神戸薬科大学
Kobe Pharmaceutical University

Press Release No.KPUnews202508

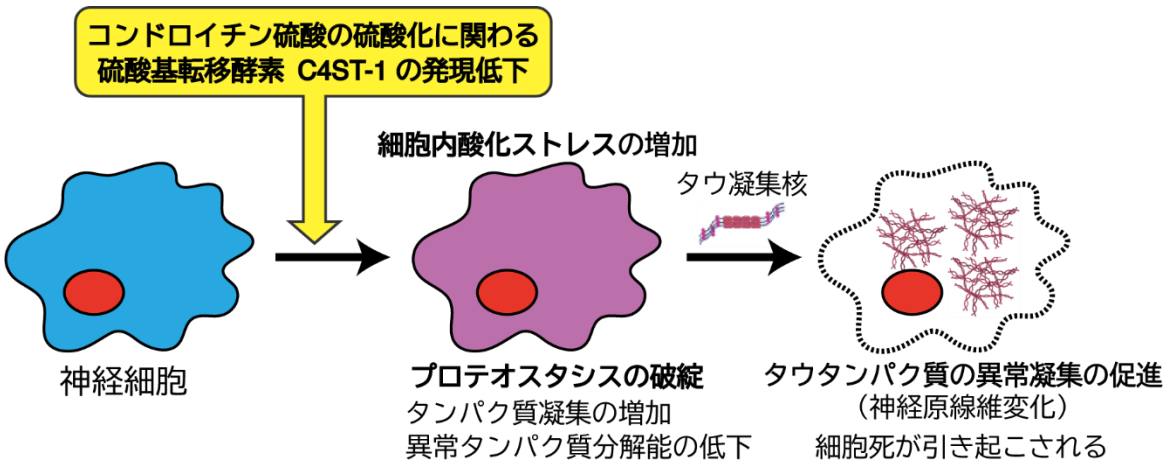
報道関係者 各位

2025 年 11 月 10 日

# 認知症を加速させる「環境因子」の正体

## ～酸化ストレスを介したタウ病理増幅の鍵となる環境因子を細胞レベルで発見～

アルツハイマー病などの認知症（タウオパチー）は、神経細胞内でタウタンパク質が異常凝集し、その病理が脳全体に伝播・増幅することで進行します。しかし、タウ凝集の進行を速める要因は不明でした。学長裁量経費に基づく共同研究（生化学研究室と機能性分子化学研究室）により、コンドロイチン硫酸の硫酸化に関わる硫酸基転移酵素 C4ST-1 の発現低下が、タウ凝集の増幅を加速させる「環境因子」として機能することを培養細胞レベルで明らかにしました。C4ST-1 の欠損だけではタウ凝集は開始されませんが、「タウ凝集核（火種）」が存在すると、タウ凝集を促進する「助燃剤」として働きます。このメカニズムの解明を進めた結果、C4ST-1 の欠損が細胞内の酸化ストレスを増加させ、タンパク質が凝集しやすい細胞内環境をつくるとともに、異常タンパク質の分解に関わるリソソームの機能低下を引き起こし、プロテオスタシスを破綻させることで、異常タウの処理能力を低下させていることが示唆されました。本研究は細胞レベルの知見ですが、この結果は、加齢や慢性炎症によるストレス下にある生体の神経細胞において、C4ST-1 欠損が病態の感受性を高め、進行を加速させる要因となり得ることを示唆しています。この発見は、従来の凝集開始を標的とした戦略とは異なり、病態の増幅と伝播を抑える、酸化ストレス制御などによる新たな治療薬開発に向けた基礎的な知見を提供するものです。今後は、動物モデルを用いた *in vivo* での検証が期待されます。以上の研究成果は、2025 年 10 月 28 日に国際科学雑誌「*Cells*」に掲載され Web 上で公開されました。



**[研究の背景]**

アルツハイマー病をはじめとする認知症(タウオパチー)は、神経細胞内でタウタンパク質[1)]が異常に凝集し、脳全体に広がっていくことで進行します。この病態は、異常なタウが「凝集核[2)]」として健康な神経細胞に取り込まれ、その細胞内でタウ病理[3)]を「増幅」させるという多段階のプロセスで進行すると考えられています。しかし、なぜ一部の細胞ではタウ凝集が急速に増幅し、毒性が高まるのか、「進行速度を決定する環境要因」は大きな謎でした。

**[本研究の主な発見(細胞レベルでの知見)]**

本研究では、コンドロイチン硫酸[4)]の硫酸化に関わる硫酸基転移酵素 C4ST-1 の発現低下が、タウ凝集の進行を強力に加速させる「環境因子」として機能することを培養細胞レベルで明らかにしました。

1. **「火種」ではなく「助燃剤」:** C4ST-1 の欠損単独では、タウ凝集は開始しませんでしたが、タウの「凝集核(火種)」が存在する場合、タウ凝集の増幅(燃え広がり)を著しく促進しました。このことから、C4ST-1 は病気を開始させる原因物質ではなく、進行を加速させる環境因子であることがわかりました。
2. **増幅のメカニズム:** C4ST-1 の欠損は、細胞内における酸化ストレス[5)]を増大させ、その結果、タンパク質が凝集しやすい環境の形成やリソソーム機能の低下といったプロテオスタシスの破綻を引き起こしました。これは、細胞がもともと持つ老廃物に対処する能力を低下させ、異常タウの「増幅プロセス」を強力に後押ししていると考えられます。
3. **生体内の役割についての示唆:** 本研究は細胞レベルに留まりますが、C4ST-1 欠損による酸化ストレスがタウ凝集の「閾値」に影響を与えるという結果は重要です。生体の神経細胞は加齢や慢性炎症によるストレスに曝されますが、そのような状況において、C4ST-1 欠損が病態に対する感受性を高める要因となり得ることを強く示唆しています。

**[研究の意義と今後の展望]**

今回の発見は、細胞レベルにおいて、C4ST-1 の発現低下や、それが引き起こす細胞環境の悪化が、タウ凝集に影響を与える重要な環境因子である可能性を初めて示しました。

従来の治療法はタウの凝集開始を標的とした戦略とは異なり、病態の増幅と伝播という進行期のプロセスを抑える新たな治療戦略、特に酸化ストレスの制御や細胞内環境の改善を目的とした治療薬開発に向けた基礎的な知見を提供するものです。今後は、動物モデルを用いた *in vivo* での検証が期待されます。

**[用語説明]**

*1 **タウタンパク質:**主に神経細胞の軸索に存在し、微小管に結合してその安定性を保つことで、細胞の構造維持や物質輸送(軸索輸送)に不可欠な役割を果たすタンパク質です。病的な状態では異常にリン酸化され凝集し、アルツハイマー病をはじめとするタウオパチーなどの神経変性疾患の原因となります。

*2 **凝集核:**異常に折りたたまれたタンパク質が凝集を開始する際の最小単位となる微小なオリゴマーや線維のことです。これは凝集の鋳型として働き、正常なタンパク質を異常な形に変換し、連鎖的に凝集(重合)を促進させる機能を持っています。

*3 **タウ病理:**主にアルツハイマー病などの神経変性疾患において、タウタンパク質が過剰にリン酸化され、微小管から解離し異常に凝集する現象を指します。タウタンパク質の凝集によって形成される神経原線維変化が神経細胞内に蓄積することで毒性を生じ、最終的に細胞死と認知機能の低下を引き起こします。また、

この異常タウは細胞間で伝播し、タウ病理を脳全体に広げると考えられています。

*4 **コンドロイチン硫酸**：コンドロイチン硫酸は、動物の軟骨、腱、皮膚などの結合組織に広く存在するグリコサミノグリカンの一種です。*N*-アセチルガラクトサミンとグルクロン酸の二糖単位が鎖状に連なった構造を持ち、様々なパターンで硫酸化された多糖です。コンドロイチン硫酸の硫酸化パターン（硫酸化される位置と数）は、その機能を決定する「生体情報コード」として働きます。様々なタンパク質（成長因子やケモカイン）が硫酸化コードを識別し特異的に結合し、細胞の増殖や移動などのシグナル伝達を精密に制御します。以前から、コンドロイチン硫酸が抗酸化作用を示すことが報告されていましたが、本研究では、C4ST-1 によって生合成される硫酸化構造が、細胞内の酸化還元環境の維持に働くトランスポーターと結合し、その安定性を調整することを示しました。

*5 **酸化ストレス**：酸化ストレスとは、活性酸素種（フリーラジカル）の生成と、それらを無毒化する抗酸化能力とのバランスが崩れ、細胞が錆びついた状態を指します。 この状態は、DNA、脂質、タンパク質に損傷を与えます。神経変性疾患（アルツハイマー病やパーキンソン病など）では、この慢性的な酸化ストレスの増大が、異常なタンパク質（タウやアミロイドβ）の凝集を促進し、神経細胞に毒性を与えて細胞死を引き起こす、病態進行の重要な要因と考えられています。

**［掲載論文］**

雑誌名: *Cells* **2025**, 14(21), 1686; https://doi.org/10.3390/cells14211686

論文名: Dysfunctional Chondroitin 4-*O*-Sulfotransferase-1 Impairs Cellular Redox State and Promotes Tau Aggregation


| ＜研究に関する問い合わせ＞ | ＜報道に関する問い合わせ＞ |
| --- | --- |
| **神戸薬科大学 生化学研究室** | **神戸薬科大学 入試広報課** |
| **教授 北川 裕之** | |
| 〒658-8558 | 〒658-8558 |
| 神戸市東灘区本山北町4丁目19－1 | 神戸市東灘区本山北町4丁目19－1 |
| TEL: 078-441-7570 | TEL: 078-441-7691 |
| FAX: 078-441-7571 | FAX: 078-441-7693 |
| E-mail: kitagawa@kobepharma-u.ac.jp | E-mail: nyushi@kobepharma-u.ac.jp |
| URL: https://www.kobepharma-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/biochemistry.html | URL: https://www.kobepharma-u.ac.jp |