

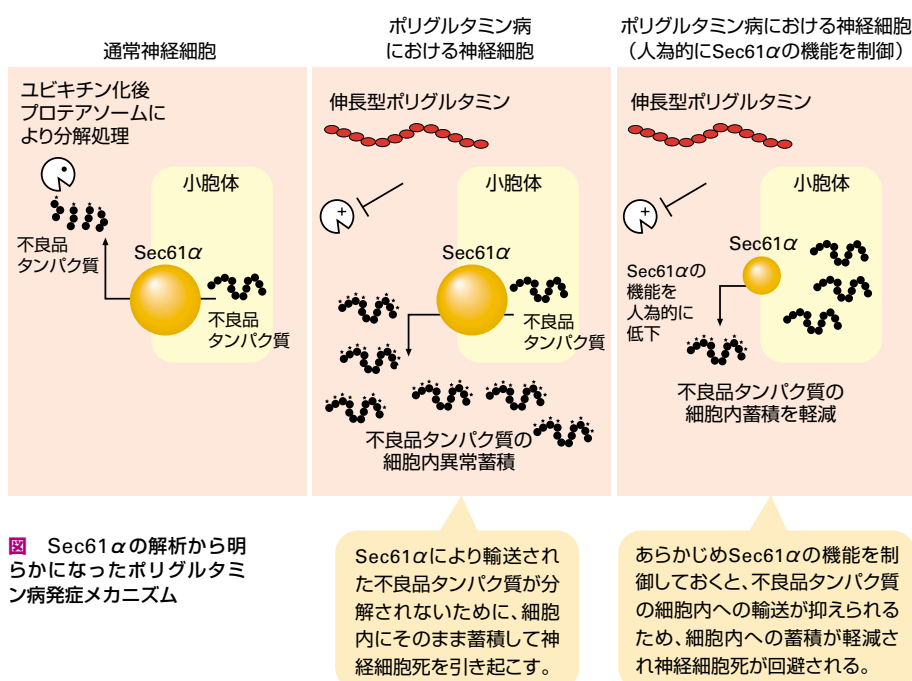
ショウジョウバエを用いて ヒト神経変性疾患発症メカニズム を解明

不良品タンパク質の細胞内蓄積が
神経変性疾患を引き起こす

2003年9月16日 文部科学省においてプレスリリース

研究チームでは、ショウジョウバエの複眼に任意の遺伝子を過剰に発現させ、複眼に神経細胞死を誘導する遺伝子群を選別、推定7500個の遺伝子を検定して、最終的に34個の神経細胞死誘導遺伝子を同定した。この34個の神経細胞死誘導遺伝子のうち、2個の遺伝子がタンパク質の輸送に関与するチャンネルを構成するサブユニットSec61 α をコードするものであった。Sec61 α は、小胞体から細胞質への不良品タンパク質の輸送を担っている。通常、小胞体から輸送された不良品タンパク質は細胞質で分解される。しかし、ポリグルタミン病^{*}患者が保有する伸長型ポリグルタミンを細胞で発現させると、不良品タンパク質を分解する能力が低下することが知られていた。

●
研究チームがSec61 α を過剰に発現させたところ、不良品タンパク質が小胞体から細胞質に輸送されて蓄積し、細胞死が誘導された。逆に活性を弱めると、細胞質における不良品タンパク質の蓄積が減少することを突き止めた。さらに、この遺伝子の機能の活性を人為的に抑制することにより、伸長型ポリグルタミンによる晩発性の神経変性が回復することも見いだした。つまり、ポリグルタミン病の細胞では、小胞体にある不良品タンパク質が、Sec61 α によって輸送され、細胞質に蓄積して毒性を発揮する。一方、Sec61 α の働きが低下した細胞では、小胞体内に不良品タンパク質を残して細胞毒性から細胞を守るとともに、不良品タンパク質の矯正にかかわる特別なタンパク質の発



現を誘導することで、不良品タンパク質の量そのものを減少させるのではないかと考えられる(図)。

●
これまで、ポリグルタミン病の発症においては、伸長型ポリグルタミンが遺伝子の発現を乱すことによって神経変性が引き起こされているのではないかと考えられてきた。一方、今回の研究は、不良品タンパク質の細胞内蓄積が神経変性に関与しているという新しいメカニズムを提示したものである。さらに、不良品タンパク質の輸送を担うSec61 α の機能を低下させることによって、不良品タンパク質の蓄積と細胞死を人為的に防ぐ手法の開発に道を拓いた。今後、Sec61 α はパーキンソン病、プリオン病やハンチントン舞蹈病などを含む多くの神経変性

当研究所は、ショウジョウバエを用いて神経変性疾患の発症メカニズムを遺伝学的に解明し、新たな治療法の開発につながる標的分子の同定に世界で初めて成功した。理研脳科学総合研究センター 細胞修復機構研究チームの三浦正幸前チームリーダー(現 東京大学薬学部教授)らによる研究成果。研究グループでは、ショウジョウバエを用いて神経細胞死に関与する遺伝子群を網羅的に同定。その中から、細胞内のタンパク質を輸送する経路(チャンネル)に関係する遺伝子Sec61 α を突き止めた。この経路の働きを活性化させると細胞内に不良品のタンパク質がたまり、神経細胞死を引き起こすことを明らかにした。さらに、この不良品タンパク質の輸送経路の働きを弱めると、ショウジョウバエのハンチントン舞蹈病モデルで観察される晩発性の神経変性が回復することも明らかにした。ハンチントン舞蹈病を含む神経変性疾患の発症機構解明や治療法の開発に貢献するものと期待される。

疾患の新しい治療ターゲットの有力な候補となることが期待される。本研究成果は、米国の学術専門誌『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS』(米国科学アカデミー紀要)9月30日号に掲載された。

※ポリグルタミン病

ハンチントン舞蹈病に代表される遺伝性神経変性疾患。原因遺伝子内のグルタミンをコードするCAG配列が異常に伸長することによって引き起こされる。

監修 脳科学総合研究センター
細胞修復機構研究チーム
前チームリーダー 三浦正幸
(現 東京大学薬学部教授)