

2016  
Nov  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

## 神経変性疾患の細胞質封入体での Drb1 タンパク質の役割を解明

益子貴史氏（神経内科学）と生化学講座機能生化学部門の坂下英司講師、遠藤仁司教授らは、神経変性疾患での細胞質封入体形成における RNA 結合タンパク質 Drb1 の役割を明らかにし、その研究成果が *Journal of Biological Chemistry* (291: 14996-15007, 2016) 誌に掲載されましたので、益子氏、遠藤教授らにその研究の意義と経緯を伺いました。

### Q1. 細胞質封入体とは？

難病の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動神経細胞が変性し全身の筋肉に筋力低下を引き起こす進行性の神経変性疾患です。発症原因は未だ不明ですが、神経細胞の細胞質内に“細胞質封入体”と呼ばれる異常なタンパク質構造体の蓄積が ALS などの神経変性疾患の病理学的特徴として見られます。この細胞質封入体には、TDP-43 に代表される RNA 代謝に関わる RNA 結合タンパク質が局在します。通常は核に局在する TDP-43 が、細胞質で不溶性の封入体を形成し TDP-43 の正常な機能の喪失、あるいは新たな毒性獲得によって神経細胞死を生じると考えられています。しかしその細胞質封入体形成およびその細胞死のメカニズムには依然多くの不明な点が残されています。

### Q2. RNA 結合タンパク質 Drb1 とは？

Developmentally-regulated RNA-binding protein 1 (Drb1, RBM45) は元々、胎生期ラットの脳組織で高く発現し、複数の RNA 認識モチーフを有する RNA 結合タンパク質として本学機能生化学部門で単離されました。ラット Drb1 の mRNA は発達と共に減弱していくことから、中枢神経の発生や分化に重要な役割を果たすタンパク質と考えられています。最近の報告で ALS 患者の脳および脊髄病理組織において、TDP-43 細胞質封入体の多くで Drb1 が共局在することが示されました。しかし、ALS 発症における Drb1 の役割や Drb1 が TDP-43 と共局在する仕組みについては不明でした。

### Q3. 今回の研究成果は何ですか？

Drb1 の変異体が細胞質封入体を形成させることを初めて見出しました。先ず Drb1 が TDP-43 と同様に、通常は主に核に局在し核-細胞質間をシャトルするタンパク質であることを明らかにしました。核-細胞質間シャトル機能は ALS 関連細胞質封入体構成タンパク質に共通する機能です。Drb1 の機能ドメインを詳細に解析した結果、核移行シグナル (NLS) と核外移行シグナル (NES) を同定し、各々の点変異体を作製しました。Drb1 のシャトル機能を障害した NLS と NES の二重変異体は細胞質に局在しましたが、驚いたことに細胞質封入体を形成したのです。しかも正常型 TDP-43 は、この Drb1 を主体とする細胞質封入体にリクルートされました。一方、TDP-43 変異体により形成された細胞質封入体には、タンパク質同士の直接結合を介して正常型の Drb1 がリクルートされることも示しました。以上から、Drb1 の核-細胞質シャトル機能が障害されると細胞質封入体が形成されること、そして細胞質封入体には TDP-43 と Drb1 のお互いがリクルートされることが分かりました。さらに、Drb1 変異体による細胞質封入体の形成により、細胞障害の指標であるミトコンドリア膜電位の低下が生じることを明らかにしました。

#### Q4. 今回の成果の意義と今後期待されることは？

これまでに知られていた TDP-43 の変異を起因とする細胞質封入体形成機構に加えて、Drb1 の細胞内局在機構の破綻によっても、TDP-43 を含有する細胞質封入体が形成されることを見出しました。また、今回示した Drb1 に由来する細胞質凝集体の形成は細胞のミトコンドリア膜電位の低下を誘導しました。ミトコンドリア膜電位の低下は細胞死の前段階と考えられることから、ALS の細胞質封入体に Drb1 が存在するときミトコンドリア機能障害を介した細胞毒性によって神経細胞死が誘導される可能性が考えられます。今後、ALS 患者組織での Drb1 に関わる変異や細胞内局在に関わる因子を調べることで、神経変性疾患における新たな診断法や治療法の開発に繋がることが期待できます。

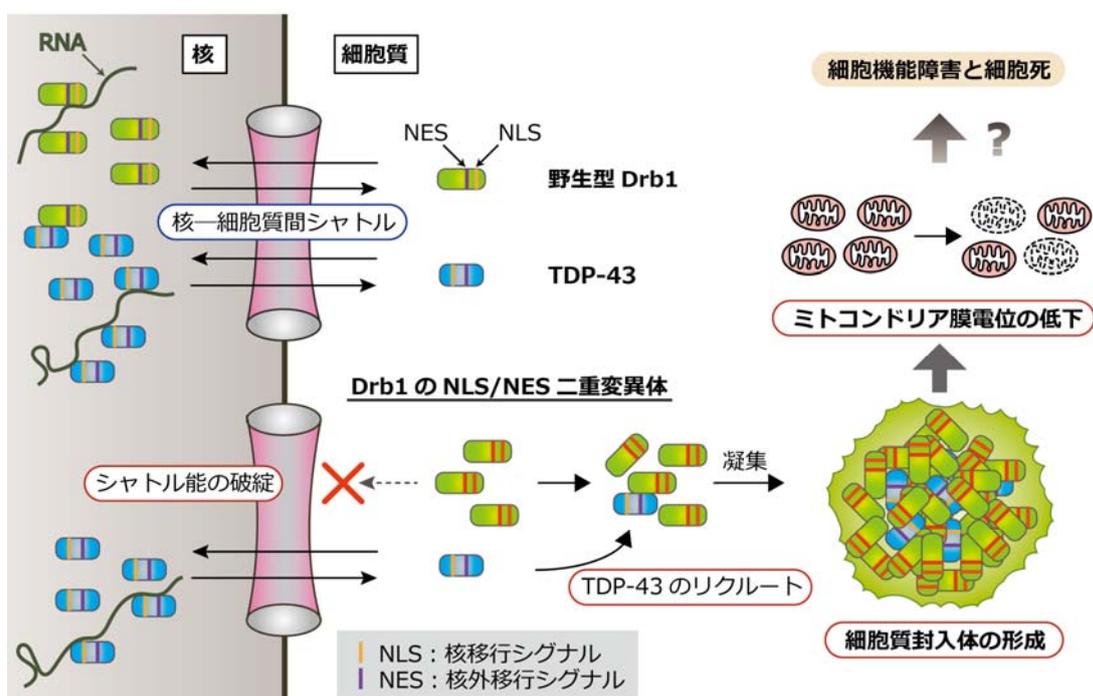


図: Drb1 の NLS/NES への二重変異の導入による核-細胞質間シャトルの破綻は細胞質封入体形成を誘導しミトコンドリア膜電位を低下させる。