

平成 29 年 9 月 27 日

難治性認知症のシナプス機能異常に対する治療薬候補の発見

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）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）、神経内科学の横井 聡（よこい さとし）客員研究員（筆頭著者）、難治性神経疾患治療学の石垣 診祐（いしがき しんすけ）助教らの研究グループは、認知症の1つである前頭側頭葉変性症（FTLD）の病態関連タンパク質である RNA 結合タンパク質 FUS のシナプス機能解析から、治療薬候補となる SynGAP $\alpha 2$ というタンパク質を新たに発見しました。本研究成果は、米国科学雑誌「Cell Reports」（2017 年 9 月 26 日付け電子版）に掲載されました。

FTLD は、若年成人にも発症する認知症で、人格障害、反社会性行動などの行動異常が主体となる病気です。FTLD の患者さんの脳で変化する RNA 結合タンパク質（FUS、TDP-43 など）が、近年、同定されてきましたが、これらのタンパク質がどのように神経細胞に障害を及ぼし、病気につながるのかは明らかにされていませんでした。本研究では神経どうしの結合部位のシナプスの形態に焦点をあてました。神経どうしの結合が形成され正常に機能するには、シナプスの形態がマッシュルーム状に変化し、成熟することが必要ですが、本研究により、FUS が減少するとシナプス成熟が障害されることを見出し、その原因として、タンパク質の SynGAP $\alpha 2$ の量が低下していることを発見しました。FUS は SynGAP $\alpha 2$ の元となるメッセンジャーRNA の末端に結合して分解されるのを防ぎ、SynGAP $\alpha 2$ タンパク質が安定して作られることでシナプス成熟を制御していました。さらに本研究では、FUS を欠損させた新たなモデルマウスを開発し、そのモデルマウスでは SynGAP $\alpha 2$ の量の低下、シナプス成熟異常と共に、多動や不安欠如といった FTLD 患者さんの初期症状を模した行動異常が認められました。また、このマウスに遺伝子治療で SynGAP $\alpha 2$ タンパク質を補充すると、シナプス成熟異常や行動異常が改善されました。このことから、SynGAP $\alpha 2$ タンパク質が FTLD や、FUS の異常を共通の原因とする筋萎縮性側索硬化症（ALS）のシナプス異常に対する治療ターゲットとなる可能性が示されました。本研究の成果は特許申請もされており、今後、患者さんへの治療に応用されることが期待されます。

難治性認知症のシナプス機能異常に対する治療薬候補の発見

ポイント

- 前頭側頭葉変性症（FTLD）は若年成人にも発症する治療薬がない認知症ですが、その病態関連タンパク質である FUS が、シナプス成熟に関連する SynGAP α 2 タンパク質を制御していることがわかりました。
- FUS を欠損させた新たなモデルマウスを開発したところ、シナプス成熟異常や、患者さんの症状を模した行動異常が認められました。SynGAP α 2 タンパク質をモデルマウスに投与すると、シナプス成熟異常や行動異常が改善され、SynGAP α 2 タンパク質の減少が、FTLD 発症の重要な原因と考えられました。
- 本研究成果は FTLD の治療薬開発に役立つと考えられます。

1. 背景

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、若年成人にも発症する認知症であり、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く認められます。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 の患者脳のプロットから、RNA 結合タンパク質がこれらの疾患の原因として同定され、何らかの RNA 代謝の異常が発症の原因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で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 の原因の 1 つである FUS というタンパク質のシナプスの形態に焦点をあてました。神経同士の結合であるシナプスは、形態がマッシュルーム状に変化すると機能的に成熟しますが、FUS を欠損させた培養神経細胞では、シナプス成熟が減少することを見出しました。その原因を調べるために、シナプスタンパク質の網羅解析を行ったところ、SynGAP α 2 というタンパク質の量が低下していることを初めて発見しました。FUS は、複数の安定化タンパク質と共に SynGAP α 2 の元となるメッセンジャー RNA の末端に結合して分解を防ぐことで、SynGAP α 2 を安定して作り出し、シナプス成熟を制御していました。

さらに、本研究では、FUS を脳において、部分的に欠損させた新たなモデルマウスを開発しました。このマウスの脳を解析すると、培養神経細胞で認められたのと同様に、SynGAP α 2 の低下およびシナプス成熟異常が再現され、さらに、行動機能を解析したところ、多動や不安欠如といった異常行動を認める一方で、アルツハイマー型認知症に特徴的な記憶障害は認めませんでした。この症状は、FTLD 患者さんに見られる初期症状によく似た特徴となっていました。

このマウスに遺伝子治療で SynGAP α 2 を補充すると、シナプス成熟異常や行動異常が改善されました。この結果から、SynGAP α 2 が FUS の欠損した脳におけるシナプス異常や行動異常を治療できる治療薬候補になると考えられました。

3. 今後の展開

現在、FTLD を含めた多くの神経変性疾患では、根本的な治療薬が存在しません。本研究では、SynGAP α 2 のようなシナプス機能異常に関連した原因を探求することが、治療薬ターゲットを見出すのに有用であることが示されました。このような手法が、今後の神経変性疾患の病態の解明や治療薬開発につながることを期待されます。

また、今回の研究で扱った FUS は、筋萎縮性側索硬化症においても共通の原因となっており、今回の研究内容がこれらの疾患にも応用できる可能性があります。

今回の研究成果は特許申請もされています。SynGAP α 2 の補充が実際に有効である患者さんを見出し、補充の具体的な方法を検討することで、新たに治療可能となる患者さんへ貢献することが期待されます。

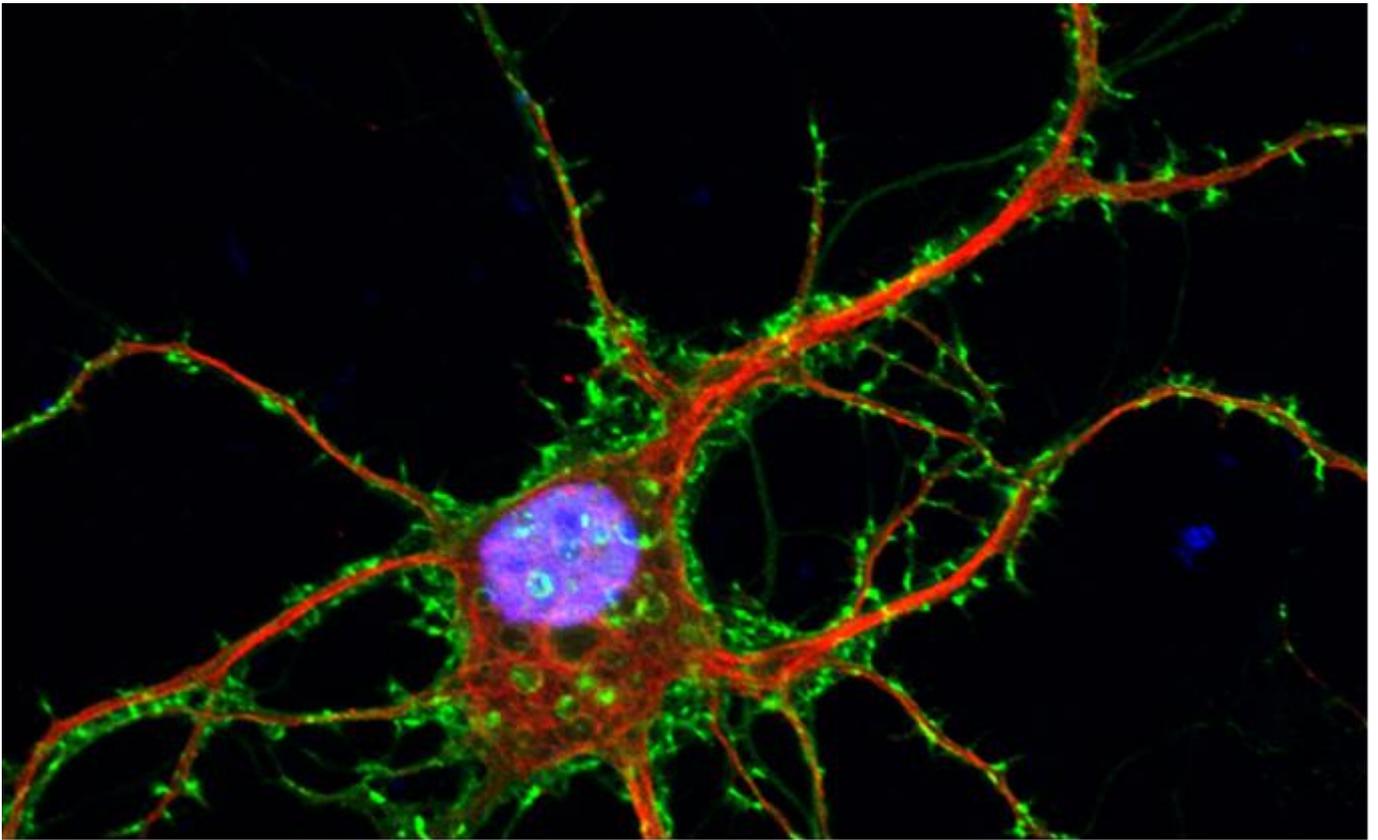


図1：マウス神経培養細胞の免疫染色。青が核、赤が神経突起、緑がシナプス（後シナプス/スパイン）を示しています。本研究では緑で染色されたシナプスの形態を解析しました。

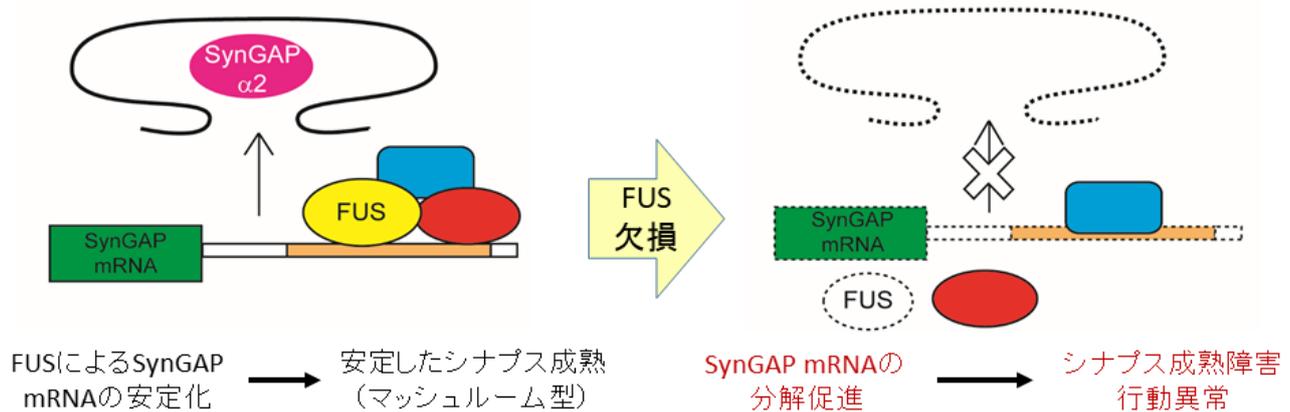


図 2 : 本研究で明らかになった内容の模式図

4. 用語説明

- ※ 1 FTLD (前頭側頭葉変性症) : 若年成人にも発症する認知症の一つで、人格変化や行動障害、言語障害を主な特徴とする。
- ※ 2 FUS (fused in sarcoma) : FTLD や筋萎縮性側索硬化症の患者剖検脳で異常に分布しているタンパク質で、病気の原因と考えられている。RNA に結合することで RNA の代謝を担っていると考えられている。
- ※ 3 RNA (リボ核酸) : DNA を鋳型に作られる核酸で、タンパク質の合成、アミノ酸の運搬、RNA 同士の分解など、多様な機能を有している。
- ※ 4 メッセンジャーRNA : タンパク質の元となるアミノ酸の配列の情報を持った鋳型となる RNA。これをもとにアミノ酸配列が決定し、タンパク質が合成される。

5. 発表雑誌

Satoshi Yokoi¹, Tsuyoshi Udagawa, Yusuke Fujioka, Daiyu Honda, Haruo Okado, Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Shinsuke Ishigaki, Gen Sobue

"3'UTR length-dependent control of SynGAP isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like proteins promotes dendritic spine maturation and cognitive function "

Cell Reports (米国東部時間 2017 年 9 月 26 日付けの電子版に掲載)

DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.100>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cell_R_20170927en.pdf