

認知症研究に新たな光 変性タンパク質を抽出する 高精度解析システム



我が国では、寿命の延伸に伴って、アルツハイマー病やパーキンソン病など、認知症を伴う加齢性の疾患の罹患率が年々上がってきています。平均寿命が90歳に近づいているいま、認知症対策は喫緊の社会的課題ですが、現実には、認知症がどうして起こるのかその原因は未だ明らかではなく、したがって根本的な治療法はおろか予防法もありません。この問題に立ち向かうために、都産技研では新しいタンパク質解析システム(改良型レーザーマイクロディセクションシステム; Advanced Laser Micro Dissection System/ALMD) (特開 2017-129735) を構築しました。

1. はじめに

65歳以上人口が総人口に占める割合のことを、高齢化率と呼んでいます。高齢化率が7~14%を高齡化社会、14~21%を高齡社会、21%以上を超高齡社会と定義しますが、我が国では世界に先駆けいち早く2010年に超高齡社会に突入しました。これに伴い、さまざまな老化に関する病気が注目されてきています。とりわけ認知症は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの患者数が増えてきたこともあり広く知られるようになりましたが、その治療法や予防法がなく、患者さんご自身だけでなく、その介護をするご家族なども、とても大変な思いをすることが少なくありません。しかしながら残念なことに、認知症がどうして起こってしまうのかさえ、未だにはっきりとわかっていません。

2. 認知症とは

認知症の診断は、「能力の低下による生活障害」が生じて初めてなされます。これはつまり、「今まで自分でできていたことが、できなくなる」ということです。例えばアルツハイマー病では、物忘れが頻繁に起こったり、日時の把握が混乱したり、怒りっぽくなったりして、買い物、料理、車の運転、電車に乗るなどの普通の生活が「徐々に」できなくなっていきます。パーキンソン病ではさらに、手足が震えたり、筋肉がこわばって身体の動きが悪くなったり、倒れやすくなる症状を伴います。レビー小体型認知症では、ありありとした幻覚を見たりもします。

これらの症状はいずれも、脳の神経細胞が機能しなくなり、最終的には死んでしまうために起こります。では、どうして老化によって神経細胞が死んでしまうのでしょうか。

3. 認知症による神経細胞の変性

タンパク質でできている生卵をゆでるとゆで卵になりますが、ゆで卵は決して生卵には戻りません。これは卵のタンパク質が「変性」してしまったからです。神経細胞の中で動いているタンパク質も同様で、老化とともに「何らかの原因」で変性してしまうと、そのタンパク質はもはや機能を発揮することはできず、塊となって神経細胞の「なか」や「そと」で沈着してしまいます(図1)。アルツハイマー病でよく見られる老人斑は、神経細胞の「そと」で沈着する、直径数十ミクロン程度の比較的大きな変性したタンパク質の塊の代表です。一方で、パーキンソン病やレビー小体型認知症など多くの神経変性疾患では、細胞の「なか」に、直径わずか数ミクロンしかない極めて小さな塊が、粒のようにたくさん

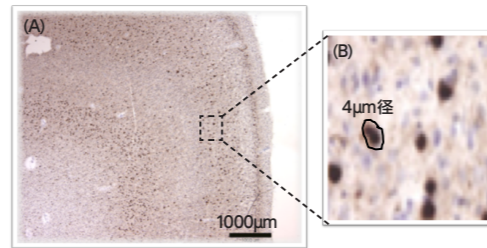


図2 認知症を起こす前頭側頭葉変性症(ピック病)患者の脳組織の観察像。(A) 茶色に染まる変性タンパク質の塊(ピック小体)が脳の組織に無数に見られる。(B) ひとつのピック小体を拡大すると、直径4ミクロン程度しかないことがわかる。

できてきます。図2は認知症を起こす前頭側頭葉変性症という病気の患者さんの脳組織を観察したものです。茶色の無数の点が変性したタンパク質の小さな塊です(図2)。これらはその大小にかかわらず、神経細胞全体の機能を落とし、最終的には神経細胞を死に至らせてしまうのです。死んでしまった神経は脱落し、結果として脳が萎縮してしまいます。

ここまでわかってきているのであれば、神経細胞を殺してしまう変性したタンパク質の塊を構成している成分は何なのか、また、老化に伴ってそれらがどうしてできてしまうのかを解析して原因を明らかにすれば、認知症がどうして起こるのかはわかるはずですが、

ところがこれまで、研究者はこうした解析を行うことができませんでした。変性したタンパク質の塊(特に神経細胞の「なか」にできる塊)が、あまりにも小さすぎて、取り出して解析する手段を持ち合わせていなかったからです。

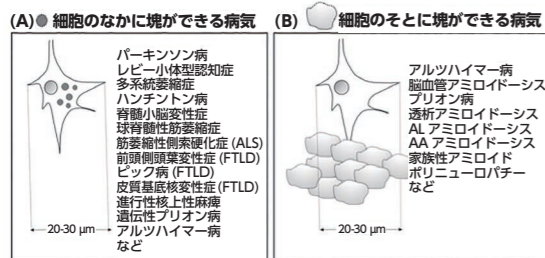


図1 細胞の「なか」と「そと」にそれぞれ変性したタンパク質の塊を生じてしまうことで起こる病気。(A) 細胞の直径が20ミクロン程度なので、「なか」の塊はそれよりもはるかに小さい。(B) 細胞の「そと」に塊ができる場合は比較的大きなサイズをとる。

4. 改良型レーザーマイクロディセクションシステムの開発(特開2017-129735)

そこで都産技研では、極微小領域を切削し、抽出することを可能にする新しい改良型レーザーマイクロディセクションシステム(Advanced Laser Micro Dissection System/ALMD)を構築しました(図3)。レーザーマイクロディセクションシステムは、顕微鏡に加工用レーザーをつないだ装置で、がん細胞の大きな塊などを単離したりする用途で既に市販されています。ところが、市販の装置での切削限界は良くても20ミクロン程度で、数ミクロン単位の神経細胞内の極小の塊をうまく抽出することはできませんでした。この理由は、レーザーの波長にあります。微細加工を行う固体レーザーには、よく第3高波長の355nmの波長が用いられ、既存のレーザーマ

イクロディセクション装置にもこの波長が用いられています。これに代えて、第4高波長の266nmの波長を持つレーザーを顕微鏡に搭載し、新しくシステムを構築したところ、図4のように直径4ミクロン程度の変性したタンパク質の塊を切削することができるようになりました(特開2017-129735)。355nmと266nmでは89nmの波長の違いしかありませんが、エネルギーで換算すると、355nmは3.49eV、266nmでは4.66eVと、実は大きく異なります。これにより、微細な加工が可能になっているのです。また、ガラスキャピラリーを使用して、切削した塊数百個を一気に容易に回収することもできるようになりました(図5)。

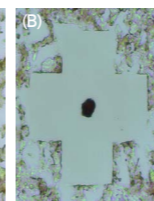
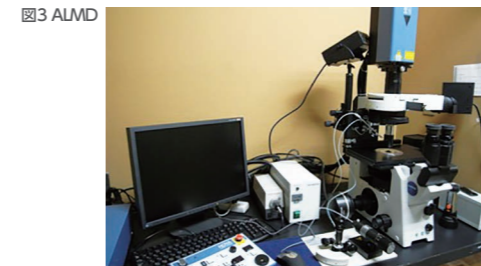


図4 ALMDによってピック小体を切削。(A) 切削前。(B) 切削後。

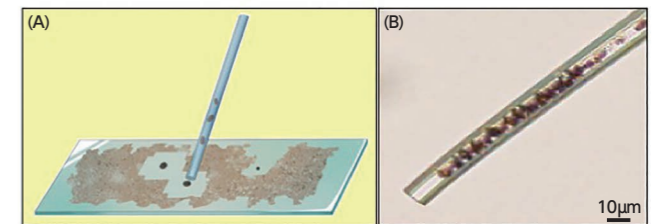


図5 切削した変性タンパク質の塊(ピック小体)をガラスキャピラリーで回収する。(A) スライドガラス上のサンプルを毛細血管現象で吸い上げるしくみ。(B) 10μm径のガラスキャピラリーに回収されたピック小体(およそ500個)。

おわりに

都産技研が開発したALMDによって、認知症研究は新たなスタート地点に立つことができました。「『なんらかの原因』でタンパク質が変性して認知症になる」、から、「この認知症は『こういう原因で』起こっている」、ことを明らかにすることで、刻々と進む超高齡社会において増え続けている認知症の問題を一日でも早く解明しなくてはなりません。そして、最終的には、認知症の治療法や予防法につなげていくことを目指しています。



ALMD開発チーム
下段中央より時計回り、
バイオ応用技術グループ
八谷 如美 主任研究員
電気電子技術グループ
永田 晃基 副主任研究員
山岡 英彦 副主任研究員
バイオ応用技術グループ
瀧本 悠貴 研究員
奥 優 研究員
月精 智子 主任研究員
中川 朋恵 副主任研究員
木下 真梨子 研究員

Key Point

老化と変性タンパク質について：細胞の老化によってタンパク質が変性して病気が発症してしまうのは、認知症だけに限りません。誰にでも起こる白内障、加齢性黄斑は、加齢によって変性した眼のタンパク質が原因であり、アミロイドーシスと呼ばれる、内臓などにタンパク質が沈着するものもあります。「狂牛病」として話題になった牛海綿状脳症BSEも変性したタンパク質が原因で、同じ病気は人間にも起こります。ALMDは、こういった変性タンパク質を高精度に抽出できることから、さまざまな老化に伴う疾患の原因解明のきっかけとなることが期待されます。

お問い合わせ：バイオ応用技術グループ(本部) TEL 03-5530-2671