

平成 27 年 5 月 21 日

RNA 結合タンパク FUS の機能喪失による前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病態発現機構の解明

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）神経変性・認知症制御研究部門の祖父江元（そぶえげん）特任教授(名古屋大学・脳とこころの研究センター・ディレクター兼任)らの研究グループは、神経変性疾患の前頭側頭葉変性症 (FTLD) において、RNA 結合タンパク FUS による病態発現機構を解明しました。本研究成果は、米国科学雑誌「Nature Communications」(2015 年 5 月 13 日付けの電子版)に掲載されました。

FTLD におけるその遺伝性の例では、RNA 結合タンパク質に遺伝子変異が見られることから、RNA 代謝の異常を原因とする疾患であると考えられます。しかし、その標的となる RNA が何であるのか、神経細胞のどのような異常が病態につながるのかは明らかにされていませんでした。FTLD は、人格障害、社会性行動の異常といった行動異常を主徴とする認知症です。

本研究では、FUS の機能を部分的に低下させたマウス、および培養神経細胞を作製し、神経細胞間の連絡部位であるシナプスに焦点をあてて、シナプス関連の遺伝子発現、シナプスの機能、マウスの行動を解析しました。その結果、FUS を欠損した場合、シナプスにおけるグルタミン酸受容体 GluA1 遺伝子から合成される mRNA が特異的に不安定化され、シナプスを介した神経細胞間の情報伝達機能が低下することが示されました。さらに、FUS 部分欠損マウスが示す FTLD に類似した行動異常が、GluA1 遺伝子の導入により改善されることを明らかにしました。

本研究は、FTLD が FUS の機能喪失によるシナプス機能異常をきっかけとして発症する可能性を示しており、今後、これらを指標とした疾患の早期診断や治療に応用されることが期待されます。また、本研究結果が、同じ FUS の異常を原因とする ALS の病態発症にも関わるのか、今後の研究が期待されます。

プレスリリース

タイトル

RNA 結合タンパク FUS の機能喪失による前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病態発現機構の解明

ポイント

○FUS の脳における機能低下が、認知症の一疾患である前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病態発現に重要であることが示されました。

○FUS の機能低下による神経細胞間のシナプス結合の機能異常が FTLD の発症に関わることが示されました。

○本研究成果は FTLD の早期診断や治療に役立つと考えられます。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）神経変性・認知症制御研究部門の祖父江元（そぶえげん）特任教授(名古屋大学・脳とこころの研究センター・ディレクター兼任)らの研究グループは、神経変性疾患の前頭側頭葉変性症 (FTLD) において、RNA 結合タンパク FUS による病態発現機構を解明しました。本研究成果は、米国科学雑誌「Nature Communications」(2015 年 5 月 13 日付けの電子版) に掲載されました。

FTLD におけるその遺伝性の例では、RNA 結合タンパク質に遺伝子変異が見られることから、RNA 代謝の異常を原因とする疾患であると考えられます。しかし、その標的となる RNA が何であるのか、神経細胞のどのような異常が病態につながるのかは明らかにされていませんでした。

FTLD は、人格障害、社会性行動の異常といった行動異常を主徴とする認知症です。本研究では、FUS の機能を部分的に低下させたマウス、および培養神経細胞を作製し、神経細胞間の連絡部位であるシナプスに焦点をあてて、シナプス関連の遺伝子発現、シナプスの機能、マウスの行動を解析しました。その結果、FUS を欠損した場合、シナプスにおけるグルタミン酸受容体 GluA1 遺伝子から合成される mRNA が特異的に不安定化され、シナプスを介した神経細胞間の情報伝達機能が低下することが示されました。さらに、FUS 部分欠損マウスが示す FTLD に類似した行動異常が、GluA1 遺伝子の導入により改善されることを明らかにしました。本研究は、FTLD が FUS の機能喪失によるシナプス機能異常をきっかけとして発症する可能性を示しており、今後、これらを指標とした疾患の早期診断や治療に応用されることが期待されます。また、本研究結果が、同じ FUS の異常を原因とする ALS の病態発症にも関わるのか、今後の研究が期待されます。

1. 背景

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は人格障害、反社会的行動を主要な臨床症状とし、特に欧米ではアルツハイマー病について多い認知症です。進行性の神経変性疾患で、これまでのところ根本的な治療法は確立されていません。

近年、FTLD の家族性発症例で複数の RNA 結合タンパク質がこれらの疾患の原因遺伝子として

同定されていることから、何らかの RNA 代謝の異常を原因として発症すると考えられています。しかしながら、疾患発症に関わる標的の RNA が何であるのか、また神経細胞のどのような異常が原因として疾患が発症するのかについては十分に解明されていませんでした。

2. 研究成果

本研究では、FTLD の原因・病態関連遺伝子の一つである FUS に注目して研究を行いました。また、FLTD が行動異常を主徴とすることから、精神疾患において異常が多くみられる神経細胞間の連絡部位であるシナプスに着目して解析を行いました。

まず、FUS を欠損させた培養神経細胞を用いてシナプス関連遺伝子から作られるタンパク質の量を解析したところ、GluA1 というシナプスに存在するグルタミン酸受容体が FUS 欠損で顕著に低下することが明らかになりました。さらに、FUS は GluA1 遺伝子から合成されるメッセンジャーRNA に特異的に結合し、安定化させることで、GluA1 タンパク質量を正常に維持する働きをもつことを明らかにしました。

これとは別に、動物個体における FUS 欠損の影響を調べるため、FUS を脳において部分的に欠損させたマウスを作製し、このマウスの行動機能を解析したところ、不安の障害、社会性行動の異常といった FTLD 患者と良く似た表現形を示すことを見出しました。また FUS 欠損マウスにおいても、培養神経細胞で見られたのと同様の GluA1 タンパク質の低下と、シナプスを介した情報伝達機能の低下が観察されました。

これらの結果をもとに、最後に FUS 部分欠損マウスにおける様々な異常が GluA1 遺伝子の導入によって改善されるか検証を行ったところ、シナプス機能異常や不安の障害などが回復し、FUS の欠失による脳機能障害が GluA1 遺伝子の導入により実際に改善されることが示されました。

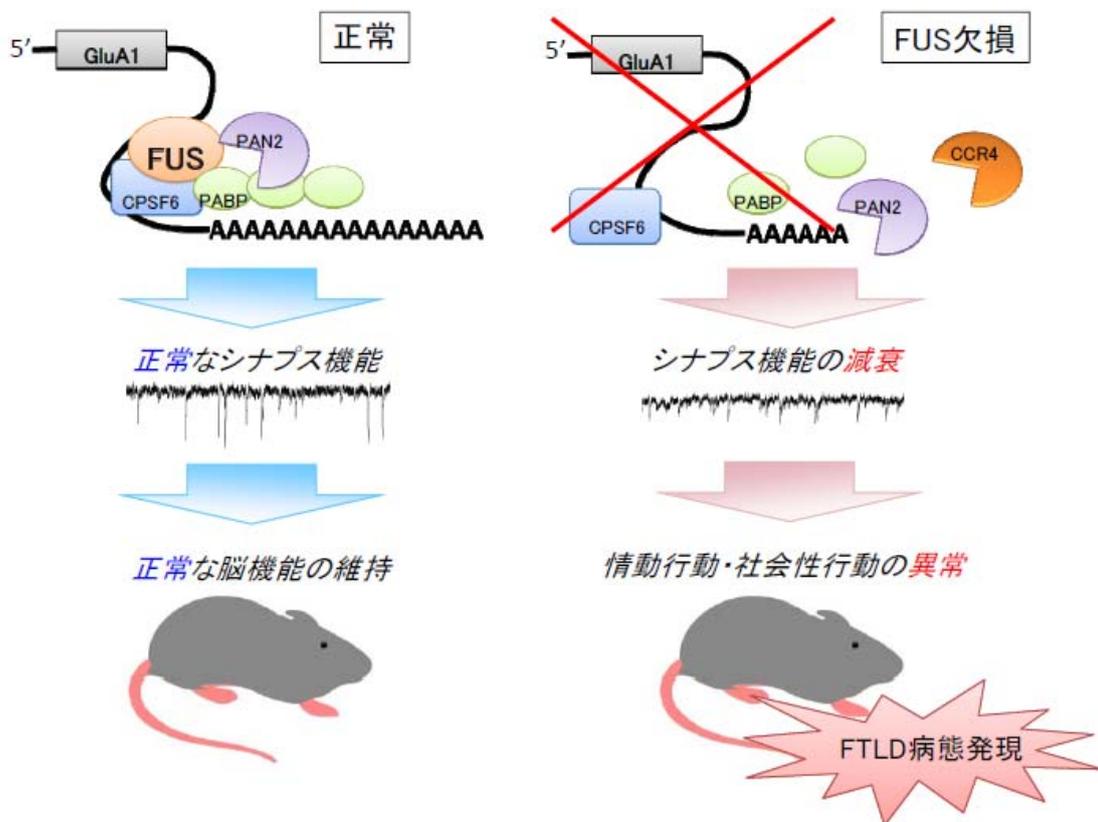
このように、本研究では脳における FUS の欠失が FTLD 様の行動異常を示すことが初めて明らかされ、また、その原因としてグルタミン酸受容体の低下によるシナプス機能異常が考えられることが明らかにされました。

3. 今後の展開

神経変性疾患の発症および進行の原因はこれまで十分に解明されていませんが、本研究ではこれらの疾患がシナプス機能の異常をきっかけとして発症する可能性が示唆されました。同じく FUS の変異を原因とする ALS では神経細胞と筋細胞の接続部分である神経筋接合部の異常が観察されており、今回、神経細胞同士の連絡部位であるシナプスで見られたのと同じような機構が存在するのか今後の解析が期待されます。また、今後こういったシナプス機能異常の実際の病態との関連をより詳細に調査することで神経変性疾患の早期診断のバイオマーカーの開発や実際の治療に役立てられることが期待されます。

4. 発表雑誌：

Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S, Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTLD/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nature Communications* 2015; 6: 7098 (2015 年 5 月 13 日発行).



English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2015/ftld_20150521en.pdf