

医療・健康

大脳神経細胞の生存に関わる必須遺伝子の同定

～小胞体異常を示す神経変性疾患の病態解明につながる可能性～

本研究成果のポイント

- ・マウス大脳神経細胞で転写因子NF-Yを機能欠損させると神経脱落や寿命短縮を観察
- ・不溶化膜タンパク質の小胞体蓄積や小胞体膜増加といった全く新しい神経変性病態を示す
- ・小胞体機能・構造異常を伴う神経疾患の病態解明や小胞体膜の代謝解明に役立つ可能性

概要

順天堂大学大学院医学研究科・神経変性疾患病態治療探索講座の貫名信行 客員教授、山中智行 協力研究員らは、転写因子「NF-Y」*1 について、マウス大脳神経細胞で機能欠損させると、神経細胞の脱落、大脳の萎縮を引き起こすことを見だし、NF-Yが神経細胞の生存に必須であることを初めて明らかにしました。興味深いことに、神経脱落に先立ち、不溶化した膜タンパク質が小胞体*2 という細胞内構造体へ異常蓄積すること、同時に小胞体自体も、増加・集積といった顕著な形態変化を示すという、全く新しい神経変性病態を発見しました。本研究は、小胞体が自身の増加と共に異常膜タンパク質の蓄積する「場」となることを初めて明らかとしたものであり、小胞体機能・構造変化を示す神経変性疾患の病態解明や治療法探索、また小胞体膜の代謝機構解明に役立つと期待されます。また広範な大脳皮質、海馬神経細胞の変性したこのマウスは認知症の新しいモデルマウスとなります。本研究成果は、2014年2月25日に英国科学誌「*Nature Communications*」に掲載されました。

背景

転写因子NF-Yは、NF-YA, NF-YB, NF-YCの三者から構成されており、細胞増殖調節因子やタンパク質シャペロン*3 等の様々な遺伝子の発現を調節しています(図1)。これまでの研究から、幹細胞やがん細胞等の増殖への関与は見いだされてきましたが、増殖・分裂をしない神経細胞におけるNF-Yの機能は全く着目されていませんでした。近年、私たち研究グループは、神経変性疾患の1つであるハンチントン病のモデルマウス脳において、その病因タンパク質によりNF-Yの活性が低下し、結果、シャペロン遺伝子の発現が減少することを見出しました。この発見を機に、NF-Yが神経細胞の維持・変性に何らかの形で関わっていることが予想されましたが、その生理的役割についてはまったく不明でした。

内容

今回、研究グループは、NF-Yの構成因子であるNF-YAを大脳神経細胞で欠損させたマウスを作製し、NF-Yの機能解析を試みました。その結果、このマウスでは、体重の減少や寿命の短縮と共に、神経の脱落及び顕著な脳萎縮を示すことが観察され、NF-Yが大脳神経細胞の維持・生存に必須であることが初めて明らかとなりました。興味深いことに、変性神経細胞では、タンパク質分解に関わるユビキチンやp62*4が不溶化していること、これらが膜タンパク質と共に小胞体に集積していることを発見しました(図2)。また小胞体自体も、滑面小胞体というタンパク質合成を担うリボソームの付着していないものが異常に増加し、細胞核周囲に集積していることも明らかにしました(図3)。さらに、変性神経細胞では、小胞体シャペロン等の発現が低下していることも見出しました。以上のことから、NF-Yは、神経細胞の小胞体の構造と恒常性維持に関わっており、その機能破綻は、膜タンパク質の不溶化・蓄積と共に小胞体の顕著な集積という、これまでにない新規の神経変性病態を示すことを明らかにしました。

今後の展開

これまでに、多くの神経変性疾患で、異常タンパク質が不溶性の線維性凝集体を形成し、ユビキチンやp62と共に封入体と呼ばれる構造体を形成することが知られていましたが、本研究により、不溶化膜タンパク質が、封入体を形成することなく小胞体に蓄積することを示し、小胞体が異常膜タンパク質の蓄積する「場」となり得ることを初めて見出しました。これは、小胞体の劇的な質的・量的変化と関連していると考えられます。今後の解析により、新たな膜タンパク質蓄積病態の詳細とその細胞応答機構や小胞体膜の代謝機構が明らかとなっていくと期待されます。近年、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患において、小胞体への病因タンパク質集積や小胞体構造異常が報告されており、本研究成果は、これら疾患の病態解明や治療法模索のうえでも有用となる可能性が考えられます。

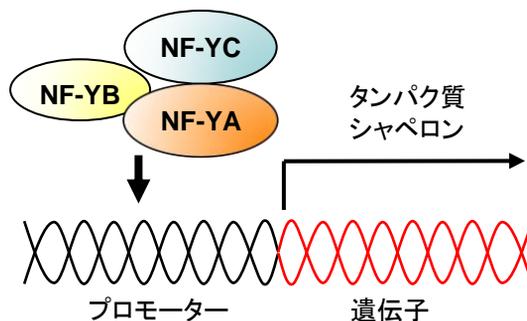


図1 転写因子NF-Yによる遺伝子発現調節

NF-YはYA、YB、YCの3量体として、遺伝子のプロモーターと呼ばれる上流領域に結合して、タンパク質シャペロン遺伝子などの発現を誘導する。本研究ではNF-YAを欠損させた。



図2 NF-κB欠損神経細胞でのユビキチン、p62、膜タンパク質の小胞体への異常集積

NF-κBを欠損した脳神経細胞では、タンパク質分解に関わるユビキチンやp62、及び細胞膜タンパク質であるAmyloid precursor protein (APP) (いずれも赤で表示) が不溶化する。これらは小胞体マーカー(緑で表示)と共染色される(黄色の部分)ことから小胞体に蓄積していることがわかる。

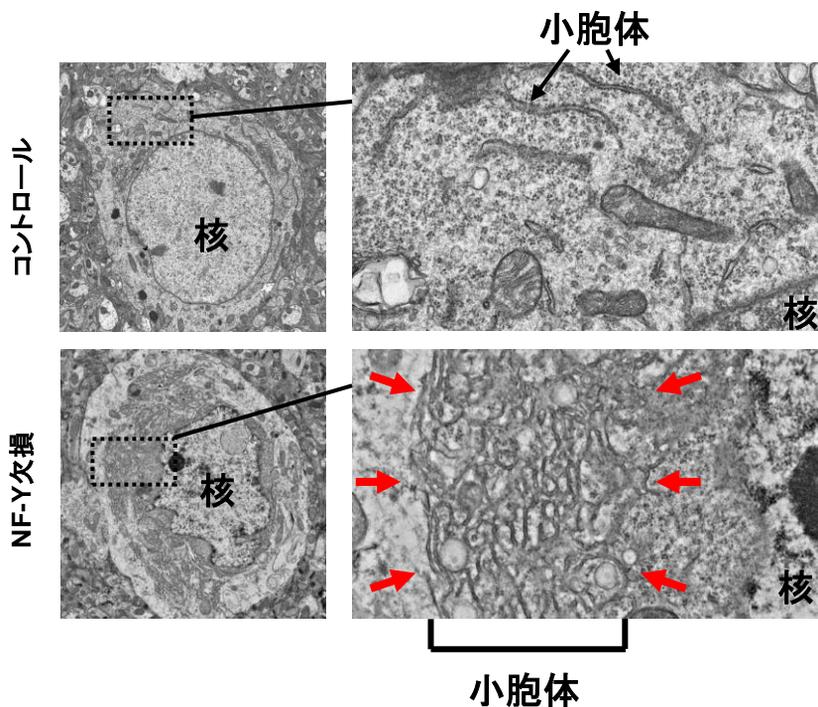


図3 NF-κB欠損神経細胞での小胞体の増加・核周囲への集積

コントロール(健常マウス)の脳神経細胞(上)にくらべ、NF-κBを欠損した脳神経細胞(下)では、小胞体が異常増加し、核周囲に集積している(赤矢印で記した部分)。

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等様々な遺伝子の発現を調節する。

*2 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。

*3 タンパク質シャペロン

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一群のタンパク質。小胞体の中に存在するものは「小胞体シャペロン」と呼ばれ、膜タンパク質や分泌タンパク質の折りたたみに関わる。

*4 ユビキチン、p62

それぞれ、プロテアソーム、オートファジーと呼ばれる、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。共に、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: **Nature Communications** (<http://www.nature.com/ncomms/index.html>)

DOI:10.1038/ncomms4354.

タイトル: **NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization**

なお、本研究は、CREST、新学術領域研究(シナプス病態、脳内環境)等の研究助成のもと、理化学研究所脳科学総合研究センター、順天堂大学大学院医学研究科(神経機能構造学内山安男教授、小池正人准教授、脳神経内科服部信孝教授)、及びテキサス大学MDアンダーソンがんセンターと共同で行ったものです。

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学医学研究科神経変性疾患病態治療探索講座

客員教授 貫名 信行

TEL:070-6969-1951 FAX:03-5684-1370

E-mail: nnukina@juntendo.ac.jp

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: bunsyo@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp/index.html>