

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 脳に鉄が貯まる神経変性疾患で知的・運動障害を生じるオートファジー病 SENDA /BPAN の病態解明と新規治療開発

自治医科大学小児科学講座の月田貴和子客員研究員、村松一洋准教授らは、脳内鉄沈着を伴う神経変性疾患である SENDA/BPAN の分子病態を明らかにし、アデノ随半ウイルス (AAV) ベクターによる遺伝子導入で病態を改善させることを示しました。この研究成果は Brain Communications に掲載され、NHK のニュースなどでも報道されました。

論文名: *WDR45* variants cause ferrous iron loss due to impaired ferritinophagy associated with NCOA4 and WIPI4 reduction

著者名: Kiwako Tsukida, Shin-ichi Muramatsu, Hitoshi Osaka, Takanori Yamagata and Kazuhiro Muramatsu

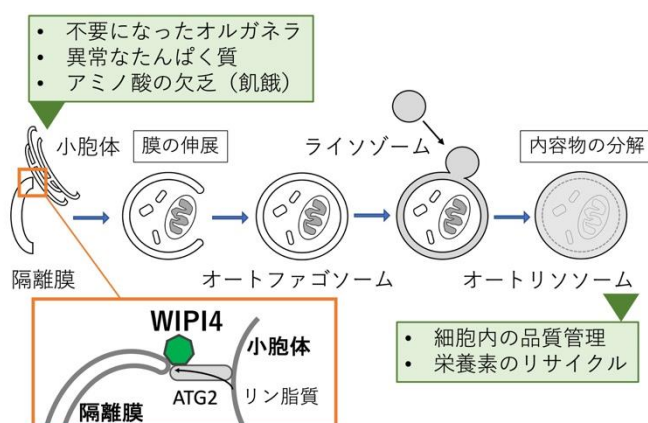
掲載誌: Brain Communications, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac304>

### Q1. SENDA/BPAN とはどのような疾患ですか？

SENDA/BPAN (static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood/ $\beta$ -propeller protein associated neurodegeneration)は、小児期から知的発達が停滞し、成人期になるとパーキンソン様症状など運動障害を呈し、数年で臥床状態となる遺伝性神経変性疾患です。脳内に鉄が蓄積する神経変性症 (NBIA) の一つで、大脳基底核を中心に大脳に鉄が貯まることが特徴です。原因遺伝子の *WDR45* はオートファジーに重要な分子 WIPI4 をコードしています。オートファジーには多くの分子が関与していますが、*WDR45* 以外のオートファジー関連遺伝子の変異では、鉄代謝の異常が起こることは報告されていません。*WDR45* が鉄代謝にどのように関与しているかは全く不明で、SENDA/BPAN に対する治療法もないため、*WDR45* と鉄代謝の関係を解明し、治療法の開発につなげることは重要な課題でした。

### Q2. オートファジーと何ですか？

オートファジーとは、細胞内の不要なタンパクや古くなったオルガネラなどを、ライソゾーム酵素で分解する機構です。2016 年には、オートファジーの仕組みを解明したことで大隈良典氏がノーベル生理学賞を受賞しました。細胞が飢餓状態におかれたり、異常なタンパクが蓄積したりすると、小胞体の近傍で隔離膜という脂質膜が形成され、膜が進展して分解対象物を包み、オートファゴソームを形成します。そして、オートファゴソームにライソゾームが融合することで内容物を分解します。*WDR45* がコードする WIPI4 は、隔離膜の形成に関与するとされています。



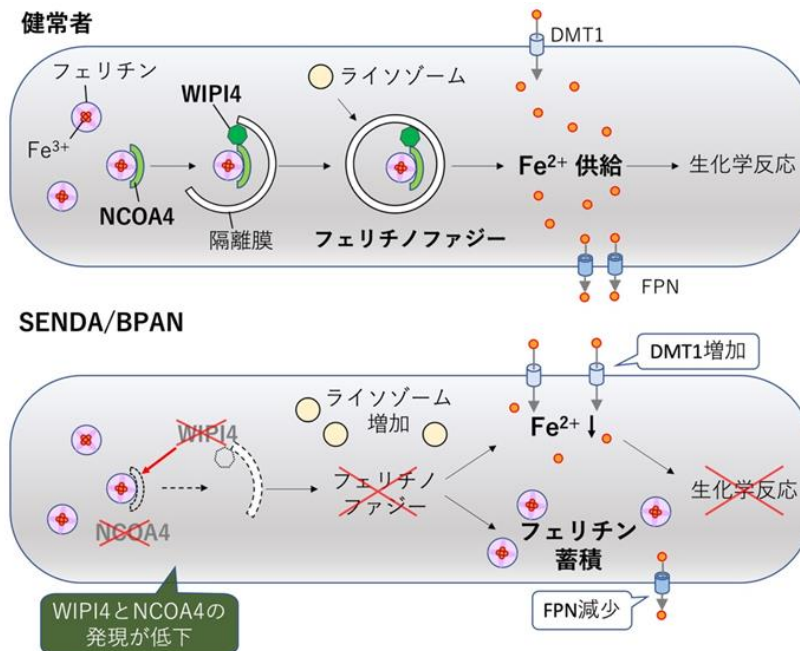
### Q3. 正常の鉄代謝はどうなっているのですか？

鉄は二価鉄 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) と三価鉄 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) の2種類で体内に存在し、このうち  $\text{Fe}^{2+}$  は様々な生化学反応に利用されます。しかし、過剰な  $\text{Fe}^{2+}$  は活性酸素種を生じて細胞を傷害します。そのため、細胞内の鉄は厳格に管理されています。トランスフェリン受容体と divalent metal transporter 1 (二価金属トランスポーター1 : DMT1) は細胞内に鉄を取り込み、フェロポルチン (FPN) は細胞から鉄を排出します。また、過剰な  $\text{Fe}^{2+}$  は酸化されて無害な  $\text{Fe}^{3+}$  となりフェリチン内部に貯蔵されます。そして、細胞が鉄を必要とする時にはフェリチンを分解し、内部の  $\text{Fe}^{3+}$  を  $\text{Fe}^{2+}$  にして利用します。フェリチンを特異的に分解するオートファジー機構はフェリチノファジーと呼ばれます。NCOA4 はフェリチンに結合して、フェリチノファジーを誘導します。

### Q4. 今回の研究成果を教えてください。

患者細胞では、WIPI4 だけでなく NCOA4 の発現が低下し、フェリチンと  $\text{Fe}^{3+}$  が増加、 $\text{Fe}^{2+}$  が減少していました。これは、フェリチノファジーの障害により鉄が  $\text{Fe}^{3+}$  としてフェリチンに貯蔵された状態で細胞に蓄積し、 $\text{Fe}^{2+}$  として利用できない状態になっていると考えられます。鉄の流入に関わる分子の DMT1 は増加、FPN は減少し、細胞内の  $\text{Fe}^{2+}$  を補おうとする状態になっていました。また、オートファジー活性自体も、健常者の半分程度に低下していました。患者細胞に、AAV ベクターで *WDR45* 遺伝子を導入したところ、WIPI4 だけでなく NCOA4 やその他の鉄代謝関連分子の発現も健常者と同じ状態に回復しました。以上のことから、SENDA/BPAN では鉄が利用できない状態で蓄積し、細胞が鉄不足に陥ることで機能不全となり、脳神経系への障害が生じているといえます。

これまで、SENDA/BPAN は鉄の過剰が病態の中心と考えられてきました。本研究は従来の説とは反対に、細胞の貯蔵鉄 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) が過剰にも関わらず、フェリチンを分解できないために利用可能な鉄 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) が不足して細胞が傷害されることが病態の本質であることを明らかにしました。さらに、AAV ベクターによる遺伝子導入が治療の選択肢としてとても有用であることを示しました。



### Q5. 今後どのような展開が期待されますか？

本研究で、AAV ベクターによる *WDR45* 遺伝子導入の有効性が示されました。今後はマウスに対する遺伝子導入の効果を評価し、ヒトの治療へと進展させていきたいです。また、患者細胞でオートファジー活性が半減していたことから、オートファジーを活性化させるような薬剤を探索し、治療応用へと繋げていきたいです。

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会 自治医科大学地域医療オープン・ラボ