

## 遺伝子変異由来の脳萎縮発症のメカニズムの一端を解明

東北医科薬科大学医学部の廣瀬 卓男助教は、東北大学医学系研究科、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、フランス・Collège de France、フランス・国立保健医療研究機構 (INSERM)、フランス・国立科学研究センター (CNRS)、カナダ・トロント大学、アメリカ・サウスカロライナ医科大学、レバノン・レバノン大学との共同研究により、遺伝子変異由来の新生児脳萎縮の発症の仕組みの一端を明らかにした。本研究の成果が、脳神経疾患を含め ATP6AP2 により制御されているさまざまな病態理解や治療法の開発に役立つことが期待される。

本研究成果は 2019 年 5 月 1 日付けで国際専門誌 The Journal of Clinical Investigation 誌に掲載された。

### 【研究背景】

高齢化率が 25% を超え超高齢化社会となった日本において、認知症やパーキンソン症候群といった脳神経疾患は深刻な問題となっている。しかしながら、脳神経疾患が、どのような機序で、どのような人に、いつから発症するのか等よくわかっていない。これまでの研究の進歩により、脳神経疾患の原因となる多くの遺伝子が発見され、治療薬の研究開発や、さらなる原因遺伝子の探求が行われている。

また、高齢者での脳血管疾患の発症が多い傾向にあることから、加齢そのものがリスクであると考えられており、神経細胞内に異常な機能を持ったり必要がなくなったりしたタンパク質や老廃物が分解されず蓄積することがその発症に関与しているのではないかと考えられている。

ATP6AP2 は受容体タンパク質の一種で、血圧調節、組織障害に深く関わる因子として、2002 年に共同研究者のグエン博士らにより同定された。これまでの研究から、ATP6AP2 は、細胞内小器官の酸性環境維持に関わる液胞型 ATPase (V-ATPase) に付随していることや、組織の発生・再生・癌化にも関与していることがわかっている。

これまで、ATP6AP2 に遺伝子変異を持つ 2 家系では、4 番目のエクソンが欠損した ATP6AP2 タンパク質 (ATP6AP2  $\Delta$ e4) が過剰発現し、家族性精神遅滞及びてんかん、もしくは家族性パーキンソン症候群という脳神経疾患を発症することが報告されている。

### 【研究内容】

今回、精神遅滞と出生直後からの神経変性に伴う脳萎縮を呈する新たな ATP6AP2 遺伝子変異 (c. 301-11\_301-10delTT) を持つ患者を同定した。この患者においても ATP6AP2  $\Delta e4$  が過剰発現していました (図 1)。しかし、ATP6AP2  $\Delta e4$  がどのようにして脳神経疾患に関わるかの詳しいメカニズムは未解明だった。

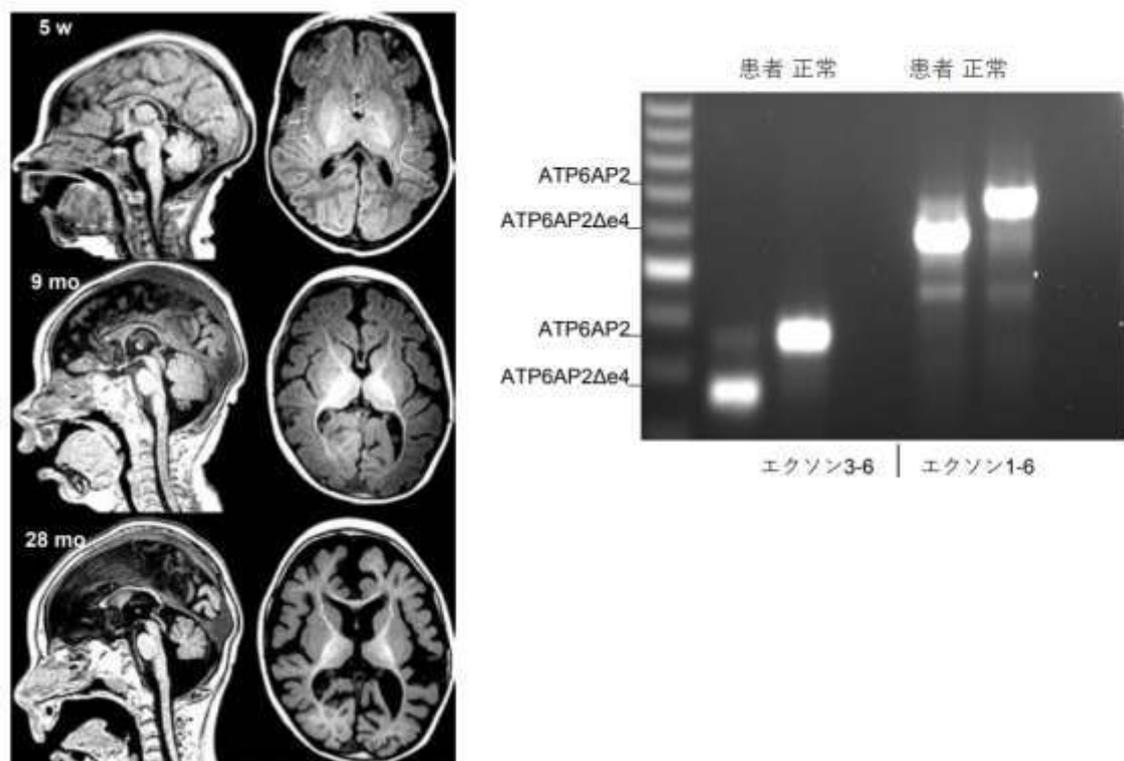


図 1: 新たな ATP6AP2 遺伝子変異 (c. 301-11\_301-10delTT) 患者出生直後から脳の萎縮 (頭蓋内の灰色・白色部の減少) が認められ、患者では 4 番目のエクソンが欠損した ATP6AP2 タンパク質 (ATP6AP2  $\Delta e4$ ) が過剰発現している。

研究チームは、この新たな ATP6AP2 遺伝子変異 (c. 301-11\_301-10delTT) を有する患者から iPS 細胞を作製して神経細胞に分化させた。この患者由来の ATP6AP2  $\Delta e4$  が過剰発現している神経細胞では、異常な神経細胞の分化や細胞死が起こっていることが明らかとなった。また、この神経細胞に正常の ATP6AP2 を発現させることにより、異常分化や細胞死を抑制することができた (図 2)。

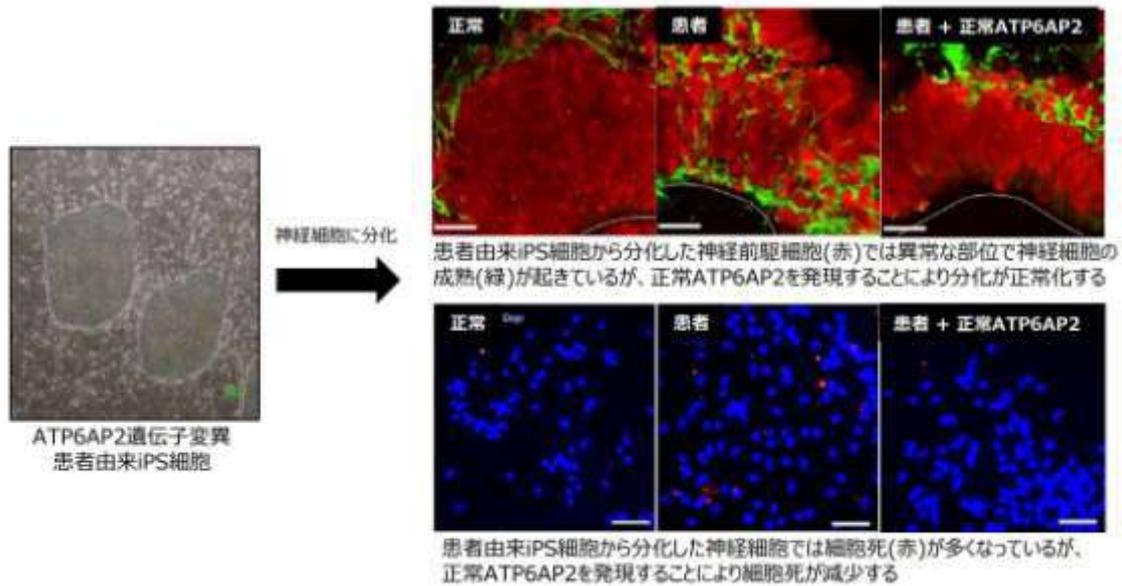
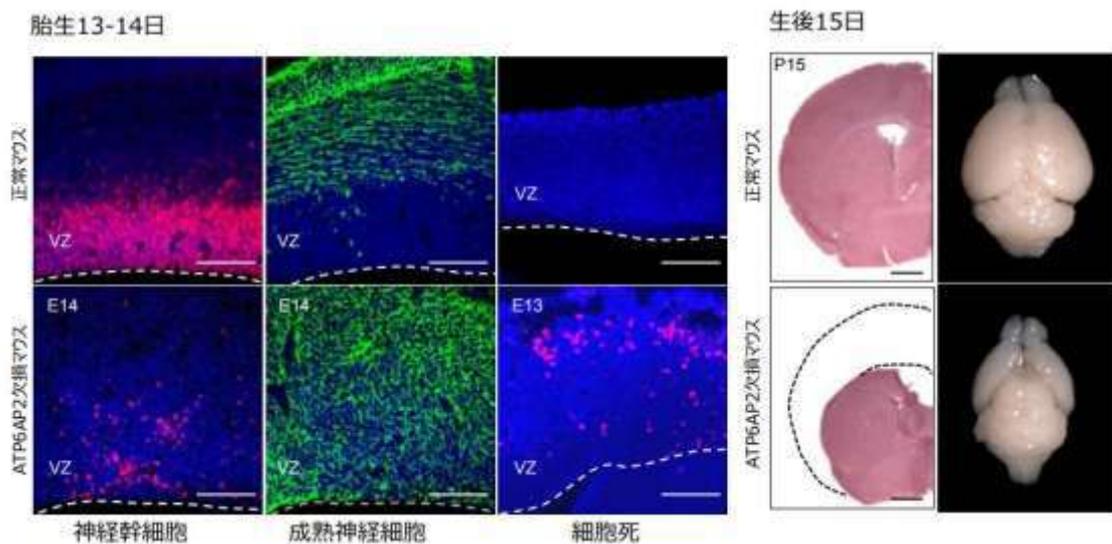


図 2: ATP6AP2 遺伝子変異患者由来 iPS 細胞を用いた解析

加えて、ATP6AP2 遺伝子の機能を詳細に解析するために大脳皮質特異的 ATP6AP2 遺伝子欠損マウスを利用して、中枢神経細胞に対する ATP6AP2 の影響を解析した。この大脳皮質の発生過程において、ATP6AP2 が欠損したマウスでは、中枢神経幹細胞分化の障害、細胞死が起きていた。また、生後 15 日の時点で大脳皮質が消失していました(図 3)。培養細胞を用いた解析により、ATP6AP2 が V-ATPase の機能を調節しており、ATP6AP2  $\Delta e4$  では V-ATPase の機能を維持できなくなり、異常な神経細胞の分化や細胞死が起こっていることが明らかとなった。



### 図 3: 大脳皮質特異的 ATP6AP2 欠損マウスを用いた解析

#### 【今後の展望】

今回の患者由来 iPS 細胞や遺伝子改変マウス、培養細胞を用いた研究から、ATP6AP2 が V-ATPase の機能を調節することで中枢神経細胞の発生、生存に必要であることが明らかになった。

本研究では、脳神経疾患において V-ATPase 機能が必須であることを明らかにしたが、V-ATPase 自体は生体のほとんどの細胞に存在しており、分泌タンパク質などの細胞内輸送、骨の分解・再吸収、尿の酸性化などにおいて重要な役割を果たしている。

今後は脳神経疾患のより深い理解に役立つだけでなく、V-ATPase により制御されるさまざまな病態の理解や治療法開発の進展につながることを期待される。

(日文发布全文

[https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20190611\\_01web\\_brain.pdf](https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressimg/tohokuuniv-press20190611_01web_brain.pdf) )

文 JST 客观日本编辑部