研究成果

分野：生命科学・医学系

キーワード：血液脳関門、α-シヌクレイン、老化、BACE1、一酸化窒素

脳を守る「バリア機能」は、なぜ年を取ると弱くなるのか？

―脳の微小血管で α-シヌクレインが減ると、バリア機能が弱まることを発見―

【研究成果のポイント】

- これまでパーキンソン病やその関連疾患の原因として知られていた α-シヌクレインが、血液中の不要物質から脳を守る「血液脳関門」のバリア機能を支えていることを明らかに。
- 老化した脳血管の細胞では α-シヌクレインが減るが、その際に酵素 BACE1 が増えて細胞どうしのつなぎ目が弱まることを解明し、さらに、血管の健康を支える一酸化窒素（NO）の情報伝達が複数の段階で弱まることが BACE1 増加に関わっている可能性を示した。
- 加齢に伴う脳血管の変化を理解し、脳を守る関門の働きを保つメカニズムを解明することは、認知症の予防や治療に貢献。また、α-シヌクレインが原因とされるパーキンソン病やその関連疾患の新規治療の開発に期待。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科の鷹見洋一講師、Ziwei Wang さん（博士後期課程）、山本浩一教授、藤田医科大学精神・神経病態解明センター老化制御部門の加瀬義高准教授（東京大学病院老年病科 特任研究員兼任）らの研究グループは、脳の細い血管の内皮細胞にある α-シヌクレイン※1が、脳を不要物質から守る「血液脳関門※2」のバリア機能を支えていることを、ヒトの細胞とマウスを使った実験で明らかにしました。

α-シヌクレインは、異常にたまりその塊がパーキンソン病に関わることで知られていますが、今回の研究は、このタンパク質が血管で「不足すること」が逆に有害であることを明らかにしました。

これまで、年を取ると血液脳関門の機能が弱くなることは知られていましたが、血液脳関門を構成する血管の細胞で何が起きてバリア機能が弱まるのかは、十分に分かっていませんでした。

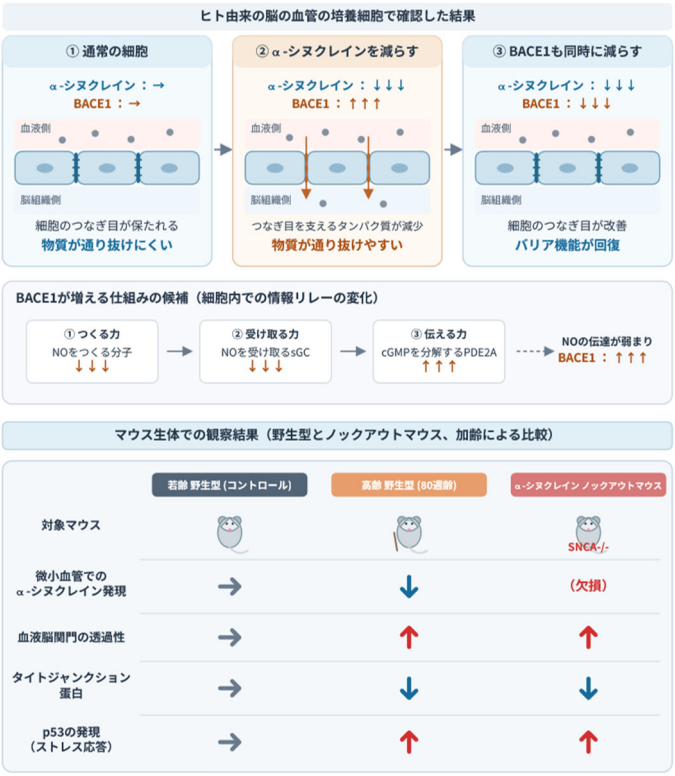


図 1 概要図

研究グループは、老化させた脳の血管の内皮細胞で α-シヌクレインが減ることに着目しました。培養したヒトの血管の細胞で α-シヌクレインを減少させると、酵素 BACE1※3が増え、細胞どうしをつなぐ「つなぎ目」を

支えるタンパク質が減り、物質が通り抜けやすくなっていました。逆に BACE1 も同時に減らすと、つなぎ目とバリア機能は回復しました。

さらに、遺伝子とタンパク質を網羅的に解析し（マルチオミクス解析※4）、血管の健康を支える一酸化窒素（NO）の情報伝達が複数の段階で弱まっていて、これが BACE1 の増加に関わる可能性が示されました。この結果はマウス脳内でも同様で、α-シヌクレインがないマウスでは血管外への血液中のタンパク質が漏れやすくなっていました。興味深いことに、通常の高齢マウスでも脳の細い血管で α-シヌクレインが減っており、同様の現象が認められました。

これまで悪者として扱われていた α-シヌクレインに血液脳関門を制御する重要な働きがあることが判明し、今後のパーキンソン病や認知症の新規治療を開発する上で重要な発見となりました。

本研究成果は、英国科学誌「Aging Cell」に、11 月 9 日（月）23 時（日本時間）に公開されました。

【鷹見洋一講師のコメント】
パーキンソン病の原因として知られるα-シヌクレインが、脳の血管では「少なくなる」ことで、脳を守るバリア機能を弱める可能性が見えてきました。同じタンパク質でも、働く場所や状態で役割は変わります。特に、脳の微小血管に関しては、これまで悪者として知られていたα-シヌクレインをゼロにすることは必ずしも良い結果を招かないことが明らかになりました。今後はさらに脳の関所を守る方法を探求し、将来の認知症予防・治療の研究につなげたいと考えています。

❖ 研究の背景

私たちの脳は、血液から酸素や栄養を受け取る一方で、血液中の不要な物質が入り込まないよう守られています。その役目を担うのが血液脳関門です。すべてを通さない壁ではなく、必要なものは通し、不要なものは通しにくくする、「脳の入口の関所」のような仕組みです。この関所の土台となるのが、血管の内側を覆う血管内皮細胞※5どうしのつながりです。細胞どうしは、タイトジャンクション※6という「ファスナー」のようなつなぎ目で、すき間なくつながっています。

年を取ったり、高血圧や糖尿病があったりすると、この関所が弱まり、血管の外へ物質が漏れやすくなることがあります。脳の細い血管が傷む「脳小血管病」や、認知機能の低下に関わる血管の変化との関連も指摘されています。しかし、血管の細胞の中で何が起きてこのバリア機能が弱まるのかは、十分に分かっていませんでした。

一方、α-シヌクレインはパーキンソン病などの原因タンパク質として有名ですが、研究グループはこれまでに、このタンパク質が血管の細胞にもあり、血管の働きを支えていること、そして年齢とともに減ることを報告してきました。そこで今回、「脳の血管でも、α-シヌクレインが減ると血液脳関門自体の働きが弱くなるのではないか」と考え、その影響と仕組みを調べました。

❖ 研究の方法・内容

1. 細胞実験（図 2）

まず、ヒトの脳の細い血管の血管内皮細胞を繰り返し培養して老化させると、α-シヌクレインのタンパク質の量は、若い細胞より減少することが分かりました。さらに、若い細胞で α-シヌクレインを人工的に減らすと、細胞間のつなぎ目を支えるタンパク質が減り、細胞のすき間を物質が通り抜けやすくなりました。

また、α-シヌクレインを減らした細胞では、タンパク質を切る酵素 BACE1 の量が顕著に増えていました。α-シヌクレインと BACE1 を同時に減らすと、つなぎ目を支えるタンパク質とバリア機能が回復しました。このことから、α-シヌクレインの減少に伴う BACE1 の増加が、バリア機能の低下に重要な役割を果たすことが示

されました。

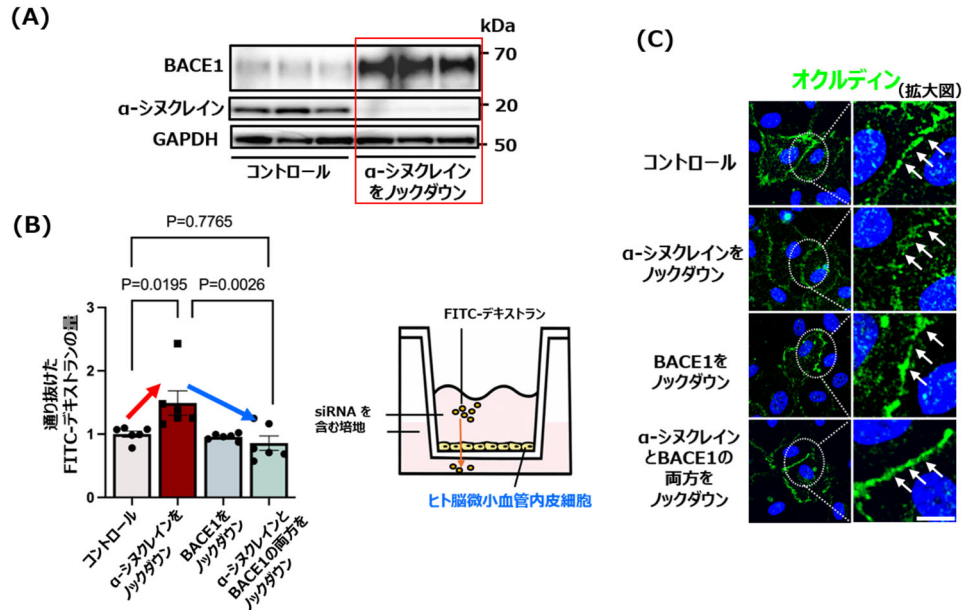


図 2 ヒト脳微小血管内皮細胞を用いたα-シヌクレインのバリア機能への関与を見た実験
(A) ウエスタンブロット(蛋白の発現量の解析)
α-シヌクレインを siRNA でノックダウン(人工的に発現量を減らす)すると BACE1 の発現が増える。
(B) 細胞培養による血管透過性の解析
ヒト脳微小血管内皮細胞を上のチャンバーに培養し、下のチャンバーに通り抜ける FITC-デキストラン(蛍光標識した血管透過性を見るための多糖類)の量を測定。α-シヌクレインを減らすと増える(血管透過性が悪化する)が、発現が増えた BACE1 を減らせば、改善する。
(C) オクルディン(タイトジャンクション蛋白の一つ、白の矢印)の蛍光免疫染色
α-シヌクレインを減らすとオクルディンの発現量(蛍光強度)や連続性が低下し、バリア機能の低下が起こる。しかし、同時に増えた BACE1 を減らすと改善する。

さらに、RNA-seq 解析※7と、プロテオーム解析※8により、血管の健康を支える NO–sGC–cGMP 経路※9が弱まっている可能性が示されました。

この経路では、NO をつくる分子や NO を受け取る sGC の部品が減少し、情報を伝える cGMP を分解する酵素 PDE2A が増加していました。

NO を放出する試薬で BACE1 の増加が一部抑えられたことから、この経路が関与する可能性があります。一方で、この経路の弱まりが原因なのか、ほかの要因も関わるのかは、今後の研究で確かめる必要があります。

2. 動物実験(図 3)

細胞実験で得られた結果が生体でも認められるかも検討しました。α-シヌクレインを作ることができないマウスでは、生後 9 週の若い時期から、脳の複数の領域で、血液中のタンパク質が血管の外へ漏れ出しやすくなっていました。脳の細い血管では、つなぎ目を支えるタンパク質も減っていました。さらに、細胞がストレスを受けたときに増える p53※10が、主に脳の細い血管に集中して増えていました。

また、通常の 80 週齢(約 1 年半)の高齢マウスでは、8 週齢の若いマウスに比べ、脳の細い血管で α-シヌクレインが減り、つなぎ目のタンパク質の減少と、血管の外への漏れが見られました。

これらは、α-シヌクレインの低下が、加齢に伴うバリア機能の低下に関わる可能性を示します。ただし、全身で α-シヌクレインをなくしたマウスの結果のみで、血管の内皮細胞だけの影響とは断定できません。また、通常の老化では多くの変化が起こるため、α-シヌクレインの減少がどの程度寄与するかは今後の検証が必要で

す。

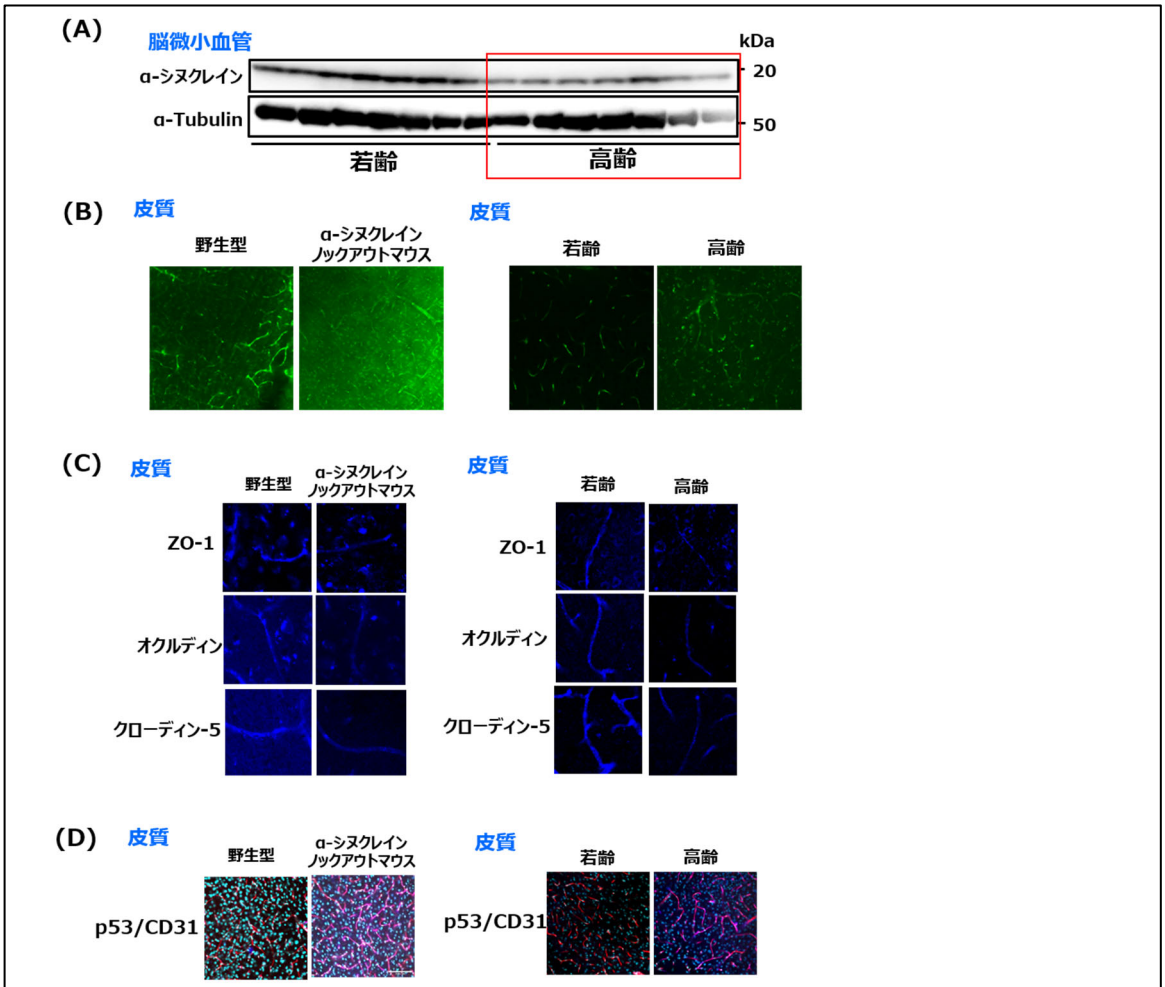


図３ マウスを用いたα-シヌクレインのバリア機能、脳微小血管へのストレスの関与を見た実験
（A）ウエスタンブロット（蛋白の発現量の解析）
高齢マウスの脳微小血管ではα-シヌクレインの発現が低下している。
（B）脳の血液脳関門の障害による血管透過性の検討
FITC-デキストランを血中に投与すると α-シヌクレインノックアウトマウスや高齢マウスではそれぞれ、野生型や若齢マウスに比較して漏出が多くなる（血管透過性が亢進する）。
（C）タイトジャンクション蛋白（ZO-1、オクルディン、クローディン-5）の蛍光免疫染
α-シヌクレインノックアウトマウスや高齢マウスではそれぞれ、野生型や若齢マウスに比較してバリア機能を司るタイトジャンクション蛋白の発現が低下している。
（D）p53（ストレスマーカー）と CD31（血管内皮）の蛍光免疫染色
α-シヌクレインノックアウトマウスや高齢マウスではそれぞれ、野生型や若齢マウスに比較して p53 が顕著に上昇しており、血管内皮を中心に発現が増加している。（図のピンクの部分、緑の点は核）

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究成果により、加齢とともに弱まる脳のバリア機能の病態メカニズムの一端が示され、将来の認知症予防・治療研究への発展が期待されます。

α-シヌクレインは、異常にたまるとパーキンソン病などに関わることが知られています。本研究では、脳の微小血管では加齢に伴うα-シヌクレインの減少も、バリア機能の低下に関わる可能性が示されました。研究グループはこれまでに、血管内皮細胞における加齢に伴うα-シヌクレインの減少が、認知症の危険因子である高血圧

や糖尿病の病態にも関わることを報告しています。今回の成果は、脳小血管病やアルツハイマー病に伴う血管の変化やその危険因子の共通分子基盤を理解する、基礎的な知見にもなり得ます（図 4）。今後、認知機能との関連も検討し、認知症の予防・治療の効果へ応用できればと考えています。

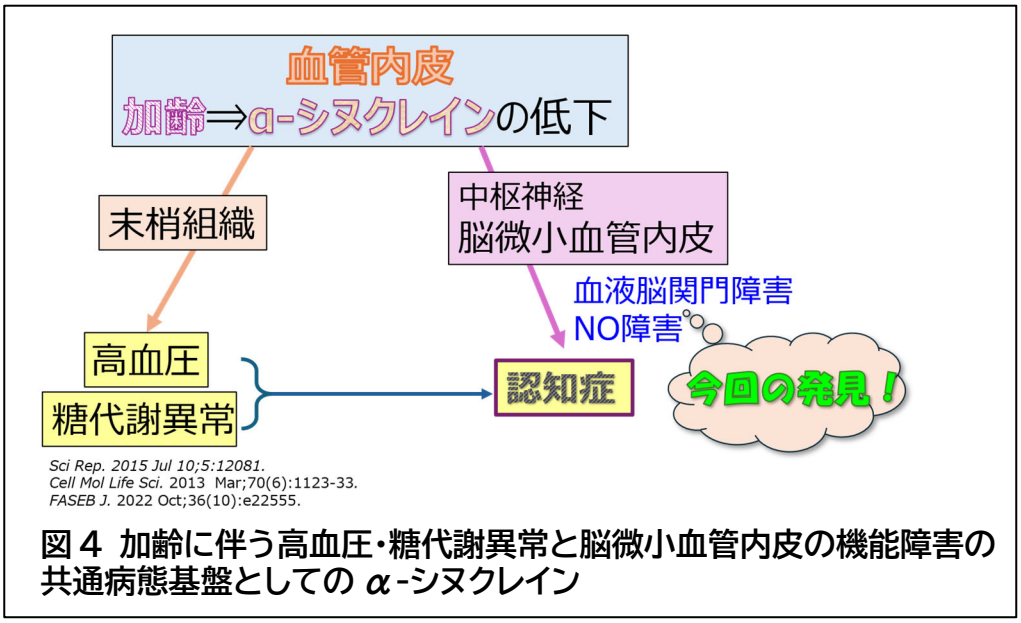


図 4 加齢に伴う高血圧・糖代謝異常と脳微小血管内皮の機能障害の共通病態基盤としての α-シヌクレイン

❖ 特記事項

本研究成果は、2026 年 11 月 9 日（月）23 時（日本時間）に英国科学誌「Aging Cell」（オンライン）に掲載されました。

タイトル：“ Senescence-associated Loss of α-Synuclein in Brain Microvascular Endothelium Compromises Tight Junctions and Disrupts Blood-brain Barrier Integrity”

著者名：Ziwei Wang, Yoichi Takami, Cheng Wang, Yoshitaka Kase, Hiroshi Koriyama, Jittoku Ihara, Yu Guo, Weidong Liu, Nanxiang Yin, Lisha Yi, Daisuke Nawa, Hikari Takeshita, Shuko Takeda, Akitoshi Hara, Toshimasa Takahashi, Munehisa Shimamura, Hironori Nakagami, Yasufumi Kaneda, and Koichi Yamamoto

DOI：10.1111/acel.70770

筆頭著者：Ziwei Wang

対応責任著者：鷹見洋一

❖ 用語説明

※1 α-シヌクレイン

神経細胞などに多く存在するタンパク質です。異常な形でたまると、パーキンソン病などに関わることが知られています。一方、我々は血管の細胞にも存在し、血管の働きを支えることを報告しています。

※2 血液脳関門

血液と脳の間で、物質の出入りを調節する仕組みです。すべてを遮断する壁ではなく、必要な物質を取り入れながら、不要な物質が無制限に入らないようにしています。

※3 BACE1

タンパク質を切る酵素の一つです。アルツハイマー病に関わるアミロイド β という物質の生成に働くことが知られています。本研究では、培養した脳の血管の細胞で、BACE1 の増加がバリア機能の低下に関わることを示しました。

※4 マルチオミクス解析

遺伝子発現やタンパク質など、異なる分子階層のデータを統合し、生体内での変化やその仕組みを多角的に明らかにする解析手法のこと。

※5 血管内皮細胞

血管の内側を覆う細胞です。自ら様々な物質を分泌し、血流を調整したり、周りの細胞と連携したりすることで、血管を健康に保つ役割を担っています。特に脳の奥深くにある細い血管では、前述の「血液脳関門」として働くことも重要な役割です。そのため、加齢やストレスでこの細胞がダメージを受けると、様々な脳の病気の引き金になると考えられています。

※6 タイトジャンクション

隣り合う細胞どうしをすき間なくつなぎ、細胞の間から物質が通り抜けるのを制限する構造です。オクルディンや ZO-1 などのタンパク質が、その構造を支えています。

※7 RNA-seq 解析

遺伝子（DNA）の情報を写し取り、タンパク質を作るための「作業指示書」となるのが RNA です。この解析では、細胞内にある RNA の種類と量をまとめて調べることで、「今、どの遺伝子が、どれくらい活発に働いているか」をまるごと把握することができます。

※8 プロテオーム解析

細胞の中で実際に働いている多種多様なタンパク質を、専用の装置（質量分析装置）で一斉に調べる方法です。生体内で起きている現象を直接把握できるため、病気の原因究明などに広く使われます。また、前述の RNA（作業指示書）の働きの変化が、最終的な「製品」であるタンパク質の量にどう反映されているかを確認する重要な手がかりにもなります。

※9 NO–sGC–cGMP 経路

血管の細胞の働きを保つ情報伝達の仕組みです。一酸化窒素（NO）が、受け取り役の酵素 sGC（可溶性グアニル酸シクラーゼ）に情報を伝え、細胞内の情報伝達物質 cGMP がつくられます。cGMP は、PDE2A などの酵素で分解されます。

※10 p53

細胞が DNA の損傷などのストレスを受けたときに働き、細胞の増殖を止めたり、修復を促したりするタンパク質です。本研究では、α-シヌクレインをつくれないマウスや高齢マウスの脳の細い血管で p53 が増えており、血管の細胞にストレス反応が生じている可能性が示されました。ただし、p53 の増加だけで、細胞の老化が確定するわけではありません。

❖ 参考 URL

対応責任著者：鷹見洋一講師 研究者総覧 URL

https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/d0769b1b35297fa3.html

❖ 本件に関する問い合わせ先

＜研究に関するお問い合わせ＞

大阪大学 大学院医学系研究科 講師 鷹見洋一（たかみ よういち）

藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 老化制御学部門 准教授 加瀬義高（かせ よしたか）

＜広報に関するお問い合わせ＞
大阪大学 大学院医学系研究科 広報ブランディングオフィス

学校法人藤田学園 広報部

東京大学病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
TEL：03-5800-9188
E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp