗体を用いてアミロイドβの局在を同定する方法しかありませんでしたが、ヒト脳には、様々な修飾を受けた結果、サイズの異なる多種類のアミロイドβが存在し、これらの分子の局在を一度の実験ですべて網羅することは難しいと考えられています。「発展がめざましい質量分析法と病理学研究の成果を融合して、脳タンパク質の分布を可能な限り可視化しようと考えました」。2017年に日本で初めて同志社大学に導入された

高性能のレーザー脱離イオン化型質量分析装置を活用し、池川教授ら研究グループの新たなチャレンジが始まりました。

## 質量分析法と病理学研究を統合し 脳タンパクの分布を鮮明に可視化



ソフトイオン化による質量分析法とは、厚さ100分の1ミリほどの脳切片にレーザーを照射し、マトリクス

と呼ばれる試薬の助けで分子がイオン化し、真空の空間中に放出されるその飛行時間を利用してイオンの質量数と電荷を判別する方法です。実は、脳自体は、神経細胞の形質膜を構成する脂質で成り立っているため、脳タンパク質を効率よくイオン化することは容易でないといえます。池川教授は、前処理の段階で脳組織に特殊な酸を加えるオリジナル技術を開発。「絡まっている糸くずをほぐすイメージ」で、凝集して蓄積しているタンパク質をよりイオン化しやすい条件に近づけました。その結果、「今まで見過ごしていたようなごく微量のアミロイドβ群を含む脳タンパク質の分布を一挙に可視化することに成功しました」と笑みをこぼします。もちろん、これは世界で初めての事例で、国内外のアミロイドβ研究者(パプティストと呼ぶそうです)の注目を集めました。

近年、脳から体外への脳脊髄液やリンパ液の流路として「グリンファティックフロー」という考え方が提唱され、この目詰まりのせいで、脳内にアミロイドβが蓄積するのではないか…という説が唱えられています。今回明らかになったイメージング質量分析法によるペプチド断片の可視化データと従来の免疫組織化学で得られた結果を部位別、あるいは時系列別に再統合させることによって、正常な脳がアルツハイマー病へと移行する際のアミロイドβのダイナミックな動きをヒト脳全体の広い範囲で理解するきっかけになると期待されています。

## アミロイドーシス克服に向けて 早期鑑別診断システムの確立を目指す

アミロイドーシスとは、アミロイドと呼ばれる線維状の異常タンパク質が全身の様々な臓器に沈着し、機能障害をおこす病気の総称です。複数の臓器にアミロイドが沈着する全身性のもの(全身性アミロイドーシス)と、ある臓器に限局してアミロイドが沈着する限局性のもの(限局性アミロイドーシス)に分けられます。現在、30種類以上のアミロイドが見つかってはいますが、実は蓄積しているアミロイドの種類をめぐって診断が難航するケースも少なくありません。これは、抗体が必ずしも万能ではないことを意味しています。「このイメージング質量分析法を活用して、今まで鑑別の難しかったアミロイドーシスのタイプングができないでしょうか」。池川教授が注目し

たのは、腎臓のアミロイドーシスです。パリのポンピドゥー欧州病院やネッカー小児病院等と連携・交流し、重要な腎臓の小器官である糸球体構造(左右でそれぞれ100万個存在)たった一個に蓄積するたくさんのタンパク質の蓄積状況を一度に解析する方法に成功するなど、新たな研究開発に取り組んでいます。

例えば、ある患者には安全であった薬が、別の患者に重篤な腎障害を起こす…というようなことがなぜ起こるのでしょうか? 腎臓の働きの重要な部分を担う糸球体やその周辺の構造の情報、障害の誘発されるきっかけとなる分子基盤を探索することで、そのメカニズムを明らかにしていこうと考えています。「将来的には、様々な移植医療における拒絶反応の抑制や、ひいては広い意味でのタンパク質凝集により引き起こされる疾病全般、アルツハイマー病の治療などにフィードバックしていきたいですね」と池川教授。欧米では、手術中にまるでレントゲンを撮るかのように手術下の患者からの摘出組織をサンプリングして、その場で質量分析を行い間髪入れず診断に役立てるなど、質量分析が臨床現場の最前線で活用されているそうです。まさに、池川教授が取り組むプロテオミクスの新たなアプローチが、神経変性疾患や癌、自己免疫疾患など様々な病気の克服に向けて大きな一歩になるに違いありません。

