

運動神経細胞の変性に関わる新たな遺伝子の発見

～運動神経疾患の原因究明につながる可能性～

本研究成果のポイント

- ・ 運動神経細胞の変性に関わる新たな遺伝子群「NF-Y、Grp78」の発見
- ・ NF-Y を介した Grp78 の発現抑制は運動神経細胞に特異的な変性メカニズム
- ・ 運動神経疾患の原因究明や治療法探索につながる可能性

概要

同志社大学大学院脳科学研究科認知記憶加齢部門の山中智行准教授及び貫名信行教授らは、転写因子「NF-Y」^{*1}の阻害を介した「Grp78」^{*2}という遺伝子の発現抑制が、運動神経細胞^{*3}の変性に関わることを初めて明らかとしました。この Grp78 は小胞体^{*4}という細胞内構造体の恒常性に必須のタンパク質で、その消失は不可逆的な細胞死を引き起こすと考えられます。興味深いことに、Grp78 の発現抑制は他の脳神経細胞では観察されず、運動神経細胞に特異的な変性メカニズムであると示唆されます。NF-Y はある種の運動神経疾患で活性が低下することも報告されており、本研究成果は運動神経疾患の発症原因の解明や治療法探索に役立つと期待されます。本研究は、新学術領域研究(脳タンパク質老化)等の研究助成のもと、理化学研究所、順天堂大学、テキサス大学、慶應大学、京都大学と共同で行ったものです。本研究成果は、2016年9月30日(英国時間午前10時)に英国科学誌「*Scientific Reports*」に掲載されました。

背景

運動神経疾患は、脊髄などにある運動神経細胞が変性・脱落する病気であり、運動機能の障害を引き起こします。代表的なものとして、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)等が知られていますが、なぜ運動神経細胞が選択的に障害されるのかを含めその発症メカニズムはよくわかっておらず、また根本的治療法も存在していません。

最近、私たちは、遺伝性の神経変性疾患であるハンチントン病で、大脳の皮質や線条体の神経細胞で、NF-Yという転写因子の活性が阻害されることを見出しました。さらに、このNF-Yの活性をマウス大脳皮質の神経細胞で人為的に阻害すると、神経の脱落と共に、タンパク質分解に関わるユビキチン^{*5}などの蓄積を伴う神経変性を引き起こすことを明らかとしました。一方、NF-Yが球脊髄性筋萎縮症(SBMA)でも活性阻害されることも報告されており、運動神経疾患の発症とNF-Yとの関連が期待されていました。

内容

今回、私たちは、マウス脊髄の運動神経細胞でNF- κ Bの活性を阻害しその影響を観察しました。その結果、運動機能異常が観察されるとともに、運動神経細胞が脱落することを見出しました。興味深いことに、運動神経細胞ではユビキチンの蓄積は観察されませんでした。詳細な解析の結果、小胞体の恒常性に必須の遺伝子Grp78の発現が抑制されていることがわかりました。NF- κ B 活性阻害によるGrp78の発現抑制は、大脳や小脳の神経細胞では観察されず、またこれらの神経細胞でGrp78の発現を人為的に抑制すると運動神経細胞様の病態を示しました。よって、Grp78の発現抑制は運動神経細胞に特異的な変性メカニズムに関与していると考えられます(図)。

今後の展開

本研究から、小胞体関連遺伝子 Grp78 の発現抑制が運動神経細胞の変性に関わっていることが明らかになってきました。今後は、まず Grp78 が球脊髄性筋萎縮症(SBMA)等の運動神経疾患で発現抑制されているかを確認し、Grp78 遺伝子の治療標的因子としての可能性について調べていく必要があります。ただ、小胞体の機能異常は、上記の球脊髄性筋萎縮症を含め、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)などの主要な運動神経疾患でも報告されています。小胞体の機能を回復し恒常性を保持することが、運動神経疾患の治療に有用になると期待されます。

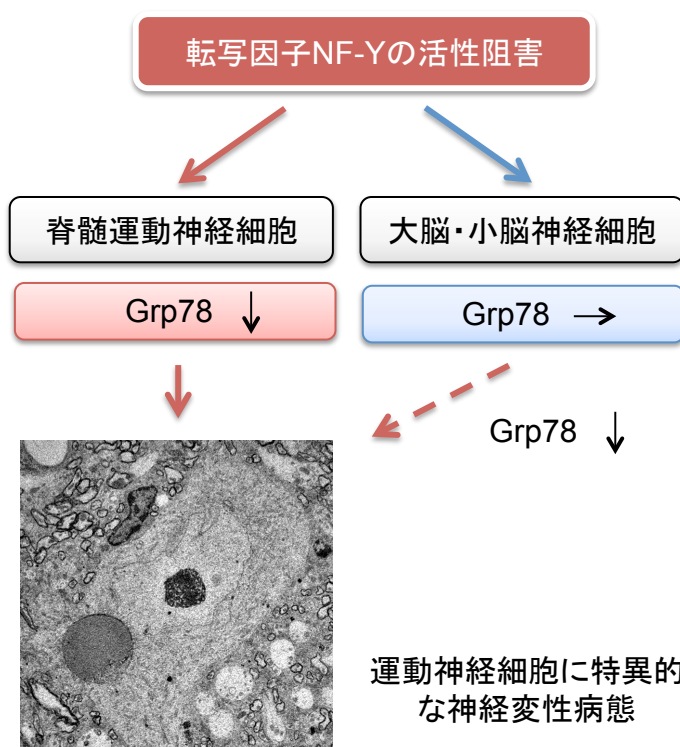


図 運動神経細胞に特異的な変性メカニズム

運動神経細胞では、転写因子 NF- κ B の活性阻害は Grp78 の発現抑制を通じてユビキチン非集積性の神経変性病態を引き起こす(→)。大脳・小脳神経細胞では Grp78 の発現は維持されるが(→)、Grp78 を人為的に発現抑制することで運動神経細胞様の病態を誘導する(-->)。

用語解説

*¹ NF-Y

NF-YA, NF-YB, NF-YC という3つのサブユニットから構成される転写因子であり、遺伝子上流にあるプロモーター領域に結合し、遺伝子の発現を誘導する。タンパク質シャペロンや細胞増殖調節因子など様々な遺伝子の発現を調節する。

*² Grp78

小胞体という細胞内小器官(オルガネラ)に存在する。Bipとも呼ばれる。合成された膜タンパク質や分泌タンパク質が正しく折りたたまれるのを助ける役割を持つ小胞体シャペロンの主要1分子。小胞体のストレス応答も制御し、小胞体恒常性の維持に関わる。

*³ 運動神経細胞

骨格筋を支配する神経細胞。脊髄や脳幹に存在し、神経伝達物質であるアセチルコリンを合成、分泌し、骨格筋の収縮を調節する。

*⁴ 小胞体

細胞内小器官(オルガネラ)の1つであり、膜に囲まれた板状あるいは網状の構造をもつ。膜タンパク質や分泌タンパク質を合成・修飾し、これらの輸送・分泌を制御する。2013年、小胞体を介した細胞内小胞輸送に関する研究がノーベル生理学・医学賞の受賞対象となった。

*⁵ ユビキチン

プロテアソームと呼ばれる、細胞内の主要なタンパク質分解システムに関わるタンパク質。多くの神経変性疾患で、異常凝集タンパク質を含む封入体と呼ばれる構造体に濃縮していることが観察される。

原著論文

雑誌名: Scientific Reports (<http://www.nature.com/srep/>)

タイトル: Differential roles of NF-Y transcription factor in ER chaperone expression and neuronal maintenance in the CNS

問い合わせ先

同志社大学大学院 脳科学研究科 認知記憶加齢部門

貫名 信行(ぬきな のぶゆき)、山中 智行(やまなか ともゆき)

住所: 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

電話: 0774-65-7211