

2025年12月26日

新潟大学

アストロサイトが担う神経毒代謝の制御 メカニズムを解明

－新たな神経・精神疾患治療戦略の可能性－

新潟大学医歯学総合病院歯周病科の那須優介歯科医師、同大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野の照沼美穂教授らの研究グループは、脳内のアストロサイト^(注1)に発現する興奮性神経伝達物質グルタミン酸^(注2)の代謝酵素であるグルタミン合成酵素（GS）^(注3)の発現量が、アミノ酸の代謝産物であるアンモニアによって制御されていることを明らかにしました。脳内の過度の神経興奮を抑えるGSは、てんかん^(注4)やアルツハイマー病患者で発現低下が認められています。これらの患者では、血液中のアンモニアの上昇も報告されていましたが、その病態生理学的な意義は明らかではありませんでした。本研究では、脳内GSの発現がHippoシグナリング経路^(注5)で制御されていること、また、脳内のアンモニア濃度が過剰になると、Hippoシグナリング経路の活性化によりGSの発現量が低下し、グルタミン酸やアンモニアの代謝機能が低下することで、これらの物質が神経毒性を発揮してしまうことを明らかにしました。Hippo経路を阻害することによりGSの発現が回復し、神経細胞死が抑制されることから、本成果は、てんかんやアルツハイマー病に限らず、脳内のアンモニア濃度の上昇を伴う神経・精神疾患に対する新しい治療戦略の開発につながることで期待されます。尚、本研究の一部は今井真実子歯科医師、横山望実歯科医師が新潟大学歯学部在学時に取り組んだものです。本研究成果は、12月13日に国際学術誌「Communications Biology」のオンライン版に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 細胞外アンモニア濃度が上昇するとアストロサイトにおける GS の発現が低下し、神経毒代謝能が低下することを明らかにしました。
- アストロサイトの GS の発現が、転写補助因子 YAP^(注6) によって制御されていることを明らかにしました。
- 脳内のアンモニア及びグルタミン酸濃度が上昇すると、Hippo シグナリング経路が活性化されることで YAP の核内移行が抑制され、GS の合成が阻害されることを明らかにしました。
- てんかんモデル動物において、Hippo 経路阻害剤 XMU-MP-1 がアストロサイトの GS の発現を回復させ、発作後の神経細胞死を抑制することを見出しました。
- 本研究成果は、脳内のアンモニア濃度の上昇を伴う神経・精神疾患に対する新しい治療戦略の開発につながることを期待されます。

I. 研究の背景

グルタミン酸やアンモニアは、脳細胞が働く上で重要な働きをしている物質ですが、高濃度になると神経毒性を発揮します。そのため、アストロサイトは不要になったグルタミン酸やアンモニアを代謝することで、神経細胞を保護する役割があります。この代謝の中心的役割を担うのが、アストロサイト特異的に存在する GS です。しかし、GS はてんかんやアルツハイマー病などの神経疾患では発現が低下しており、神経毒性のある物質が脳内に蓄積することで脳細胞がダメージを受け、脳機能に大きな影響を与えられていると考えられています。本研究では、脳疾患で「GS が減少する仕組み」を分子レベルで明らかにすることを目指しました。

II. 研究の概要・成果

本研究グループは、ラットの脳からアストロサイトを分離培養し、てんかん患者の脳内を模倣したアンモニア及びグルタミン酸の刺激を行いました。その結果、GS の発現低下を確認しました。この発現低下は、グルタミン酸単独では認められずアンモニア単独の刺激でのみ観察されたことから、アンモニアが引き起こしていることがわかりました。さらなる解析の結果、これは、GS を合成する遺伝子の働きが抑えられたためであることがわかりました。そこで、GS の遺伝子を制御する分子を探索したところ、転写補助因子 YAP が関与していること、そしてアンモニアが YAP の上流にいる「Hippo シグナリング経路」を活性化し、YAP が核内で働けなくすることで GS の発現が減少することを突き止めました。一方、Hippo 経路阻害剤である XMU-MP-1 を加えると、YAP の核内移行が回復し、GS の発現も元に戻りました。YAP によるアストロサイトの GS の発現への関与は、アストロサイト特異的に YAP を欠損させたマウスを用いた検証でも確認されました。

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、てんかんモデルマウス及びラットを作製して YAP の核局在及び GS の発現量を検討したところ、どちらもアストロサイト特異的に減少していました（図 1 A）。さらに、XMU-MP-1 の投与によってこれらの発現が回復し、神経細胞死が抑制されることを確認しました（図 1 A, B）。

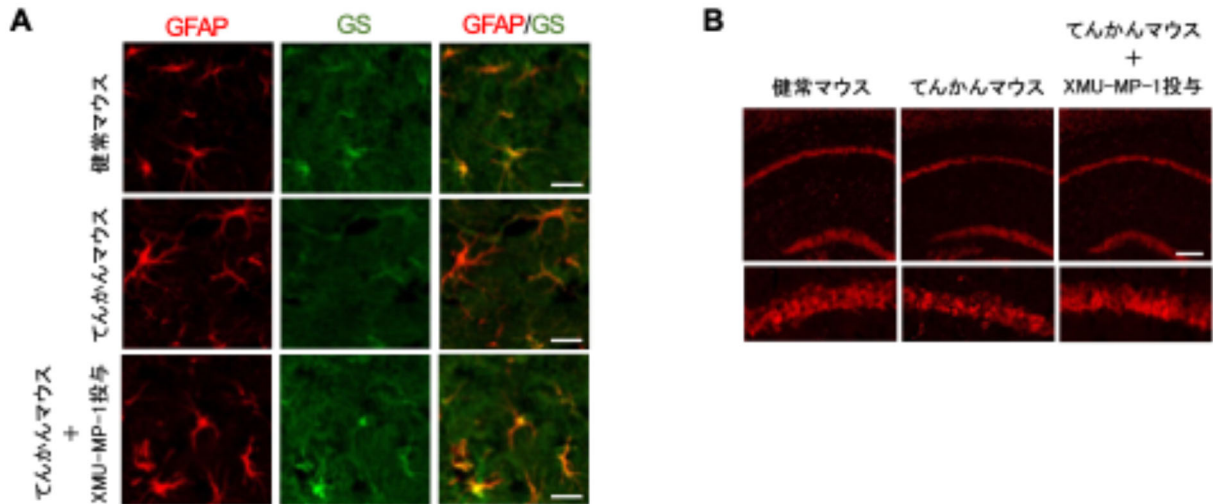


図 1) てんかんモデルマウスの脳内変化

A. てんかんマウスのアストロサイト (GFAP)での GS の発現低下と XMU-MP-1 による発現回復 B. てんかんマウスで見られる神経細胞 (赤) の脱落と XMU-MP-1 による回復

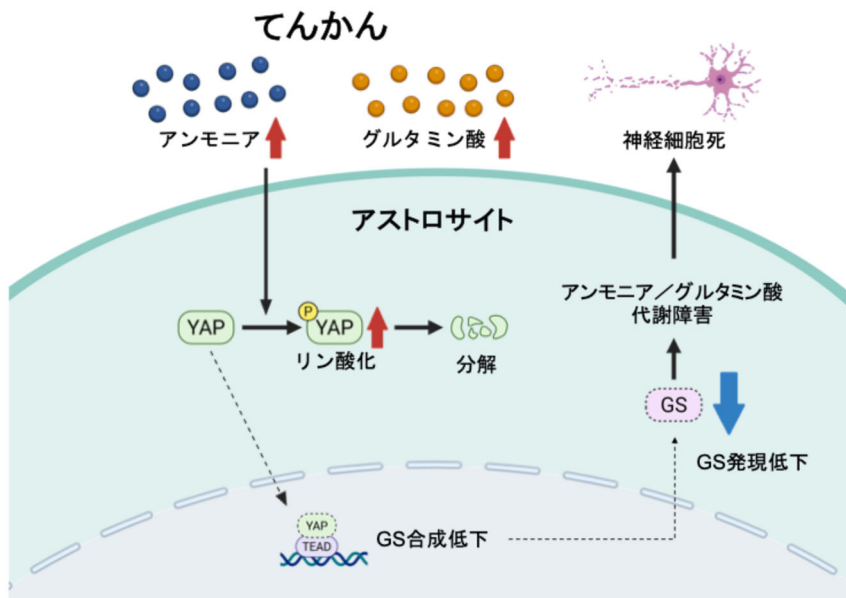


図 2) グルタミン合成酵素 (GS) の発現低下のしくみ

III. 今後の展開

本研究により、脳内のアンモニア濃度の上昇が、Hippo-YAP 経路を介してアストロサイトのグルタミン酸代謝能を抑える仕組みが明らかになりました（図2）。加えて、アストロサイトの YAP を標的とする薬剤開発が、脳内でのアンモニアやグルタミン酸代謝障害を伴う神経疾患や精神疾患の新たな治療法となる可能性が示されました。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2025年12月13日、国際学術誌「Communications Biology」のオンライン版に掲載されました。

論文タイトル：**Ammonia reduces glutamine synthetase expression in astrocytes via activation of Hippo-YAP signaling pathways**

著者：Yusuke Nasu, Sari Kishikawa, Mamiko Imai, Nozomi Yokoyama, Izumi Iida, Koichi Tabeta & Miho Terunuma

doi: 10.1038/s42003-025-09191-5

V. 謝辞

本研究は、JSPS 科研費（18KK0258, 21H03109, 22KK0140）、アステラス病態代謝研究会、武田科学振興財団、ブレインサイエンス振興財団、JST と新潟大学による新次世代プロジェクト、及び新潟大学 U-go グラントの支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注1）アストロサイト

星形の形をした脳の支持細胞で、神経細胞の働きや代謝を支える。脳内で最も数が多いグリア細胞の一種。

（注2）グルタミン酸

神経の興奮を伝える主要な神経伝達物質。正常な記憶・学習に必要なだが、過剰になると神経細胞死を引き起こすことがある。

（注3）グルタミン合成酵素（GS）

アストロサイトに特異的に発現し、神経毒性のあるアンモニアとグルタミン酸を無害なグルタミンに変換する酵素。

（注4）てんかん

様々な原因によって起こる慢性脳疾患。有病率は0.5~1%程度とされ、乳幼児期から高齢期まで幅広く発症する。大脳の神経細胞の過度の興奮によって繰り返し起こる発作を特徴とする。

(注5) Hippo シグナリング経路

細胞の成長や臓器の大きさを調整するシグナル伝達経路。過剰な細胞増殖を抑えるブレーキとして働く。

(注6) YAP (Yes-associated protein)

Hippo シグナリング経路下流の転写補助因子で、細胞の増殖や生存を制御する役割をもつ。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野

教授 照沼美穂 (てるぬま みほ)

E-mail : mterunuma.dent@niigata-u.ac.jp