

報道機関 各位

熊本大学

細胞の分解機構「シャペロン介在性オートファジー」の
活性低下が小脳性運動障害に繋がることを解明
— 遺伝性の難病「脊髄小脳失調症」の克服へ前進 —

(ポイント)

- 細胞内のタンパク質を分解することで生体の恒常性を維持する「シャペロン介在性オートファジー (CMA)」活性を小脳神経細胞でのみ低下させたマウスを作製し、運動障害や小脳神経の変性が引き起こされることを解明しました。
- 小脳萎縮や小脳性運動失調を症状とする脊髄小脳失調症の原因タンパク質を機能させることでも CMA 活性低下が観察されることから、CMA が脊髄小脳失調症の新たな治療標的となることが期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部創薬科学分野 (薬物活性学) の関貴弘准教授、香月博志教授らのグループは、群馬大学大学院医学系研究科の今野歩講師、平井宏和教授との共同研究により、アデノ随伴ウイルスベクター^{*1}を用いた遺伝子導入技術によって、細胞内タンパク質分解機構の一つであるシャペロン介在性オートファジー (CMA) の活性を小脳の神経細胞でのみ低下させたマウスの作製に成功しました。このマウスは進行性の運動障害、小脳神経の変性及びグリア細胞^{*2}の活性化という特徴を示すことが明らかとなりました。

脊髄小脳失調症はいくつかの遺伝子が原因で発症する遺伝性の難治性神経疾患であり、小脳の萎縮や神経障害によってふらつきが起きる、呂律が回らなくなるなどの症状を示します。この疾患が小脳の失調を引き起こすメカニズムは解明されておらず、根本的治療法もまだ存在しません。本研究グループは、これまでに脊髄小脳失調症の原因となる数種類のタンパク質を機能させると、細胞内での CMA 活性が低下することを解明していますが、本研究結果は脊髄小脳失調症発症と CMA 活性低下の関連を強く示唆するものであり、CMA が脊髄小脳失調症の新規治療標的となることが期待されます。

本研究は文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会特別研究員奨励費の支援を受けて行われました。

本研究結果はNeuropathology and Applied Neurobiology誌のオンライン版で2020年7月28日（英国時間）に公開されました。

（説明）

[背景]

神経変性疾患の一つである脊髄小脳失調症は小脳萎縮や小脳性の運動失調を伴う進行性の神経変性疾患であり、原因遺伝子の違いにより48の型に分類されます。しかし、脊髄小脳失調症において小脳萎縮や運動失調に繋がる小脳の神経変性が起こるメカニズムは未だ解明されておらず、根本的な治療法は存在しません。

生物の細胞には、タンパク質などの細胞内の成分を分解するオートファジーという機構が備わっており、不要なタンパク質を分解したり病原微生物を排除したりすることで、生体の恒常性を維持しています。シャペロン介在性オートファジー（CMA）はオートファジー・リソソーム系タンパク質分解機構^{*3}の一つで、Hsc70という分子シャペロン^{*4}とLAMP2Aというリソソーム膜上のタンパク質の働きを介して、細胞内の成分をリソソームに運搬し、リソソームでの分解に導きます。近年、CMAが神経細胞のタンパク質恒常性維持に関与し、CMA活性低下がパーキンソン病の発症に関与するという報告がなされ、パーキンソン病を含む神経変性疾患とCMAとの関連が注目を集めています。

関准教授らは細胞内でのCMA活性を評価する方法を独自に開発し、神経変性疾患発症とCMA活性との関連を検討してきました。その一環として、脊髄小脳失調症の原因となる数種類のタンパク質を機能させた細胞でCMA活性の低下が観察されることを見出しました。これらの知見から、脊髄小脳失調症発症にCMA活性低下が共通に関与するのではないかと想定し、本研究を行いました。

[研究の内容]

本研究では、LAMP2Aを消失させる遺伝子を神経細胞だけに導入可能なアデノ随伴ウイルスベクターをマウス小脳に投与することで、小脳神経細胞においてのみCMA活性を低下させたマウスの作製に成功しました。また、このマウスの運動機能を評価したところ、進行性の運動機能障害を示すことが明らかとなりました（図1）。さらに、マウス小脳の組織的解析を行った結果、運動機能障害が見られ始めた段階では小脳神経の形態や小脳構造に影響は見られませんでした。アストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞の活性化が観察されました。また、運動機能障害がかなり悪化した段階ではグリア細胞の活性化に加え、小脳神経の脱落とそれに伴う小脳皮質の萎縮が観察されました。

[成果]

小脳神経細胞のCMA活性を低下させたマウスで観察された「進行性の運動障害」、「神経細胞の脱落とそれに伴う小脳皮質の萎縮」は脊髄小脳失調症患者でも観察される所見と一致しています。それに加え「早期のグリア細胞活性化」は様々な脊髄小脳失調症モデルマウスでも観察されています。脊髄

小脳失調症の原因タンパク質によりCMA活性が低下するという知見と併せて考えると、本研究結果は小脳神経細胞でのCMA活性低下が脊髄小脳失調症発症の共通の分子機序の一つであるということ強く示唆するものです。

[展開]

本研究結果から、CMAが脊髄小脳失調症の新規治療標的となり、未だ確立されていない根本治療法の開発に繋がることが期待されます。脊髄小脳失調症は遺伝子診断により原因遺伝子保有の有無が判定可能です。しかし、現状では原因遺伝子の保有が確認されたとしても、発症を予防する方法は存在していません。CMAを活性化し、なおかつ安全性の高い化合物が同定されれば、脊髄小脳失調症治療薬としての応用だけでなく、予防薬としても大いに有効ではないかと期待されます。

[用語解説]

*1：アデノ随伴ウイルスベクター

病原性のほとんどないウイルスであるアデノ随伴ウイルスの感染力を利用し、目的遺伝子をウイルスゲノムに組み込むことで遺伝子導入を行うために用いられています。現在は実験動物や培養細胞への遺伝子導入に頻用されていますが、将来的には遺伝子治療法への応用も期待されています。

*2：グリア細胞

脳内に存在する神経細胞以外の細胞の総称。オリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアの3種類が存在し、神経細胞の保護や機能調節、脳内の免疫機能などを担っています。

*3：オートファジー・リソソーム系タンパク質分解機構

細胞内のタンパク質を、タンパク質分解酵素を多く含む細胞内の小器官リソソームへ運搬して分解する機構の総称。経路の違いによりマクロオートファジー、ミクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジーの3種類に分けられます。2016年に大隅良典教授がノーベル医学生理学賞を受賞した研究対象である「オートファジー」はマクロオートファジーのことを指します。

*4：分子シャペロン

タンパク質の高次構造の異常が起こった際に、その異常タンパク質に結合し、タンパク質の構造を修正するタンパク質の総称。構造が修正できない異常タンパク質を分解に導く働きも有しています。

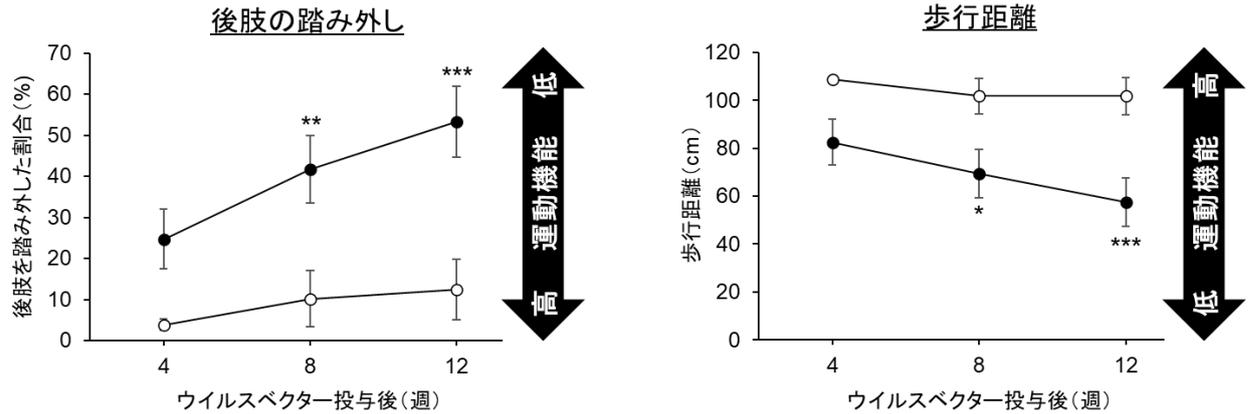


図 1 細い棒の上を歩行させる運動機能試験による通常マウス (○) と CMA 活性低下マウス (●) の運動機能評価。後肢の踏み外しの割合が高く、また歩行距離が短いほど運動機能が低下していることを示している。

(論文情報)

論文名 : Ataxic phenotype and neurodegeneration are triggered by the impairment of chaperone-mediated autophagy in cerebellar neurons.

著者 : Masahiro Sato, Tomoko Ohta, Yuri Morikawa, Ayumu Konno, Hirokazu Hirai, Yuki Kurauchi, Akinori Hisatsune, Hiroshi Katsuki, Takahiro Seki*

(* : 責任著者)

掲載誌 : Neuropathology and Applied Neurobiology

doi : 10.1111/nan.12649

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nan.12649>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

創薬科学分野 (薬物活性学)

担当 : 関 貴弘 (准教授)

電話 : 096-371-4182

e-mail : takaseki@kumamoto-u.ac.jp