

神経細胞にたまった異常タンパク質の分解メカニズムを解明

2011年10月21日プレスリリース

理研和光研究所 脳科学総合研究センター 構造神経病理研究チームの眞名信行チームリーダー、松本 弦 研究員らは、神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たなメカニズムを解明した。アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病などの神経変性疾患の予防や治療への応用が期待される。

これらの神経変性疾患には共通して、神経細胞内に異常タンパク質の蓄積が認められる。この異常タンパク質には毒性があるため、蓄積すると細胞死を引き起こす。これを防ぐため、細胞にはプロテアソームやオートファジーといったタンパク質を分解するシステムが備わっているが、それらのシステムを制御するメカニズムはよく分かっていなかった。

研究グループは、異常タンパク質の分解に関わるp62タンパク質 (p62) に着目。p62を構成するアミノ酸のうち、403番目にあるセリン (S403) がリン酸化されると、ユビキチンという目印が付いた異常タンパク質と強く結合することを発見した。この複合体が最終的に選択的オートファジーによって分解される (図)。実際にハンチントン病のモデル細胞を使って、p62のS403のリン酸化を促進させたところ、異常ハンチンチンタンパク質 (ハンチントン病の原因タンパク質) が顕著に減少することを確認した。

今後、p62をターゲットにすることで、異常タンパク質の

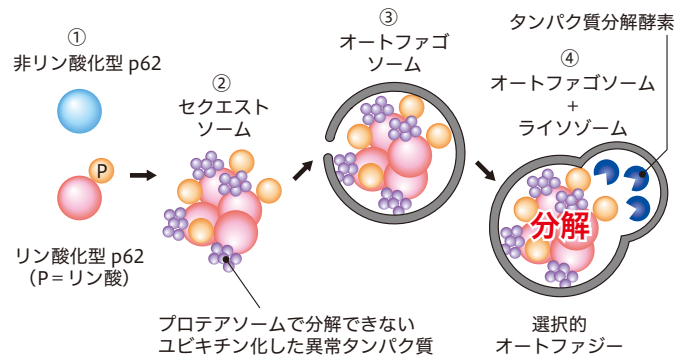


図 p62タンパク質のリン酸化による選択的オートファジーの制御メカニズム

①細胞内にはリン酸化型と非リン酸化型のp62がバランスよく存在している。②リン酸化型p62はプロテアソームで分解できないユビキチン化した異常タンパク質と強く結合してセクエストソームを形成する。③セクエストソームは膜で囲まれオートファゴソームとなる。④オートファゴソームはライソソームと融合し、内容物が分解される。この過程を選択的オートファジーと呼ぶ。

細胞内蓄積が認められる神経変性疾患に有効な薬剤の開発につながる可能性がある。

※ 本研究成果は、JST戦略的創造研究推進事業チーム型研究「CREST」の「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究領域（研究総括：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター樋口輝彦総長）における研究課題「ポリグルタミン病の包括的治療法の開発」（研究代表者：眞名信行）、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム（課題E：水澤英洋拠点長）の一環として行われた。

●『Molecular Cell』10月号掲載

“元気・やる気” がリハビリテーションに効果

2011年9月28日プレスリリース

理研神戸研究所 分子イメージング科学研究センター 分子プローブ機能評価研究チームの尾上浩隆チームリーダーらは、元気・やる気といったモチベーションがリハビリテーションによる運動機能の回復と関連することを脳科学的に証明した。自然科学研究機構 生理学研究所、浜松ホトニクス(株)中央研究所PETセンターとの共同研究による成果。リハビリテーションでは、身体・運動機能のトレーニングだけでなく、医師などによる心のケアやサポートが効果的であることが示された。

脳梗塞や脊髄損傷のリハビリテーションでは、モチベーションを高く持つと運動機能の回復が進むことが、これまで臨床の現場で経験的に知られていた。しかし、その関連

性は科学的に証明されていなかった。

研究グループはサルを使った実験で、脊髄損傷を起こしたリハビリテーション中の脳の活動をPET（陽電子放射断層撮影法）で観測。その結果、リハビリテーションにより運動機能の回復が進むと、運動機能をつかさどる「大脳皮質運動野」の活動が活発化し、それに伴ってモチベーションなど情動をつかさどる「大脳辺縁系」の活動も活発化することが分かった。さらに、情動と関わりのある前頭葉の眼窩前頭皮質などの活動も活発化することが明らかとなった。

●『PLoS One』2011年9月28日号（電子版）掲載