

令和7年7月2日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

「眼の中に色素がたまる病気」の原因を3次元構造から解明 ～アミロイド病の理解と緑内障の早期診断・治療法開発に新たな道筋～

山梨大学大学院総合研究部医学域の小田賢幸教授、新井晴美研究員、宮澤秀幸研究助教、東京大学大学院医学系研究科の吉川雅英教授、柳澤春明講師、Tony Wang 技術補佐員らは、眼や髪の色を決める「メラニン色素」をためる細胞内の線維構造に異常が起きると、眼の中に色素が漏れ出す病気「色素分散症候群（PDS）」が起きる仕組みを、原子レベルの立体構造から明らかにしました。この異常は遺伝的な変異によって引き起こされ、進行すると視力を失う緑内障の原因になることがあります。本研究成果は2025年7月1日に英国の国際学術誌「Nature Communications」に掲載されました。

1. 発表のポイント

- 眼の色を決める「メラニン色素」は、細胞内にある「アミロイド線維」の上に沈着することで作られる。
- クライオ電子顕微鏡により、ヒトの細胞から精製したアミロイド線維の原子構造を可視化し、色素性緑内障の原因となる遺伝子変異がこの線維構造を変化させることを解明。
- アミロイド線維の構造変化により、線維が過剰に形成され、細胞の外に色素顆粒が漏れ出しやすくなることが判明。
- この構造異常が、眼内に色素がたまり緑内障に至る病態の出発点と考えられる。

2. 発表内容

① 研究の背景

私たちの眼や髪の色を決めるメラニン色素は、色素細胞の中にある「メラノソーム」と呼ばれる小さな袋状の構造に蓄えられます。この中では「PMEL」と呼ばれるタンパク質が「アミロイド線維」という足場を作り、その上にメラニン色素が沈着していきます（図1）。なお、メラニン色素は虹彩や髪の色を決めるだけでなく、皮膚において紫外線から身体を守る働きもあり、いわゆる日焼けの色の正体でもあります。

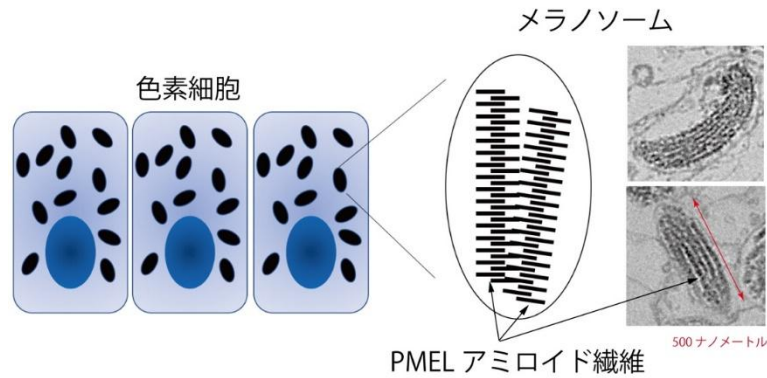


図 1 細胞の中にある「メラノソーム」と PMEL アミロイド繊維

色素細胞の中には、メラニン色素を蓄える「メラノソーム」と呼ばれる黒い袋状の構造が多数存在する。メラノソームの内部では、PMEL というタンパク質が足場となるアミロイド繊維を形成し、その表面にメラニンが沈着して蓄積される。右側の電子顕微鏡写真では、メラノソームの中に縞模様状に積み重なった PMEL アミロイド繊維が確認できる。

「アミロイド線維」と聞くと、アルツハイマー病やパーキンソン病などで脳に異常なタンパク質が蓄積する病気を連想する方も多いと思います。実際、異常なアミロイド線維の蓄積は様々な疾患の原因となりますが、PMEL は健康な人の体にも存在し本来は正常な働きを担う「機能性アミロイド」です。

PMEL タンパク質の 175 番目のアミノ酸が、通常のグリシンからセリンへと変化するわずか 1 か所の遺伝的な変異 (Gly175Ser 変異) があると、「色素分散症候群 (Pigment Dispersion Syndrome, PDS)」と呼ばれる病気を引き起こすことが知られています。この病気では、通常は細胞内に留まるべき色素が細胞の外に漏れ出し、眼の中に広がってしまいます。漏れ出したメラニン色素が眼と血管をつなぐ流出路を詰まらせることで眼圧が上がり、進行すると緑内障となって視力を失う可能性があります (図 2)。

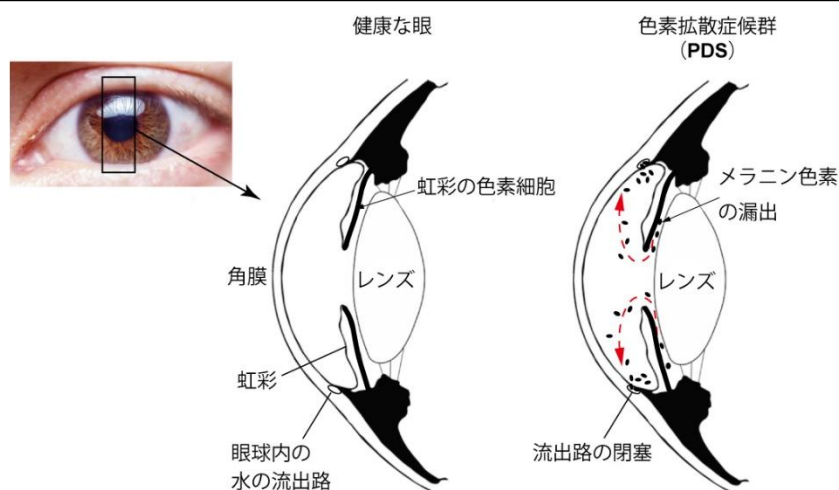


図 2 虹彩から色素が漏れる PDS の病態

瞳孔を縁取る虹彩の裏側にはメラニン色素に富んだ色素細胞があり、これが眼の色を決めている。PDS ではこのメラニン色素が虹彩の外に漏れ、眼の内部の水の流れに乗って角膜の縁にある水の出口を塞いでしまう。

② 研究内容

私たちは、眼の細胞内でメラニンを蓄える足場となる「PMEL アミロイド線維」の立体構造を、最先端の極低温(クライオ)電子顕微鏡を使って原子レベルで可視化しました。ヒトのメラノーマ細胞から PMEL アミロイドを精製し、その構造を可視化したところ、PMEL タンパク質が 0.5 ナノメートル間隔で正確に積み重なり、それによって直径 10 ナノメートルのアミロイド線維が作られていることが明らかになりました。これらの繊維は右巻きのらせん構造をしており、クライオ電子顕微鏡により原子 1 個分に相当する 0.179 ナノメートルという超高解像度でその構造を捉えることに成功しました (図 3)。

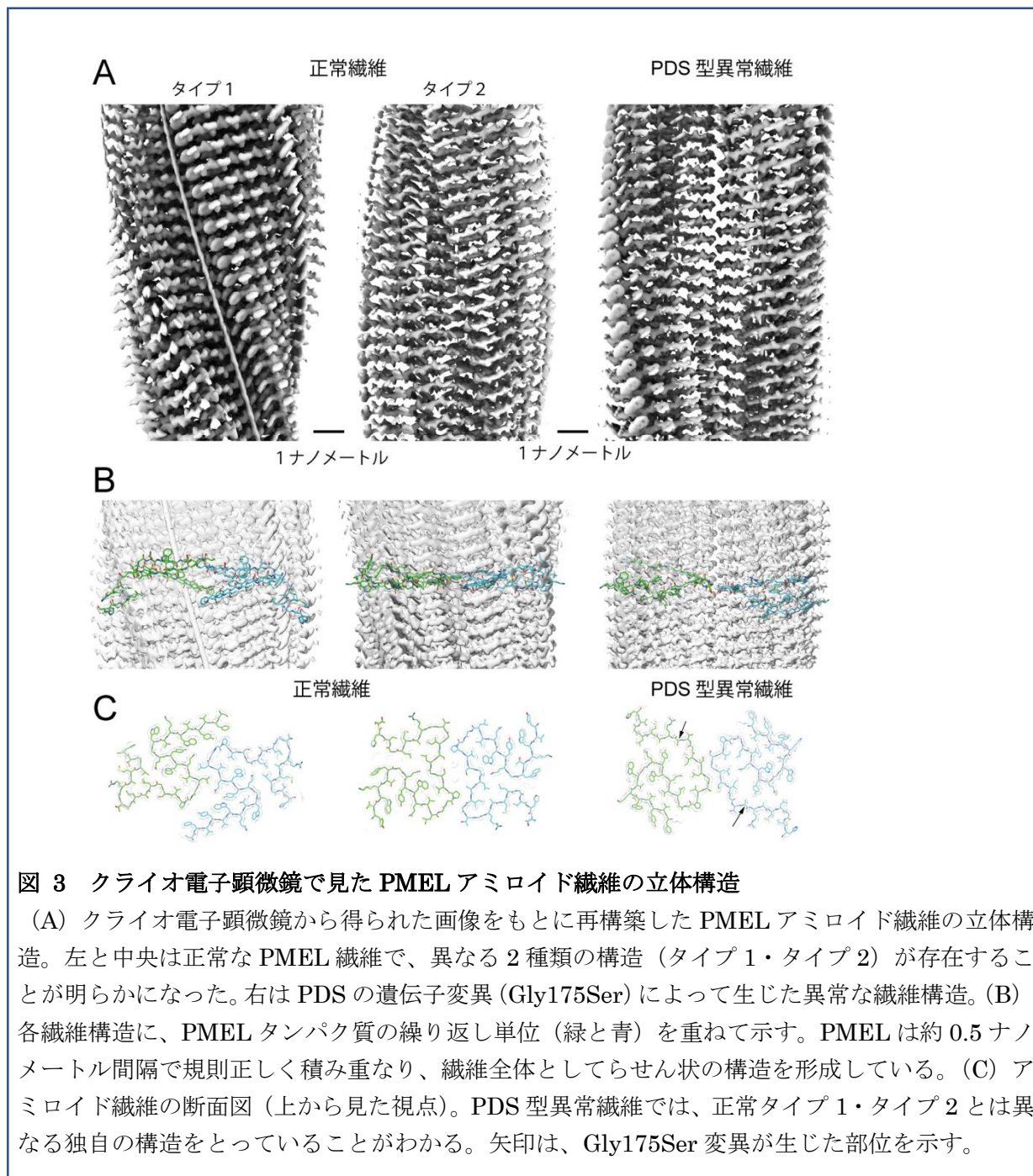


図 3 クライオ電子顕微鏡で見た PMEL アミロイド繊維の立体構造

(A) クライオ電子顕微鏡から得られた画像をもとに再構築した PMEL アミロイド繊維の立体構造。左と中央は正常な PMEL 繊維で、異なる 2 種類の構造 (タイプ 1・タイプ 2) が存在することが明らかになった。右は PDS の遺伝子変異 (Gly175Ser) によって生じた異常な繊維構造。(B) 各繊維構造に、PMEL タンパク質の繰り返し単位 (緑と青) を重ねて示す。PMEL は約 0.5 ナノメートル間隔で規則正しく積み重なり、繊維全体としてらせん状の構造を形成している。(C) アミロイド繊維の断面図 (上から見た視点)。PDS 型異常繊維では、正常タイプ 1・タイプ 2 とは異なる独自の構造をとっていることがわかる。矢印は、Gly175Ser 変異が生じた部位を示す。

さらに、PDS の原因とされる Gly175Ser 変異を導入した細胞から PMEL 線維を調べると、わずか 1 か所の遺伝子変異にもかかわらず、線維の構造が大きく変化していることが明らかになりました (図 3 右)。この変異によって、新たな水素結合が生じて構造が安定化し、アミロイドが過剰に形成されることもわかりました。細胞実験では、この変異型 PMEL を持つ細胞では、通常の 2 倍のアミロイドが細胞内に存在し、さらに 70% 多くのアミロイドが細胞外にも放出されていました。つまり、変異によって細胞内外にアミロイドや色素がたまりやすくなっていたのです。

このように、PMEL 繊維の構造変化が色素顆粒の異常放出を引き起こし、それが PDS や色素性緑内障につながるという新たなメカニズムが示されました。

③ 社会的意義と今後の展望

緑内障は日本人の失明原因として最も多い病気ですが、その中でも「色素性緑内障」は、これまで日本ではあまり見つかってきませんでした。ところが最近の研究から、実際には見逃されているケースが多く、決してまれな病気ではない可能性が指摘されています。PDS は欧米では人口の約 2.5% にみられる比較的頻度の高い疾患とされており、日本においても診断基準や認識の違いにより過小評価されている可能性があります。これは、西洋人を前提に作られた従来の診断基準が日本人の眼の構造には適さず、診断が難しいことが一因とされています。

本研究は、色素分散症候群や色素性緑内障の病態メカニズムを、アミロイド線維の原子構造から解明した初めての研究であり、「たった 1 か所のアミノ酸変異が、メラニン色素をためる線維の構造と性質を大きく変化させる」ことを示しました。今後はこの構造情報をもとに、PDS の診断法の開発や、色素漏出を防ぐ治療法の創出が期待されます。さらに今回の成果は、「小さな構造の変化が、大きな病気につながる」という、アルツハイマー病などのアミロイド病にも共通する現象の理解に役立つものです。生理的 (正常な) アミロイドと、病的なアミロイドの違いを見極める新たな手がかりになると期待されます。

【論文情報】

〔掲載誌〕 Nature Communications

〔タイトル〕 Cryo-EM of Wild-Type and Mutant PMEL Amyloid Cores Reveals Structural Mechanism of Pigment Dispersion Syndrome

〔著者〕 Haruaki Yanagisawa, Harumi Arai, Tony Wong, Hideyuki Miyazawa, Masahide Kikkawa, Toshiyuki Oda* (* 責任著者)

〔DOI〕 : 10.1038/s41467-025-61233-y

論文本文URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-61233-y>.

【研究内容についての問い合わせ先】

山梨大学 大学院総合研究部 医学域 教授 小田賢幸
TEL : 055-273-6743
E-mail : toda@yamanashi.ac.jp

【広報についての問い合わせ先】

山梨大学 総務企画部 総務課 広報・渉外室
TEL : 055-220-8005, 8006
E-mail : koho@yamanashi.ac.jp