



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>



東北大学

令和元年 6 月 11 日

学校法人東北医科薬科大学

国立大学法人東北大学

脳萎縮発症（遺伝子変異由来）のメカニズムの一端を解明

-iPS 細胞等を用いて *ATP6AP2* 遺伝子が中枢神経細胞の発生・生存を制御する仕組みを検討

【発表のポイント】

- ヒトの新生児脳萎縮患者で *ATP6AP2* 遺伝子の de novo 変異^{注1)} (c.301-11_301-10delTT)を同定し、その機能解析を行いました。
- *ATP6AP2* 遺伝子が中枢神経細胞の発生、生存に必要であることを明らかにしました。

【概要】

東北医科薬科大学医学部の廣瀬 卓男（ひろせ たくお）助教（統合腎不全医療寄附講座）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ました。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ます。

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 誌に掲載されました(doi: 10.1172/JCI79990)。

なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会海外特別研究員制度、日本学術振興会二国間(日仏)共同研究助成金の支援を受けて行われたものです。

【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ます。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ません。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ます。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ます。

ATP6AP2^{注2)}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ました。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)^{注3)}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ます。

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 Δ 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ます。

【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ました。この患者においてもATP6AP2 Δ e4が過剰発現していました(図1)。しかし、ATP6AP2 Δ 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でした。

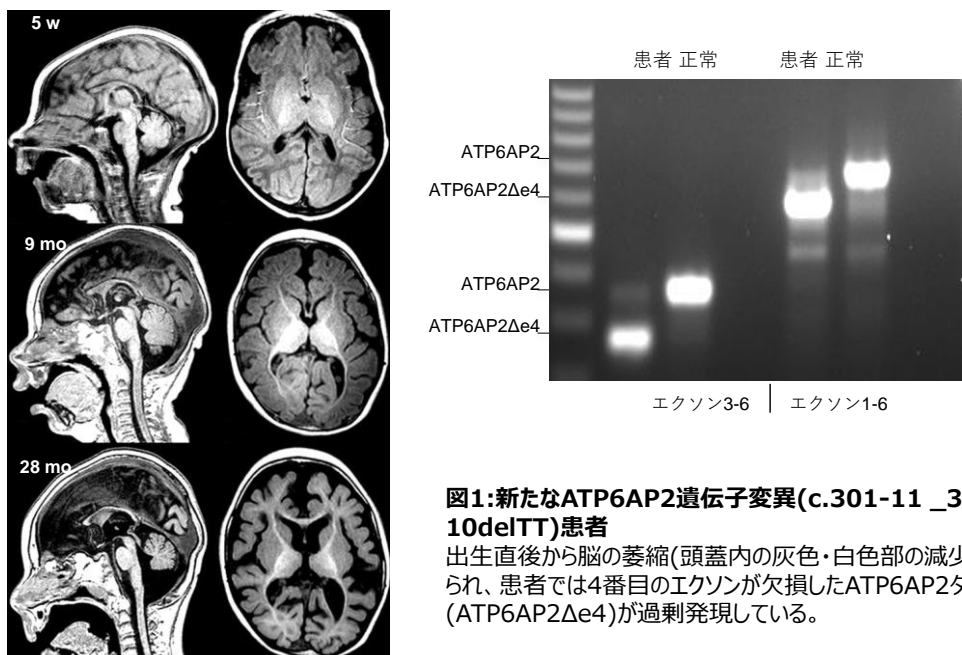


図1:新たなATP6AP2遺伝子変異(c.301-11_301-10delTT)患者

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 Δ e4)が過剰発現している。

我々は、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ました。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きていることが明らかとなりました。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ました(図 2)。

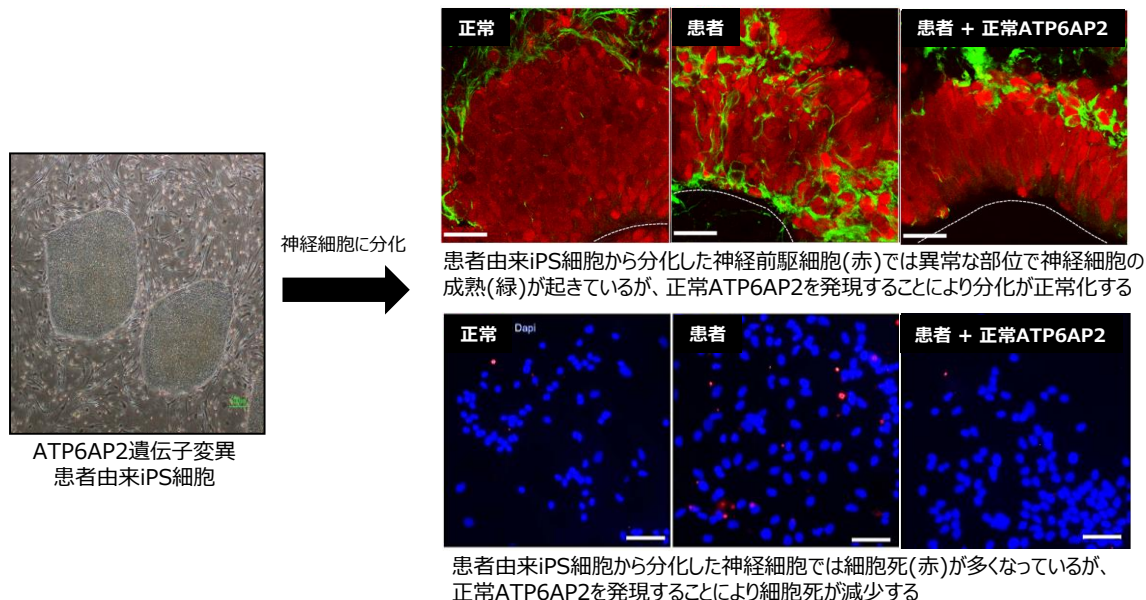


図2:ATP6AP2遺伝子変異患者由来iPS細胞を用いた解析

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* の影響を解析しました。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、細胞死が起きていました。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きていることが明らかとなりました。

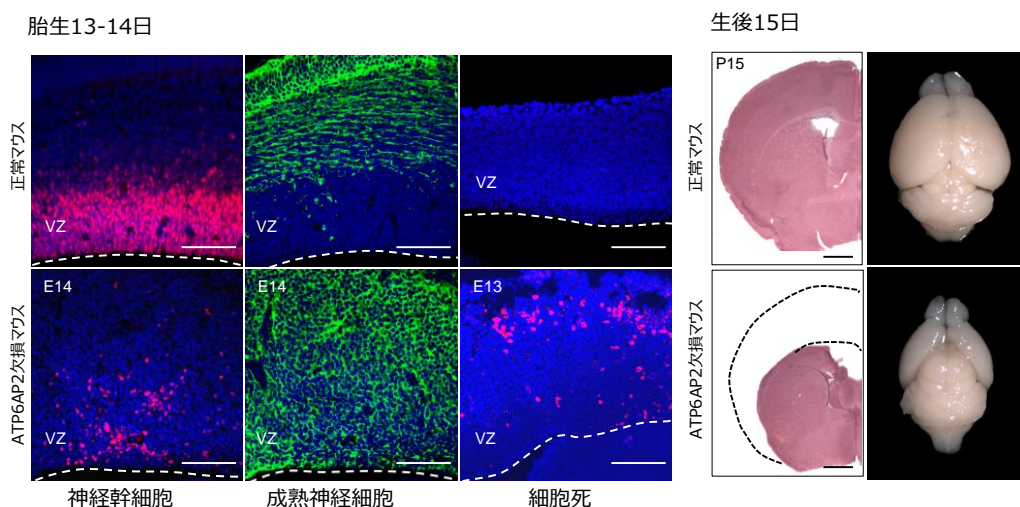


図3:大脳皮質特異的ATP6AP2欠損マウスを用いた解析

【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りました。

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ましたが、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ます。

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ます。

【用語説明】

注 1. de novo 変異; 新生変異とも呼ばれ、親は正常な遺伝子を持っていますが、突然変異により子供で遺伝子変異が起きています。

注 2. ATP6AP2; 血圧調節に重要なレニン・アンジオテンシン系に属するレニン・プロレニンの受容体として共同研究者のグエン博士らにより同定されたタンパク質です。マウスやショウジョウバエを用いた研究により、V-ATPase に付随することや、発生・再生・癌化などにも関与していることが明らかになっています。

注 3. V-ATPase; 真核細胞の細胞膜や細胞内小器官の膜に存在する輸送体と呼ばれるタンパク質で、プロトン(H⁺)を膜内に輸送して膜内外の pH を調整し、生命機能維持に関与しています。神経細胞の恒常性維持に必須であり、その機能破綻はアルツハイマー型認知症をはじめとした神経変性疾患などを引き起こします。また、がん細胞の増殖・転移にも関与していることが指摘されており、創薬標的タンパク質の一つです。

【論文名】

ATP6AP2 variant impairs CNS development and neuronal survival to cause fulminant neurodegeneration

(ATP6AP2 遺伝子変異は中枢神経細胞の発生と生存を損ない神経変性を引き起こす)

掲載誌: *J Clin Invest* 2019;129(5):2145–62. (<https://doi.org/10.1172/JCI79990>)

【著者名】

Takuo Hirose, Alfredo Cabrera-Socorro, David Chitayat, Thomas Lemonnier, Olivier Féraud, Carmen Cifuentes-Diaz, Nicolas Gervasi, Cedric Mombereau, Tanay Ghosh, Loredana Stoica, Jeanne d'Arc Al Bacha, Hiroshi Yamada, Marcel A. Lauterbach, Marc Guillon, Kiriko Kaneko, Joy W. Norris, Komudi Siriwardena, Susan Blaser, Jérémie Teillon, Roberto Mendoza-Londono, Marion Russeau, Julien Hadoux, Sadayoshi Ito, Pierre Corvol, Maria G. Matheus, Kenton R. Holden, Kohji Takei, Valentina Emiliani, Annelise

Bennaceur-Griscelli, Charles E. Schwartz, Genevieve Nguyen* and Matthias Groszer*

*責任著者

<p>【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 医学部 内科学第三(腎臓内分泌内科)教室 統合腎不全医療寄附講座 助教 廣瀬 卓男(ひろせ たくお) TEL: 022-259-1221 (福室) E-mail:hirose-t@tohoku-mpu.ac.jp</p>	<p>〈機関窓口〉 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当:多田(ただ)、関根(せきね) TEL:022-727-0357 (直通) FAX:022-727-2383 E-mail:koho@tohoku-mpu.ac.jp</p> <p>国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科・医学部広報室 TEL:022-717-7891 FAX:022-717-8187 E-mail:pr-office@med.tohoku.ac.jp</p>
---	---