

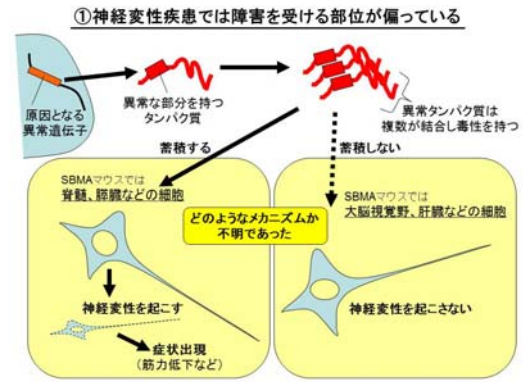
## 熱ショック因子 1 (HSF-1) は球脊髄性筋萎縮症の病変分布決定に影響を与える。

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の研究グループ(祖父江 元 教授、勝野雅央准教授、近藤直英研究員ら)は、山口大学生化学の研究グループと共同で、熱ショック因子 1 (HSF-1) が神経変性疾患の病変分布決定に影響していることを見いだしました。神経変性疾患では、病気の原因となる異常遺伝子は全身の組織に発現しているにもかかわらず特定の神経細胞だけが病気になるという特徴があります。しかしこれまで、この病変部位選択性の分子メカニズムは不明でした。研究グループは今回、神経変性疾患のひとつである球脊髄性筋萎縮症の病変部位選択性のメカニズムの一端を明らかにしました。球脊髄性筋萎縮症は全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさを主な症状とする進行性の神経変性疾患で、ポリグルタミンという異常な部分をもった異常アンドロゲン受容体タンパク質が複数結合し、神経細胞の中に蓄積することで細胞変性および細胞死を引き起こすことが知られています。今回、この病気のモデルマウスを解析することにより、HSF-1 がこの病気の病変分布決定に深く関与している事を見だし、この物質を人工的に減らすと通常であれば病気にならない細胞にも異常アンドロゲン受容体タンパク質が蓄積し、逆に HSF-1 を増加させると神経細胞への異常アンドロゲン受容体タンパク質の蓄積が抑えられることを明らかにしました。

今後、他の神経疾患でのさらなる研究と、将来的な臨床応用が期待されます。本研究成果は、平成 25 年 1 月 29 日 16 時 (英国時間) に英国科学誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されます。

【研究の背景と経緯】

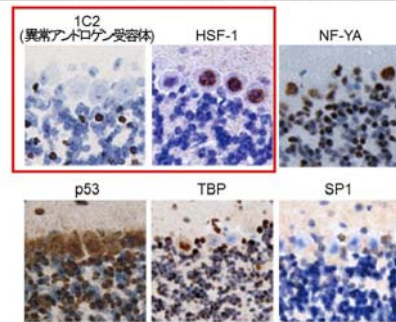
神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など）では病気の原因となる異常蛋白質は全身の組織に広く発現しているにもかかわらず、病気ごとに、ある特定の部位に偏ってこうした蛋白質が蓄積し、その組織で神経細胞が変性し（弱り）、認知の障害や筋萎縮、筋力低下などを来すことが知られています。しかしなぜ、特定の場所に異常蛋白質の蓄積が偏るのかはよくわかっていませんでした（図①）。今回我々は神経変性疾患の病変部位の偏りのメカニズムを明らかにするために、神経変性疾患の一つである球脊髄性筋萎縮症（SBMA）を対象として研究を行いました。SBMAは、全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさを主な症状とする進行性の病気で、ポリグルタミンという異常な構造をもった異常なアンドロゲン受容体蛋白質が男性ホルモンと結合することによって、脊髄の運動神経細胞や膵臓、陰囊の皮膚などに偏って蓄積することが知られています。



【研究の成果】

今回我々は、変性から神経を守るはたらきがあることが知られている熱ショック蛋白質（HSP）の生成を促進するいくつかの転写因子に着目し、SBMAモデルマウスの脳、脊髄および様々な臓器での異常蛋白質とこれらの転写因子の分布の関係を検討しました。その結果、熱ショック因子1（HSF-1）と呼ばれる転写因子の分布が異常蛋白質の蓄積と裏腹の関係にある、すなわち HSF-1 が多く発現している部位では異常蛋白質の蓄積が少なく、HSF-1 の発現が少ない部位では異常蛋白質が大量に蓄積していることが分かりました（図②）。この傾向は SBMA マウスのみならず SBMA 患者の病理標本でも同様でした。

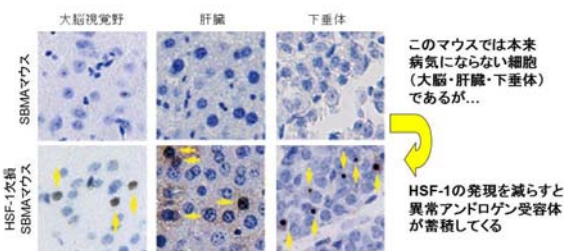
②HSF-1の分布は異常タンパク質(1C2)の分布と裏腹の関係にある



※SBMAマウスの小脳組織  
熱ショック蛋白質(HSP)を誘導する因子のうち、HSF-1の発現が少ない細胞では異常アンドロゲン受容体が蓄積しやすく、HSF-1の発現が多い細胞には蓄積しにくい

次に HSF-1 の発現量を減らすことで異常蛋白質の蓄積の分布が変化するかどうかを調べるために、HSF-1 遺伝子を一部欠損したマウスと SBMA マウスを交配し、HSF-1 を一部欠損した SBMA マウス (AR-97Q HSF-1+/-) を作成し解析を行ったところ、このマウスでは SBMA マウスでは通常は異常蛋白質が蓄積しない大脳視覚野や肝臓、下垂体に異常アンドロゲン受容体蛋白質の蓄積を認め（図③）、そのほか

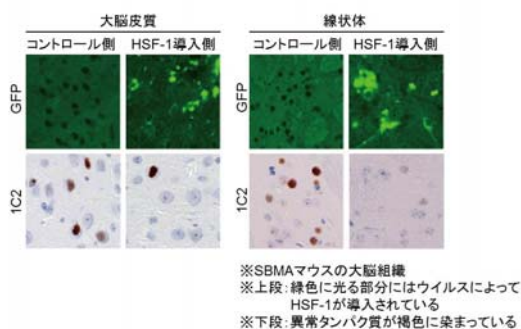
③HSF-1を欠損させると異常タンパク質が蓄積する



の脳や脊髄の部位でも異常蛋白質の蓄積頻度が増加しました。また、単に異常蛋白質の蓄積が増えただけでなく HSF-1 を一部欠損した SBMA マウスでは、神経細胞の変性や肝細胞萎縮、肝機能障害などを認め、筋力低下の進行や生存率の悪化も来すことが確認されました。さらに、HSF-1 を欠損させたことによる臓器ごとの

HSP の発現への影響を検討したところ、脊髄や肝臓では HSF-1 の低下に伴い HSP の発現が抑制されることが明らかとなりました。

④ HSF-1 を脳局所に投与すると異常タンパク質の蓄積が減少する



次に、HSF-1 を局所的に増加させることで異常蛋白質の蓄積を抑えられるか否かを調べるために、レンチウイルスベクターを用いてヒト HSF-1 を SBMA マウスの脳局所へ投与し、異常蛋白質の蓄積や神経細胞の変化を検討しました。その結果、HSF-1 を投与した部位の周辺では異常蛋白質の蓄積が減少し(図④)、神経細胞の変性も抑えられていることが分かりました。以上の検討結果から HSF-1 が SBMA の病変部位決定に影響を及ぼしていることが示唆されました。また例外的に骨格筋のような臓器では

HSF-1 以外の転写因子が HSP の維持に重要であることも同時に分かりました。SBMA では脳、脊髄やその他の多くの臓器で HSF-1 の発現分布および発現量が病変部位決定に影響を与えていることが示され、これまで謎に包まれていた神経変性疾患で病変分布が偏る現象(病変部位の選択性)のメカニズムの一端が明らかとなりました。

【今後の展開】

SBMA 以外の神経変性疾患においても病変分布の偏りがあるため、それらの病気でも同様の機序があるのかどうかを研究する必要があります。また臓器により HSP を誘導する主役が異なることも判明したため、臓器ごとに主役となる因子を制御し効果的な HSP の誘導を行うことで、将来的には HSP を利用した神経変性疾患の治療法を開発できる可能性があります。ただし臨床応用するためには課題もあり、さらなる研究の蓄積が必要と考えられます。なお、SBMA については現在男性ホルモンを抑える薬剤の臨床試験が進められています。

<注釈>

**熱ショック蛋白質(HSP):**熱や様々なストレスに反応して生体内で生成される一群の蛋白質で異常な蛋白質の形を整えたり、凝集を防いだりすることによって、神経変性を抑制するはたらきをすることが知られている。

**転写因子:**遺伝子(DNA)の特定の領域に結合することで DNA の情報をもとにメッセンジャーRNA を作る働きを調節する一群の蛋白質。メッセンジャーRNA から蛋白質が作られるため、転写因子が発現する蛋白質の量を調整することになる。

**レンチウイルスベクター:**遺伝子を細胞に導入する際に用いられる運び屋のはたらきをするウイルスの一つで、レトロウイルス科に属するレンチウイルスを操作し、人工的に病原性をなくしたもの。

<付記>

本研究は、科学研究費補助金、新学術領域、戦略的創造研究推進事業(CREST)、グローバル COE プログラムなどの助成によって行われました。

<論文名>

Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration.

Nature Communications (オンライン版: 2013 年 1 月 29 日 16 時[ロンドン現地時間])