

2026 年 6 月 26 日

東京大学

科学技術振興機構 (JST)

## 神経細胞の品質低下に起因する脳機能障害からの回復

——オートファジーの再活性化による神経細胞の回復力を実証——

### 発表のポイント

- ◆オートファジーを自在にオン/オフできるマウスを用いて、神経細胞内の品質低下(凝集タンパク質の蓄積やシナプス・軸索の異常など)による脳機能障害が出現しても、そこから回復できることを実証しました。
- ◆従来の研究における「いかに神経機能低下を防ぐか」という視点を超え、神経組織が本来持つ「回復力 (レジリエンス)」を示しました。
- ◆本成果は、神経変性疾患によって低下した脳機能を、発症後であっても細胞内品質を向上させることで改善できる可能性を示唆します。

### 概要

東京大学大学院医学系研究科の水島昇教授、江口智也助教らによる研究グループは、細胞内のタンパク質やオルガネラを分解する主要経路であるオートファジーの活性を神経組織で任意のタイミングでオン/オフできるマウスを開発し、神経機能の回復可能性を実証しました。

本研究では、オートファジーを一時的に「オフ (抑制)」にすることで、神経細胞内に異常なタンパク質の蓄積や軸索の腫脹 (しゅちょう)、シナプスの形態異常を引き起こし、運動機能や認知機能を低下させました。しかし、その後オートファジーを再度「オン (正常状態)」にすると、蓄積した異常タンパク質が分解除去されるだけでなく、一度失われた運動能力や学習能力までもが回復することを明らかにしました。

神経機能の低下を防ぐことを主眼としてきた先行研究 (図 1 左) と比較して、本研究はひとたび機能障害に陥った神経機能であっても復活させることができるという「回復力」に焦点を当てたものです (図 1 右)。この研究成果は、今後脳の機能を回復させるための治療戦略にもつながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 6 月 25 日 (米国東部夏時間) に米国科学誌「Science」に掲載されました。

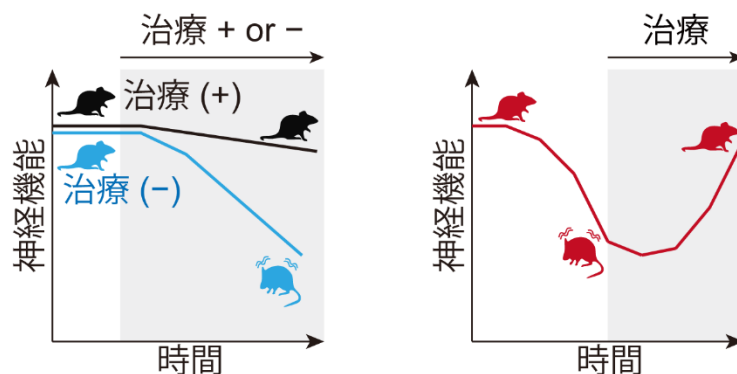


図 1：これまでの研究と今回の研究の比較

## 発表内容

神経細胞は一生維持される細胞であり、そのため生涯にわたって異常な物質を除去しその細胞の中をきれいに保つ必要があります。オートファジー[注 1]は細胞内のタンパク質やオルガネラ[注 2]を分解するための機構です。オートファジーを止めると神経細胞の中にタンパク質やオルガネラが蓄積し、一部は異常な凝集体となります。それによって神経の機能が損なわれ、最終的には神経細胞が死んでしまうことが知られていました。また、異常タンパク質や凝集体の蓄積は、パーキンソン病、タウ関連疾患、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患[注 3]にも関係するとされています。しかし「一度病的なタンパク質やオルガネラが蓄積し、機能が損なわれた神経細胞を再び元の状態に戻せるのか」という点は、これまで大きな謎でした。

本研究グループは、ドキシサイクリン (Dox) という薬剤の投与によって、脳内のオートファジーを自在にオン/オフ制御できる「*Atg101-tTS* マウス」[注 4]を独自に開発しました (図 2)。このマウスを用いた実験により、オートファジーを 4 週間「オフ」にすると、脳のタンパク質や RNA の構成が大きく変化しました。それに伴い、大脳や小脳の多くの細胞に異常なタンパク質凝集体が蓄積し、神経軸索の腫脹やシナプスの減少も観察されました (図 2)。さらに、運動能力 (バランス感覚や歩行) や、記憶・学習能力も低下しました。その後再びオートファジーを 4 週間「オン」にすると、蓄積していた凝集体は速やかに除去され、軸索の腫脹やシナプスの構造も正常化に向かいました (図 2)。さらに、マウスの運動機能と認知機能も有意に回復しました。このように、神経細胞内品質低下による機能不全からの「回復プロセス」を階層的に (分子・組織・行動レベルで) 観察することに成功しました。

本研究は、神経細胞が従来考えられていた以上に高い「回復力 (レジリエンス)」を備えていることを示しました。これは、神経変性疾患の治療において、すでに症状が現れた後であっても、細胞内の品質を向上させることで症状を改善できる可能性を示唆しています。今後は、この回復力が老化マウスや疾患モデルマウスでも同様にみられるのか、その限界とメカニズムを追究していく予定です。

本研究は、慶應義塾大学医学部の田中謙二教授、新潟大学脳研究所の阿部学准教授・崎村建司フェロー、九州大学医学部の森下英晃教授、東京大学医科学研究所の佐伯泰教授、富田拓哉助教との共同研究であり、東京大学医学部動物実験委員会の承認のもと実施されました。

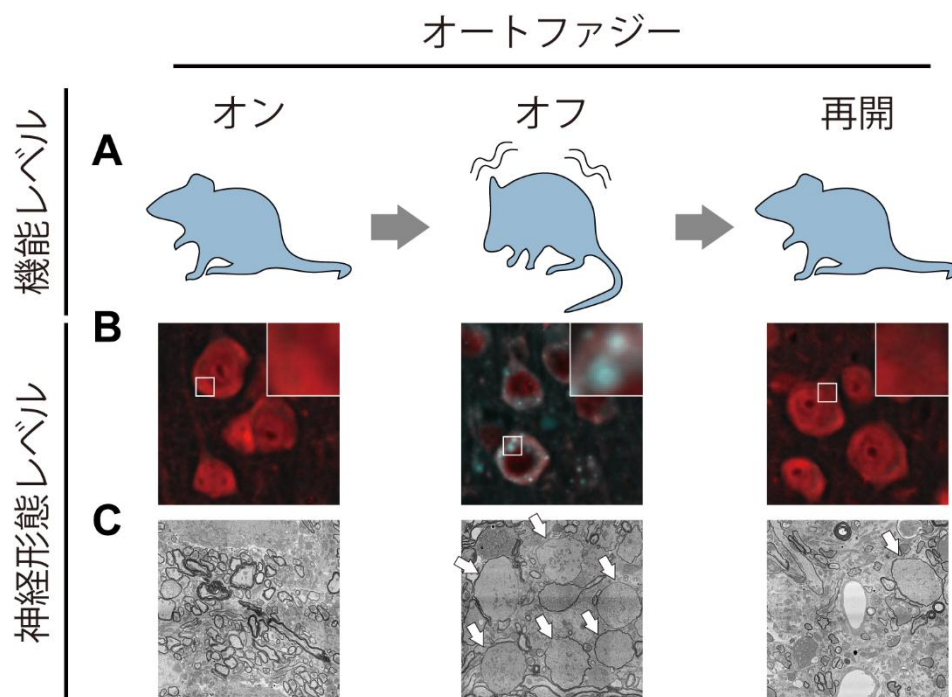


図 2：階層縦断的な神経の回復

オートファジー活性がオン、オフ、そしてオフ後に再開した条件でマウスを比較しました。その結果オートファジーオフ時には分子レベル、神経形態レベル、そして行動試験で測定される神経機能レベルでの異常が観察されたのに対し、オートファジー再開後にはそれらの異常のほとんどは回復していました。(A) 神経機能レベルでの回復の概念図。マウスの運動機能と認知機能を解析している。(B) 神経細胞内への p62[注 5]陽性凝集体の蓄積と除去。神経細胞のマーカーを赤で、p62 タンパク質を青色で染色している。オートファジーをオフにすると神経細胞内に p62 の塊が形成される。オートファジー再開後ではこのような構造物は観察されなかった。(C) 電子顕微鏡による軸索の形態解析。オートファジーをオフにすると多数の腫大した軸索(矢印)が観察された。オートファジー再開後ではこのような異常な軸索は減少した。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

水島 昇 教授

江口 智也 助教

## 論文情報

雑誌名：Science

題 名：Reversible suppression of autophagy in mouse models reveals neuronal resilience

著者名：Tomoya Eguchi\*, Manabu Abe, Takuya Tomita, Hideaki Morishita, Yasushi Saeki, Kenji Sakimura, Kenji F. Tanaka, Noboru Mizushima\* (\* 共同責任著者)

DOI：10.1126/science.ady3911

## 研究助成

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 ERATO「水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト(課題番号：JPMJER1702)」、科研費「特別推進研究(課題番号：JP22H04919)」、科研費「基盤研究

S（課題番号：JP25K24598）」、科研費「先端モデル動物支援プラットフォーム（課題番号：JP16H06276）」、「公益財団法人日本応用酵素協会（課題番号：23T002）」の支援により実施されました。

## 用語解説

[注 1]オートファジー：

細胞内のタンパク質やオルガネラをリソソームで分解する経路。不要物の蓄積を防ぐ「掃除」と、分解物を材料として再利用する「リサイクル」の役割を担う。

[注 2]オルガネラ：

細胞小器官とも呼ばれる。ミトコンドリアや小胞体など、細胞内に存在する特定の機能を持つ構造体の総称。

[注 3]神経変性疾患：

アルツハイマー病やパーキンソン病など、特定のタンパク質の蓄積を伴い、神経細胞が徐々に死滅する疾患。

[注 4] *Atg101-tTS* マウス：

本研究で開発された、ドキシサイクリンの投与有無によってオートファジーに必須の遺伝子 (*Atg101*) の発現を制御できるモデルマウス。遺伝子組換え技術によって、*Atg101* 遺伝子のプロモーター領域を改変してドキシサイクリンに反応するようにしたもの。

[注 5] p62：

オートファジーによって優先的に分解されるタンパク質(選択的オートファジー基質)の1つ。オートファジーが抑制されると p62 が蓄積し、他のタンパク質と共に細胞内に塊を作ることが知られている。またアルツハイマー病やパーキンソン病で見られる異常タンパク質の凝集体にも p62 が集積している。

## 問合せ先

〈JST 事業に関すること〉

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部 推進第2グループ

今林文枝（いまばやし ふみえ）

Tel：03-3512-3528 E-mail：eratowww@jst.go.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel：03-5841-3304 E-mail：ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel：03-5214-8404 E-mail：jstkoho@jst.go.jp