



東北大学



2016年4月26日

東北大学大学院医学系研究科

## 神経変性疾患発症に重要なメカニズムを解明

～小胞輸送制御因子 ESCRT の異常が神経細胞死を引き起こす～

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 長谷川隆文（はせがわ たかふみ）講師、青木正志（あおき まさし）教授らのグループは、宮城県立がんセンター研究所 田中伸幸（たなか のぶゆき）教授との共同研究により、神経変性疾患の脳内にみられる異常凝集タンパク蓄積と神経細胞死のプロセスに、小胞輸送制御因子 ESCRT（エスコート）が重要な役割を果たすことを明らかにしました。本研究は、神経変性疾患発症メカニズムの一端を解明するものであると共に、同疾患の新たな治療開発へ貢献することが期待されます。

研究成果は、2016年4月26日午後6時（GMT標準時4月26日午前10時）英科学誌 *Scientific Reports* 誌（電子版）に掲載されます。本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究」・「プリオノイド蛋白質の凝集・伝播を標的とした神経コンフォメーション病の治療法開発」、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業 新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」、科学研究費助成事業 基盤B・基盤Cの支援を受けて行われました。

### 【ポイント】

- 神経変性疾患では異常タンパク質の蓄積により神経細胞死が生じる
- 小胞輸送制御因子 ESCRT は脳内異常タンパクのオートファジー分解に必要
- ESCRT の異常障害は小胞体ストレスにより神経細胞死を誘発する
- アポトーシスおよびネクローシス阻害剤が神経変性の阻止に有効である

### 【研究内容】

パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病などに代表される神経変性疾患の治療は今なお対症療法に限定され、進行抑制効果を持つ根治療法は存在しないのが現状です。これらの疾患では、脳内に毒性を有する異常なタンパクが凝集・蓄積することで神経細胞が徐々に変性し、やがては死

滅してしまいます。正常な神経細胞では、オートファジー<sup>注1</sup>とよばれる細胞内機構が働いており、異常タンパクは適切に分解され蓄積しない様になっています。今回我々は、遺伝子破壊マウスおよび培養神経細胞モデルを用い、(1) ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport)<sup>注2</sup>とよばれる細胞内の物質輸送(小胞輸送<sup>注3</sup>)に重要な分子の異常により、マウス脳内に異常タンパク質の蓄積が起こり、その結果神経変性による運動機能低下と寿命短縮が生じること、および(2) ESCRT 欠損神経細胞では異常タンパク質のオートファジーによる分解が停滞していることを発見しました(図1)。また、(3) ESCRT の欠損により蓄積した異常タンパク質が細胞に持続的なストレスを与え、小胞体ストレス・ストレスキナーゼ<sup>注4</sup>の活性化をへてアポトーシス<sup>注5</sup>およびネクロトーシス<sup>注6</sup>とよばれる2つの細胞死メカニズムによって、神経細胞が死滅することを突き止めました(図2)。さらに、(4) アポトーシス阻害剤に加えネクロトーシス阻害剤(ネクロスタチン-1)が、ESCRT 欠損による神経細胞死を抑制することを明らかにしました。

異常タンパク質の蓄積とその除去は多くの神経変性疾患に共通した重要なプロセスであると推定されていることから、ESCRT はこれらの疾患の根幹病態に関与している可能性があります。今後患者剖検脳を用いた ESCRT 分子、ネクロトーシス経路の活性化の確認や、経口投与可能なネクロトーシス阻害剤を用い神経変性疾患モデル動物での治療実験を実施する予定です。

#### 【用語説明】

- 注1. オートファジー：細胞質成分を隔離膜で取り囲み、不要なタンパク質や老朽化したミトコンドリアなどを分解処理する機構。異常タンパク質の蓄積を防いだり、栄養環境が悪化したときにタンパク質のリサイクルを行ったりすることで、細胞内の恒常性を維持することに寄与する。
- 注2. ESCRT：Endosomal Sorting Complex Required for Transport の略。細胞内で様々な物質の選別・分解・再利用を制御するタンパク質の複合体。ESCRT の構成分子は神経変性疾患脳内に蓄積する異常タンパク質に含まれるほか、複数の神経変性疾患の原因遺伝子となっている。
- 注3. 小胞輸送：膜の分裂や融合により細胞内小器官同士あるいは細胞膜と細胞内小器官の間で、小胞を介してタンパク質や脂質などの輸送を行う機構。酵母からヒトに至るまで共通してみられる重要なシステムで、発生、増殖因子受容体の分解と再利用、分泌、細胞分裂、オートファジーなどに関与している。
- 注4. ストレスキナーゼ：紫外線や放射線、酸化、熱ショック、異常タンパク蓄積などの様々な環境ストレス刺激によって活性化され、ストレスを被

った細胞に細胞死を誘導するタンパク質リン酸化酵素。

- 注5. アポトーシス：細胞の死に方の一種で、積極的に引き起こされる、計画的かつ能動的な細胞死のこと。プログラムされた細胞死ともよばれる。管理・制御されない受動的な細胞死であるネクローシスの対義語として用いられる。
- 注6. ネクロトーシス：ネクローシスと同様の形態学的特徴を有するが、管理・制御された細胞死として近年新しく提唱された細胞死の概念。ネクロトーシスの実行には **RIPK1** (Receptor Interacting Protein Kinase 1)、**RIPK3** 分子の活性化が重要な役割を有している。ネクロスタチン-1 は **RIPK1** の選択的阻害剤として作用する。

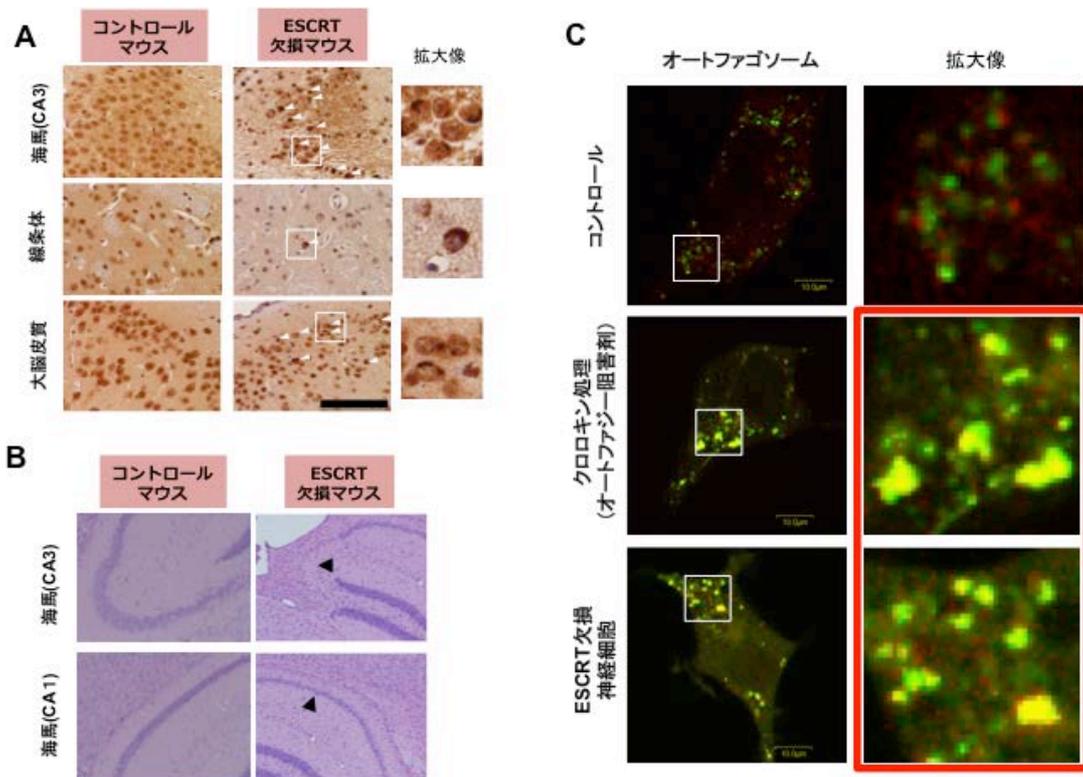


図1 ESCRT 障害はオートファジー機能障害による異常タンパク蓄積と神経変性をもたらす

A: ESCRT (ESCRT-0/Hrs) 遺伝子破壊マウスでは、脳内神経細胞に異常凝集タンパクが蓄積する (白矢頭) とともに、B:神経細胞の変性脱落が生じる (黒矢頭)。  
 C: ESCRT 欠損神経細胞ではオートファジー分解が停滞し、クロロキン (オートファジー阻害剤) 処理細胞と同様に異常に拡大したオートファゴソーム形成が認められる (赤枠)。

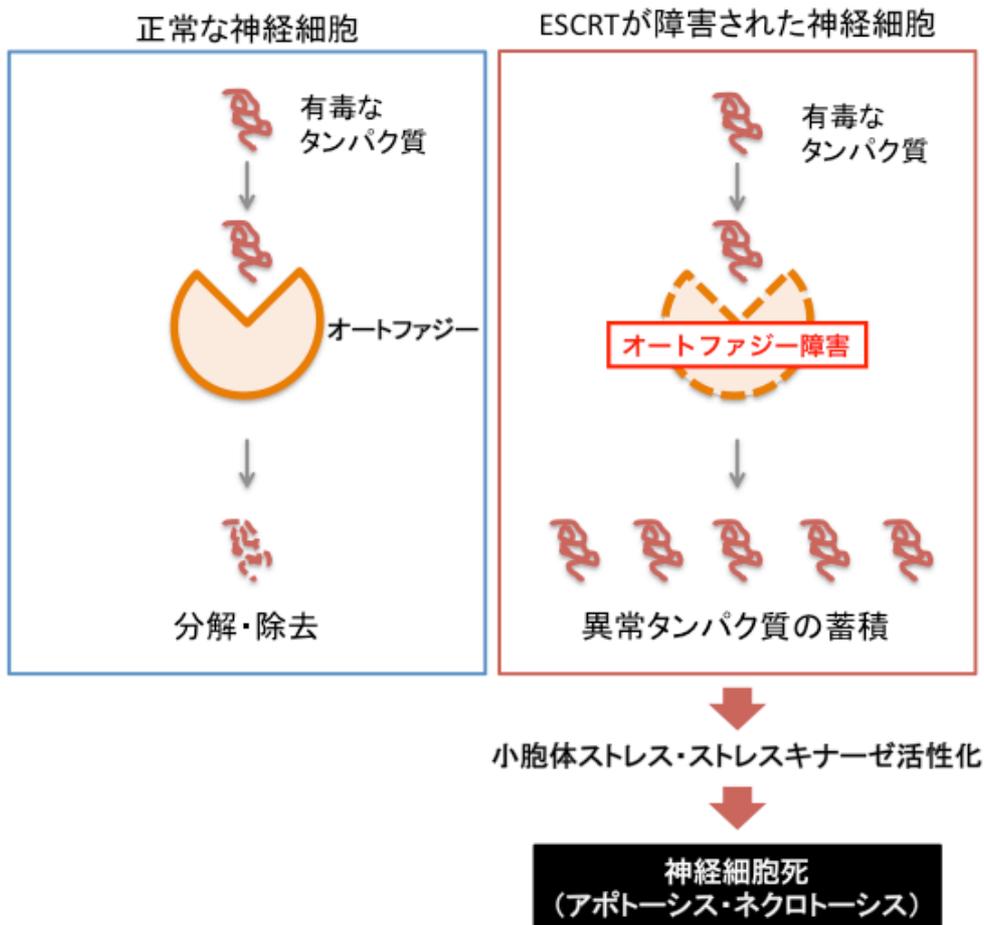


図2 ESCRT 障害による異常タンパク蓄積、神経細胞死誘導のメカニズム

正常神経細胞ではオートファジーの機能により、異常タンパクが適切に分解されている。一方、ESCRT 機能が障害されると、異常タンパクの異常凝集タンパクの蓄積が生じる。この結果、小胞体ストレス・ストレスキナーゼ活性化が生じ、アポトーシスとネクロトーシスによる神経細胞死が誘導される。

【論文題目】

ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways

「ESCRT-0 障害は凝集タンパクのオートファジー分解を阻害し、小胞体ストレス誘導を介したアポトーシス・ネクロトーシスにより神経変性を引き起こす」

Oshima R, Hasegawa T\*, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, Aoki M and Tanaka N. (\*corresponding author)

Scientific Reports 2016, 6:24997. DOI: 10.1038/srep24997

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

講師 長谷川 隆文 (はせがわ たかふみ)

電話番号 : 022-717-7189

E メール : thasegawa@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

E メール : pr-office@med.tohoku.ac.jp