

遺伝病の原因タンパク質が小胞体ストレスを引き起こすメカニズムの解明

—神経変性疾患の新規治療戦略の確立に向けて—

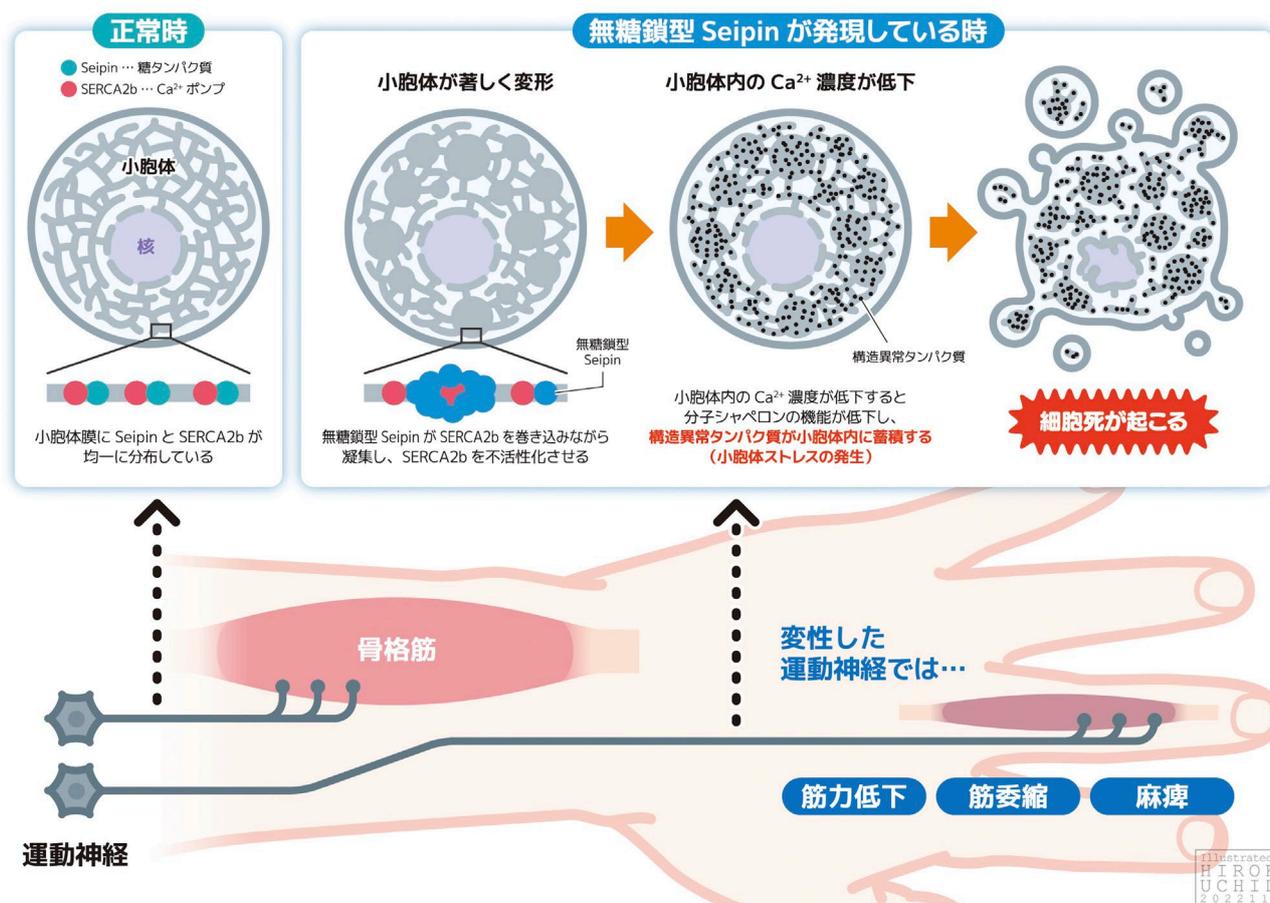
概要

京都大学大学院理学研究科の森和俊 教授、齊藤峻介 同教務補佐員らの研究グループは、運動神経変性疾患の原因となるタンパク質が、小胞体ストレスと細胞死を誘導する分子メカニズムを明らかにしました。

小胞体に存在する糖タンパク質である Seipin に遺伝性的変異が生じ、糖鎖を欠く Seipin が発現すると、運動神経変性疾患である Seipinopathy を発症させることが報告されていますが、その分子メカニズムは不明でした。本研究グループは、無糖鎖型の Seipin が小胞体で凝集体を形成し、その中に巻き込むことでカルシウムイオンポンプ*1である SERCA2b を不活性化して小胞体内のカルシウムイオン濃度を減少させ、その結果として小胞体ストレスと細胞死が誘導されることを発見しました。

小胞体ストレスと神経変性疾患発症の因果関係では意見が分かれるところですが、本研究成果は Seipinopathy を含む多くの神経変性疾患の発症・進行機構の理解、および新規治療法の確立につながると期待されます。

本成果は、2022年11月29日にアメリカの国際学術誌「eLife」にオンライン掲載されました。



1. 背景

全タンパク質の約3分の1が合成される小胞体では、分子シャペロン^{*2}や酵素を用いてタンパク質の厳密な品質管理が行われていますが、時としてそのシステムにほころびが生じ、小胞体内に構造が異常なタンパク質が蓄積してしまふことがあります。このような小胞体ストレス状態に陥ると、細胞は小胞体ストレス応答を活性化させ、小胞体内の環境改善を試みます。それでも対処が不十分で、小胞体ストレス状態が持続してしまう場合には、細胞の機能が障害され、細胞死が誘導される場合もあります。

これまでの研究において、小胞体ストレスが様々な神経変性疾患に関与していることが示唆されてきましたが、両者の因果関係については意見が分かれております。多くの場合、構造異常タンパク質が細胞外や細胞質に蓄積するからです。そこで本研究グループは、構造異常タンパク質が小胞体に蓄積することが知られている神経変性疾患において何が起きているのかを明らかにすることができれば、小胞体ストレスを介して神経変性疾患が発症するメカニズムを理解するための糸口となるのではないかと考え、研究をスタートさせました。

2. 研究手法・成果

本研究では、遺伝性の運動神経変性疾患である Seipinopathy の原因として知られる、小胞体タンパク質 Seipin の無糖鎖型変異体(non-glycosylated Seipin: ngSeipin)に着目しました。トランスジェニックマウス^{*3}を用いた解析から、ngSeipin が神経細胞で小胞体ストレスを生じさせることはすでに明らかにされていましたが(Yagi et al., Hum. Mol. Genet., 2011)、その分子メカニズムは不明でした。

今回、ngSeipin を発現させた細胞の小胞体を詳しく解析したところ、本来細胞内で網目状に張り巡らされているはずの小胞体が著しく変形し、大きく膨らんだ状態になっていること、それと同時に小胞体内部に本来高濃度で存在するはずのカルシウムイオンの濃度が減少していることがわかりました。より詳しく解析した結果、ngSeipin は小胞体で凝集体を形成し、それが原因で小胞体の変形してしまうこと、またこの塊の中にカルシウムイオンポンプである SERCA2b が巻き込まれて不活性化され、その結果として小胞体内カルシウムイオン濃度が減少していることを突き止めました。小胞体内のシャペロンの機能にはカルシウムイオンが必要ですので、ngSeipin の発現によって小胞体ストレス、ひいては細胞死が誘導される仕組みが解明されたと考えています。さらに、細胞内に存在する SERCA2b の量を増やして、小胞体内のカルシウムイオンの濃度を上げることで、ngSeipin に起因する小胞体ストレスや細胞死を軽減できることを見出しました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究結果は、ngSeipin に起因する小胞体内カルシウムイオン濃度の減少が、ngSeipin 発現細胞における小胞体ストレスの発生原因であることを初めて示したものです。この分子メカニズムが Seipinopathy の発症メカニズムを理解するための鍵となることが期待されます。

今後はマウスを用いて、ngSeipin に起因する小胞体内カルシウムイオン濃度の減少について引き続き調べる予定です。これと並行して、ALS^{*5}などの他の運動神経変性疾患にも小胞体内カルシウムイオン濃度の減少が関わっているかどうかについても、iPS 細胞^{*4}を用いて解析に踏み出したいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) ユニットタイプ「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」研究開発領域、「組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づくヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究」(22gm1410005h0003)の一環で実施されました。

<用語解説>

*1 カルシウムイオンポンプ：タンパク質の一種。生体膜に存在し、エネルギーを使ってカルシウムイオンを濃度の薄い側から濃い側に輸送する。

*2 分子シャペロン：タンパク質の一種。新規に合成されたひも状のタンパク質が正しい形に折りたたまれるのを助ける。

*3 トランスジェニックマウス：人工の遺伝子を導入し、目的のタンパク質を発現させたマウス

*4 iPS 細胞：人工多能性幹細胞。運動神経細胞などの様々な種類の細胞に変化させることができる。

*5 ALS：筋萎縮性側索硬化症。運送神経が変性し、体を動かす筋肉が徐々に動かさなくなっていく疾患。

<研究者のコメント>

小胞体内に構造異常タンパク質が蓄積する小胞体ストレス状態が原因で、神経変性疾患が発症する可能性があります。今回の研究で、運動神経変性疾患の原因タンパク質の1つが小胞体内カルシウムイオン濃度を減少させ、小胞体ストレスと細胞死を誘導することを突き止めることができました。今後、本研究結果を突破口とする形で解析を進め、最終的に小胞体ストレスを標的とした新規治療法の創出に結びつけることを目指しております。

<論文タイトルと著者>

タイトル：A Motor Neuron Disease-associated Mutation Produces Non-glycosylated Seipin that Induces ER Stress and Apoptosis by Inactivating SERCA2b

(日本語訳：運動神経病に関連する遺伝子変異によって産生される無糖鎖型 Seipin は、SERCA2b を不活性化することで小胞体ストレスと細胞死を誘導する)

著者：Shunsuke Saito¹, Tokiro Ishikawa¹, Satoshi Ninagawa^{1, #}, Tetsuya Okada¹, and Kazutoshi Mori^{1, *}

* : Corresponding author

著者の所属機関

1. 京都大学大学院理学研究科

#. 現所属機関：神戸大学バイオシグナル統合研究センター

掲載誌：eLife DOI : <https://doi.org/10.7554/eLife.74805>