

講演番号：3H07-11

質疑応答日時、会場：3月17日 13:30～ ミーティングルーム H

ホエイ由来ペプチドβラクトリンはマウスおよびヒト iPS 細胞由来アルツハイマー病モデル神経細胞のミトコンドリア機能異常を改善する

*β-Lactolin rescues mitochondrial dysfunction in Aβ-treated mouse hippocampal neuronal cells and a human iPSC-derived neuronal cell model of Alzheimer's disease*

○綾部 達宏、高橋 千佳、大屋 怜奈、阿野 泰久 (キリンHD・中央研)

○Tatsuhiko AYABE, Chika TAKAHASHI, Rena OHYA, Yasuhisa ANO (Kirin Holdings Co., Ltd)

世界的な高齢化の進行でアルツハイマー病 (AD) を含む認知症は大きな社会課題となっている。近年、AD の病態メカニズムの一つとしてミトコンドリア機能異常が着目されている。ホエイ由来ペプチドβラクトリン (Gly-Thr-Trp-Tyr) はミクログリアの機能調節により脳内炎症、認知機能低下などのAD様病態を改善することが非臨床試験で、神経活動を改善して認知機能を改善することが臨床試験で確認されているが、神経細胞のミトコンドリア機能への作用は不明であった。本研究ではマウス由来およびヒト iPS 細胞由来 AD モデル神経細胞を用いて、βラクトリンのミトコンドリア機能への影響を検証した。マウス神経細胞株 HT22 にアミロイドβ<sub>42</sub> (Aβ) を処理し、細胞外フラックスアナライザーにより酸素消費量を測定したところ、βラクトリン (10 nM) は酸素消費量を増加させ、ミトコンドリア呼吸の活性化が示唆された。また、βラクトリンはAβ処理により低下した細胞内ATP量を改善した。蛍光イメージング解析により、βラクトリンはAβ処理によって生じるミトコンドリアの断片化、膜電位低下、酸化ストレス増加を抑制し、その結果Aβによる細胞死を抑制することが確認された。RT-PCR解析では、ミトコンドリア融合に関わる mitofusin 2 の遺伝子発現が上昇した。最後に、βラクトリンはヒト iPS 細胞由来 PSEN1 変異 AD モデル神経細胞で生じるミトコンドリア形態や膜電位の異常を改善し、ヒトのAD病態に対する有効性が示唆された。以上、βラクトリンはAD病態進行に伴う神経細胞のミトコンドリア機能異常を改善することが見出され、ニューロン・グリア双方への機能改善により、加齢に伴う認知機能低下や認知症予防に有効であることが期待される。 Mitochondrial dysfunctions are a key hallmark of Alzheimer's disease (AD). β-Lactolin, a whey-derived peptide, has been reported to prevent AD-like pathologies in a preclinical AD model. Here, we investigated the effects of β-lactolin on mitochondrial dysfunctions in AD model neurons. Adding β-lactolin to amyloid β (Aβ)-treated mouse neuronal cells increased oxygen consumption rate and cellular ATP levels. β-Lactolin attenuated Aβ-induced mitochondrial fragmentation, membrane potential decrease, and excess oxidative stress, eventually preventing neuronal cell death. β-Lactolin increased gene expression of mitofusin-2. Finally, we showed that β-lactolin attenuates impairments in both mitochondrial morphologies and membrane potentials in human iPSC cell-derived AD model neurons. Together, β-lactolin improved AD-related neuronal mitochondrial dysfunctions and prevented neuronal cell death.

mitochondria, Alzheimer's disease, β-lactolin

発表責任者：綾部達宏 (Tatsuhiko\_Ayabe@kirin.co.jp)