

熱ショック因子 1 (HSF-1) は球脊髄性筋萎縮症の 病変分布決定に影響を与える。

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の研究グループ(祖父江元教授、勝野雅央准教授、近藤直英研究員ら)は、山口大学生化学の研究グループと共同で、熱ショック因子 1(HSF-1)が神経変性疾患の病変分布決定に影響していることを見いだしました。神経変性疾患では、病気の原因となる異常遺伝子は全身の組織に発現しているにもかかわらず特定の神経細胞だけが病気になるという特徴があります。しかしこれまで、この病変部位選択性の分子メカニズムは不明でした。研究グループは今回、神経変性疾患のひとつである球脊髄性筋萎縮症の病変部位選択性のメカニズムの一端を明らかにしました。球脊髄性筋萎縮症は全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさを主な症状とする進行性の神経変性疾患で、ポリグルタミンという異常な部分をもった異常アンドロゲン受容体タンパク質が複数結合し、神経細胞の中に蓄積することで細胞変性および細胞死を引き起こすことが知られています。今回、この病気のモデルマウスを解析することにより、HSF-1 がこの病気の病変分布決定に深く関与している事を見だし、この物質を人工的に減らすと通常であれば病気にならない細胞にも異常アンドロゲン受容体タンパク質が蓄積し、逆に HSF-1 を増加させると神経細胞への異常アンドロゲン受容体タンパク質の蓄積が抑えられることを明らかにしました。

今後、他の神経疾患でのさらなる研究と、将来的な臨床応用が期待されます。本研究成果は、平成 25 年 1 月 29 日 (英国時間) に英国科学誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。

熱ショック因子 1 はポリグルタミンによる神経変性の 病変分布に影響を与える

ポイント

- 球脊髄性筋萎縮症モデルマウスで熱ショック因子 1 を欠損させると病変分布が拡大した。
- レンチウイルスを用いて熱ショック因子 1 を脳局所に投与すると周辺で治療効果を示した。
- 今まで謎であった神経変性疾患の病変分布を規定するメカニズムの一端が明らかとなり、神経疾患治療開発のための重要な知見となることが期待される。

要旨

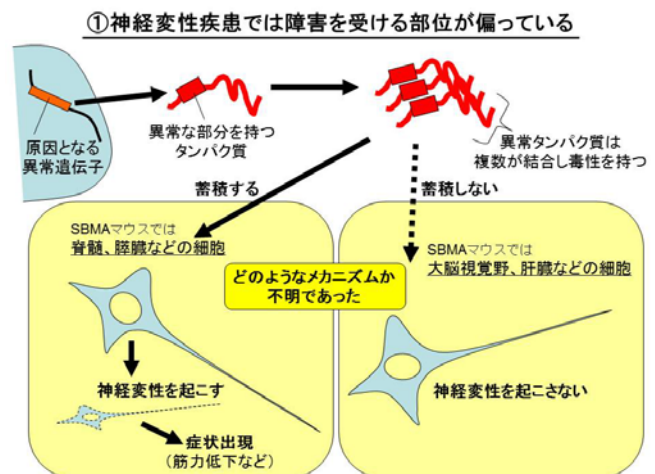
神経変性疾患(アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など)では病気の原因となる異常な遺伝子は全身の広範に発現しているにもかかわらず、この遺伝子からつくられる異常蛋白質は特定の部位に偏って蓄積し、その場所で神経細胞が変性し、認知の障害、筋萎縮などを来すことが知られています。しかし、なぜこのように病変分布が偏るのは不明でした。

研究チームは、変性から神経を守るはたらきがあることが知られている熱ショック蛋白質(HSP)の生成を促進する熱ショック因子 1(HSF-1)と呼ばれる転写因子に着目し、神経変性疾患の一つである球脊髄性筋萎縮症(SBMA)のモデルマウスを用いて HSF-1 を欠損させた場合と局所に高発現させた場合の解析を行いました。その結果、SBMA では脳、脊髄や多くの臓器で HSF-1 が病変の分布に影響していることが明らかとなり、これまで謎に包まれていた神経変性疾患で病変分布が偏る現象(病変部位の選択性)のメカニズムの一端が明らかとなりました。

1. 背景

神経変性疾患(アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など)では病気の原因となる異常な遺伝子は全身の広範に発現しているにもかかわらず、この遺伝子からつくられる異常蛋白質は病気ごとに、ある特定の部位に偏って蓄積し、その場所で神経細胞が変性し、認知の障害や筋萎縮、筋力低下などを来すことが知られています。しかしなぜ、特定の場所に異常蛋白質の蓄積が偏るのはよくわかっていませんでした(図①)。

研究チームは神経変性疾患の病変部位の偏りのメカニズムを明らかにするために、神経変性疾患の一つである球脊髄性筋萎縮症(SBMA)を対象として研究を行いました。SBMA は、全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさを主な症状とする進行性の病気で、ポリグルタミンという異常な構造をもった異常なアンドロゲン受容体タンパク質が男性ホルモンと結合することによって、脊髄の運動神経細胞や睪臓、陰囊の皮膚などに偏って蓄積することが知られています。

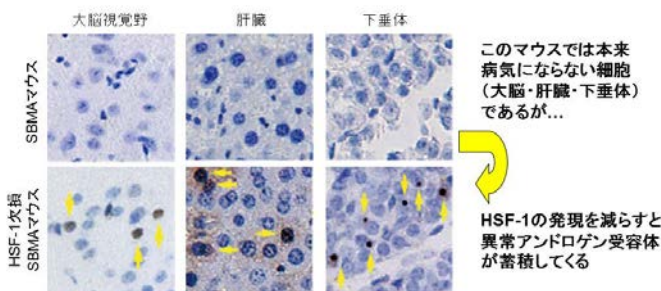


2. 研究成果

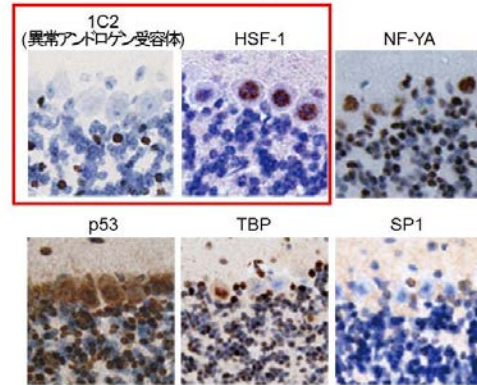
変性から神経を守るはたらきがあることが知られている熱ショック蛋白(HSP)の生成を促進するいくつかの転写因子に着目し、SBMA モデルマウスの脳、脊髄および様々な臓器での異常蛋白とこれらの転写因子の分布の関係を検討しました。その結果、熱ショック因子1(HSF-1)と呼ばれる転写因子の分布が異常蛋白の蓄積と裏腹の関係にある、すなわちHSF-1が多く発現している部位では異常蛋白の蓄積が少なく、HSF-1の発現が少ない部位では異常蛋白が多数蓄積していることが分

かりました(図②)。この傾向はSBMAマウスのみならずSBMA患者の病理標本でも同様でした。次にHSF-1の発現量を減らすことで異常蛋白の蓄積の分布が変化するかどうかを調べるために、HSF-1遺伝子を一部欠損したマウスとSBMAマウスを交配し、HSF-1を一部欠損したSBMAマウス(*AR-97Q HSF-1^{+/-}*)を作成し解析を行ったところ、このマウスではSBMAマウスでは通常は異常タンパク質が蓄積しない大脳視覚野や肝臓、下垂体に異常タンパク質の蓄積を認め(図③)、そのほかの脳や脊髄の部位でも異常蛋白の蓄積頻度が増加しました。また、単に異常蛋白の蓄積が増えただけでなくHSF-1を一部欠損したSBMAマウスでは、神経細胞の変性や肝細胞萎縮、肝機能障害などを認め、筋力低下の進行や生存率の悪化も来すことが確認されました。加えて、HSF-1を欠損させたことによる臓器ごとのHSPの発現への影響を検討したところ、脊髄や肝臓ではHSF-1の低下に伴いHSPの発現

③HSF-1を欠損させると異常タンパク質が蓄積する



②HSF-1の分布は異常タンパク質(1C2)の分布と裏腹の関係にある



※SBMAマウスの小脳組織

熱ショック蛋白(HSP)を誘導する因子のうち、HSF-1の発現が少ない細胞では異常アンドロゲン受容体が蓄積しやすく、HSF-1の発現が多い細胞には蓄積しにくい

が抑制されていることが確認されました。さらに、HSF-1を局所的に増加させることで異常蛋白の蓄積を抑えられるか否かを調べるために、レンチウイルスベクターを用いてヒトHSF-1をSBMAマウスの脳局所へ投与し、異常蛋白の蓄積や神経細胞の変化を検討しました。その結果、HSF-1を投与した部位の周辺では異常蛋白の蓄積が減少し、神経細胞の変性も抑えられていることが分かりました。以上の検討結果からHSF-1がSBMAの病変部位決定に影響を及ぼしていることが示唆されました。また例外的に骨格筋のように臓

器によってはHSF-1以外の転写因子がHSPの維持に重要であることも同時に分かりました。SBMAでは脳、脊髄やその他の多くの臓器でHSF-1の発現分布および発現量が病変部位決定に影響を与えていることが示され、神経変性疾患で病変分布が偏るメカニズムの一端が明らかとなりました。

3. 今後の展開

SBMA 以外の神経変性疾患においても病変分布の偏りがあるため、それらの病気でも同様の機序があるのかどうかを研究する必要があります。また臓器により HSP を誘導する主役が異なることも判明したため、臓器ごとに主役となる因子を制御し効果的な HSP の誘導を行うことで、将来的には HSP を利用した神経変性疾患の治療法を開発できる可能性があります。ただし臨床応用するためには課題もあり、さらなる研究の蓄積が必要と考えられます。なお、SBMA については現在男性ホルモンを抑える薬剤の臨床試験が進められています。

【論文名】

Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration.

※英国の科学雑誌『Nature Communications』電子版 2013 年 1 月 29 日号に掲載