

血中でアンモニアが上昇するとアミロイドβが脳内で蓄積する

口腔生化学分野 照 沼 美 穂

研究の背景

アンモニアは、タンパク質代謝の過程で産生される有毒な物質です。我々のからだにはアンモニアを利用する機能や尿として排出する機構が備わっていますが、タンパク質の過剰摂取や薬の副作用、アンモニアの排出異常などがあると、高アンモニア血症を発症します。これは、年齢に限らず発症する可能性がある疾患です。

これまでに、アルツハイマー病患者の血液では高いアンモニア値が報告されるなど、アンモニアとアルツハイマー病の関連性が報告されていました。しかし、その病態機序は明らかではありませんでした。

研究の概要・成果

脳では、アストロサイト（星状膠細胞）がアンモニアを利用しています。そこで我々は、ラットの脳からアストロサイトを分離培養し、アンモニアで刺激しました。その結果、アルツハイマー病発症因子の一つであるアミロイドβ（Aβ）の前駆タンパク質であり、細胞膜に発現して機能するアミロイド前駆タンパク質（APP）の発現上昇が観察されました。さらに詳しく調べると、アンモニア刺激後の APPは細胞内に移動していました。通常、細胞内に入り込んだ膜タンパク質は、リソソームに運搬されて分解されます。しかし、APPは主に小胞体に運搬されていました。また、小胞体に移動したAPPはAPP切断酵素によって切断され、凝集性が高く毒性が強いとみられるA

β42が産生されることもわかりました。

培養アストロサイトで得られた研究結果をモデル動物で検討するために、高アンモニア血症マウスを作成して脳を観察したところ、炎症反応や神経変性が観察され、アストロサイト内でのAPPとAβの発現上昇が認められました。このことから、高アンモニア血症を発症すると、アンモニアによるアストロサイトでのAβ産生が亢進し、アルツハイマー病の発症につながる可能性があることがわかりました（図1）。

本研究により、全く新しいアストロサイトを起点としたアミロイドβの産生メカニズムが明らかになりました。

今後の展開

これまで神経細胞が産生すると注目されてきたAβですが、アストロサイトでも産生されること、さらにはその過程が小胞体へのAPPの運搬によることが明らかになり、これらがアルツハイマー病治療の新規標的になることが期待されます。

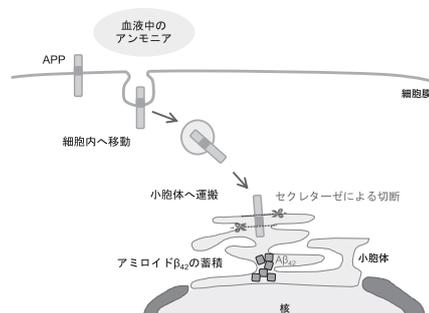


図1：アンモニアによるアストロサイトでのアミロイドβの産生のしくみ

Ammonia induces amyloidogenesis in astrocytes by promoting amyloid precursor protein translocation into the endoplasmic reticulum

Ayaka Komatsu, Izumi Iida, Yusuke Nasu, Genki Ito, Fumiko Harada, Sari Kishikawa, Stephen J Moss, Takeyasu Maeda, Miho Terunuma

Journal of Biological Chemistry 2022 May;298(5):101933.