



遺伝性脳小血管病を促す変異タンパク質蓄積の機構解明

～NOTCH3 CADASIL 変異型タンパク質は糖鎖修飾によって蓄積する～

千葉大学大学院薬学研究院の伊藤素行教授と鈴木翔大日本学術振興会特別研究員 PD(受入機関:千葉大学)、静岡県立大学大学院薬学研究院の竹内英之教授、名古屋大学糖鎖生命コア研究所の塚本庸平日本学術振興会特別研究員 PD(受入機関:名古屋大学)と岡島徹也教授らの研究チームは、遺伝性脳小血管病 CADASIL^{注1)}の原因として知られる NOTCH3^{注2)} 変異型タンパク質の蓄積に、糖鎖修飾酵素 Radical fringe (RFNG)^{注3)} が寄与することを世界に先駆けて発見しました。この結果によって、糖鎖修飾^{注4)} を介した新たな病態機構の解明が進み、CADASIL の有効な治療法の確立につながることを期待されます。

本研究成果は 2024 年 9 月 18 日に国際学術誌 The Journal of Biological Chemistry で公開されました。

■研究の背景：

認知症の病態進行には老化などの環境要因に加え、遺伝的な要因も影響します。国内で、遺伝性の脳卒中によって引き起こされる認知症の半分以上は、CADASIL です。患者数が人口 10 万人あたり数名の希少難病として知られていましたが、最近の研究では、アジア圏でおよそ 100 人に 1 人が CADASIL もしくはその予備軍と推定されています。CADASIL は無症状期間を経た後、老化が遺伝要因と組み合わせることで発症します。しかし、病態の仕組みはまだ完全には解明されておらず、根本的な治療法も存在しません。

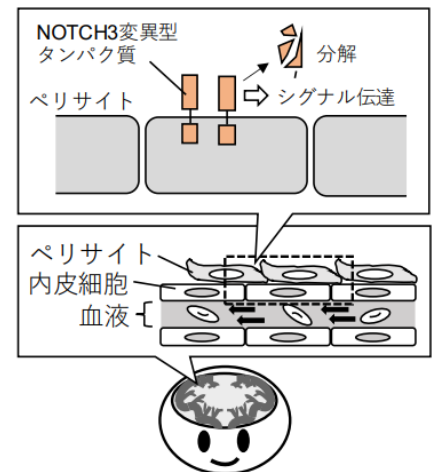
CADASIL で障害されるのは、脳の小さな血管です。小さな血管は「ペリサイト^{注5)}」と呼ばれる細胞によって血流が調節されています(図1)。ペリサイトの生存を促す主なタンパク質は、NOTCH3 タンパク質ですが、このタンパク質を作る遺伝子に変異が生じて、「NOTCH3 CADASIL 変異型タンパク質」が作られることがあります。これはペリサイトが生存し続け、血流が適切に調節されるためのシグナルである「Notch シグナル^{注6)}」を弱めるだけでなく、血管の周囲に異常に蓄積することで毒性が発揮され、老化と結びつくことで CADASIL を発症すると考えられています。しかし、NOTCH3 CADASIL 変異型タンパク質が老化と結びつくことで、どのようにして機能が低下し、タンパク質の蓄積が増加するのか、その詳しい機構は不明でした。

NOTCH3 タンパク質は遺伝子に含まれる情報だけでなく、化学修飾の 1 つである糖鎖修飾を通じて、そのシグナル活性やタンパク質の量が制御されています。研究チームは、老化によって NOTCH3 CADASIL 変異型タンパク質の糖鎖修飾が増えることで、Notch シグナルの低下と NOTCH3 タンパク質の蓄積が起こると予想しました。そこで、CADASIL で見られる NOTCH3 遺伝子上に起こる変異の 1 つである C185R、R141C 変異^{注7)}に着目して、糖鎖修飾の影響を検証しました。

■研究の成果：

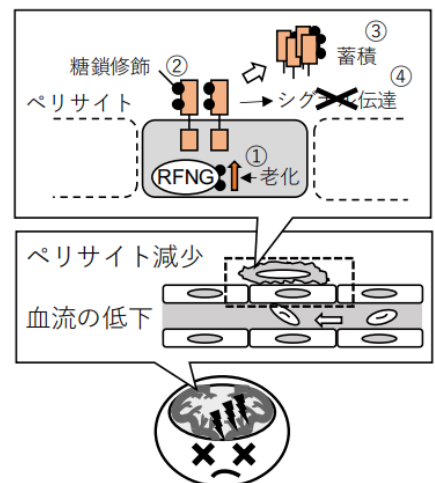
実験の結果、以下のようなメカニズムが明らかになりました(図2)。

- ① ペリサイトの老化によって RFNG の発現が上昇する
- ② RFNG は糖鎖修飾を促進する
- ③ NOTCH3 R141C と C185R 変異型は正常なものに比べて、RFNG によって蓄積しやすい



無症状

図1：正常時のペリサイトの働き



CADASIL
(脳梗塞, 認知症)

図2：ペリサイトの老化による、糖鎖修飾を介した新たな病態機構モデル

④ シグナル活性が RFNG によって著しく減弱する

これらの結果から、RFNG が老化によって増えることで糖鎖修飾が促進し、NOTCH3 CADASIL 変異型タンパク質である C185R と R141C 変異型がシグナル活性を弱め、さらに蓄積することで、その結果として血流が低下して脳梗塞や認知症を引き起こすという、糖鎖修飾を介した新たな CADASIL 病態の機構が考えられました。

■今後の展望

CADASIL の原因となる NOTCH3 遺伝子変異は、R141C や C185R 以外にも多くの種類が報告されています。今後、他の変異型のタンパク蓄積に対しても RFNG が関与するのかを調べる必要があります。また、動物モデルなどを用いて、RFNG が脳梗塞や認知症といった病態形成を促すのか検討する必要があります。CADASIL の根本的な治療法は未だ確立されておきませんが、本研究を発端として、NOTCH3 の糖鎖修飾を介した病態の解明や有効な治療法の確立が進むことが期待されます。

■用語解説

注 1)CADASIL: 指定難病「皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症」の英語略称。脳の小さい血管が障害されることで脳卒中(脳梗塞と脳出血)を繰り返して、認知症を発症する。

注 2)NOTCH3: 細胞膜に存在する受容体タンパク質 Notch の一種。細胞外および細胞内領域によって構成される。血管ではペリサイトによく発現して、細胞の増殖や生存を促す役割を果たす。

注 3)Radical Fringe (RFNG) : Notch 受容体に結合した糖鎖を伸長するタンパク質で、細胞間のコミュニケーションを調節する。このプロセスは、細胞の成長や分化に重要とされている。

注 4)糖鎖修飾: グルコースなどの糖が結合して鎖状になった糖鎖がタンパク質に付加されること。糖鎖修飾はタンパク質の安定化や細胞間認識、タンパク質輸送などに関与し、細胞の機能調節に重要で、異常があると病気の原因にもなる。

注 5)ペリサイト: 脳の小さい血管の周囲に多く存在する細胞。血管の内側に存在する血管内皮細胞と相互作用して脳血管の収縮や透過性の維持を担う。

注 6)Notch シグナル: Notch 受容体の細胞外領域が、別の隣接した細胞に発現する特定のタンパク質と結合することで活性化する情報伝達経路。シグナル活性化の過程では、Notch の細胞内領域が切断され、細胞の分化や増殖を制御する一方で、Notch の細胞外領域は分解される。

注 7)C185R、R141C 変異: CADASIL で見られる NOTCH3 遺伝子上に起こる変異の 1 つ。C185R と R141C はそれぞれ、NOTCH3 アミノ酸配列の 185 番目のシステイン(C)をアルギニン(R)に、141 番目のアルギニン(R)をシステイン(C)に変化させる。

■研究プロジェクトについて

本研究は以下の研究助成金を受けて実施されました。

- ・日本学術振興会 (JSPS): 基盤研究(B) (JP21H0261), 特別研究員奨励費 (JP22KJ0484)
- ・革新医療創生 CHIBA 卓越大学院プログラム: 特別研究費 (2020~2023 年度)

■論文情報

論文タイトル : The N-acetylglucosaminyltransferase Radical Fringe contributes to defects in JAG1-dependent turnover and signaling of NOTCH3 CADASIL mutants

著者 : Shodai Suzuki, Taiki Mashiko, Yohei Tsukamoto, Miyu Oya, Yuki Kotani, Saki Okawara, Takemi Matsumoto, Yuki Mizue, Hideyuki Takeuchi, Tetsuya Okajima, Motoyuki Itoh

雑誌名 : The Journal of Biological Chemistry

DOI : [10.1016/j.jbc.2024.107787](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107787)