

神経細胞死を抑制する新たな分子を発見

—脳卒中やアルツハイマー病への応用に期待—

金沢大学医薬保健研究域医学系 堀 修 教授，大学院医薬保健学総合研究科医学専攻 Nguyen Thi Dinh さん，京都大学大学院理学研究科 森 和俊 教授，徳島大学先端酵素学研究所 親泊 政一 教授らの研究グループは，脳の中でも海馬という場所で起こる神経細胞死を抑制する新たな分子を発見しました。

記憶の形成に重要な海馬は，脳卒中や早期のアルツハイマー病において障害を受けやすい場所としても知られています。その理由の一つとして考えられているのが興奮毒性です。これは，興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸が神経細胞の周囲で過剰になり，神経細胞内に多量のカルシウムイオンが流入することで，最終的に神経細胞死が引き起こされる，というものです。

本研究グループは，海馬の興奮毒性の過程で起こる小胞体ストレスに注目して研究を行ってきました。そして，小胞体ストレスに対する防御系である小胞体ストレス応答の一員ではあるものの，その働きがほとんど不明であった **ATF6 β** という分子が神経細胞内でカルレチキュリンというカルシウム結合タンパク質を増加させ，細胞内のカルシウム濃度を調節することで，小胞体ストレス，興奮毒性から細胞を保護していることを発見しました。

これらの知見は，脳卒中やアルツハイマー病，さらには老化に伴い起こる記憶障害の予防・治療法の開発につながることで期待されます。

本研究成果は，2021年6月22日に英国科学誌『*Scientific Reports*』に掲載されました。

【研究の背景】

海馬は、脳の中でも大脳辺縁系と呼ばれる部分に属し、特に記憶の形成に重要な役割を果たしています。一方でこの部位は、脳卒中や早期のアルツハイマー病において脳の他の部位よりも障害を受けやすく、神経細胞が脱落する部位としても知られています。その理由の一つとして考えられているのが**興奮毒性**です。これは、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が神経細胞の周囲で過剰となり、過大なカルシウムイオンの流入が生じることで様々なカルシウム依存性酵素の活性化が起こり、最終的に神経細胞死が引き起こされる、というものです。

本研究グループは、海馬の興奮毒性の過程で起こる**小胞体ストレス**に注目して、**興奮毒性**から神経細胞を守る研究を行ってきました。小胞体は細胞内のカルシウム貯蔵、タンパク質および脂質の合成を担う細胞内小器官ですが、細胞内のカルシウム量の変化、エネルギー不足、タンパク質合成過多、などは小胞体の障害、すなわち**小胞体ストレス**を引き起こし、そのまま続くと細胞が耐えきれない状態になります。しかし、実際は防御系である**小胞体ストレス応答**が働き、小胞体環境を改善しています。海馬においては、**小胞体ストレス応答**は概ね神経障害に対して保護的に働くと考えられていますが、中にはむしろ細胞死を誘導する分子も存在し、その詳細は不明でした。

【研究成果の概要】

哺乳類において、**小胞体ストレス応答**を担う分子 ATF6 には ATF6 α と ATF6 β の 2 種類が存在します。これまで、主に ATF6 α が小胞体ストレス下で働き、小胞体環境の改善、神経保護に役立っていると考えられてきましたが、ATF6 β の役割についてはほとんど知られていませんでした。本研究グループは、まず、ATF6 β の発現が海馬で高いことに注目し、野生型マウス及び ATF6 β ノックアウト(KO)マウスの海馬における遺伝子発現について比較しました。その結果、ATF6 β KO マウスにおいては**カルレティキュリン**という、小胞体に存在するカルシウム結合タンパク質のみが特異的に低下していることを見出しました。**カルレティキュリン**には細胞内のカルシウム量を調節する働きがあるため、野生型マウスと ATF6 β KO マウスの神経細胞におけるカルシウムの状態を比較しました。その結果、ATF6 β KO マウスの神経細胞においては野生型マウスの神経細胞に比べて、小胞体内のカルシウム量が低下し、逆に細胞質のカルシウム量が増加していることが分かりました(図1)。さらに、ATF6 β KO マウスの神経細胞では、小胞体ストレス下で起こる細胞死が野生型マウスの神経細胞に比べて増加していること、この時**カルレティキュリン**をあらかじめ増やしておくと、神経細胞死が軽減することを確認しました(図2)。

培養神経細胞での観察結果と同様に、マウス脳の海馬にグルタミン酸と類似作用を示す**カイニン酸**を注入した所、ATF6 β KO マウスでは野生型マウスに比べて重度の神経細胞死が確認され(図3)、これらの神経細胞死はカルシウム調節作用のある化合物を投与することで軽減しました。

以上のことから、**ATF6 β** はカルレティキュリンを介して海馬神経細胞内のカルシウム量を調節し、神経細胞死を防いでいると考えられました。

【今後の展開】

今後、脳内の **ATF6 β** およびカルレティキュリンの量や活性を増加させるような化合物、あるいはカルシウム調整作用のある化合物を探索することで、脳卒中やアルツハイマー病、さらには老化に伴い起こる記憶障害の予防・治療法の開発につながることを期待されます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、日本学術振興会科学研究費助成事業、金沢大学先魁プロジェクト 2018、金沢大学超然プロジェクトなどの支援を受けて実施されました。

図 1. ATF6 β —カルレティキュリン経路による神経細胞内カルシウム制御

野生型マウスの神経細胞ではカルレティキュリンの働きにより十分な量のカルシウムを小胞体内に蓄えることができます。一方、ATF6 β KO マウスの神経細胞ではカルレティキュリンの量が少なく、小胞体内のカルシウム量は減少し、逆に細胞質のカルシウム濃度が上昇します。このことにより神経細胞死が起こりやすくなります。

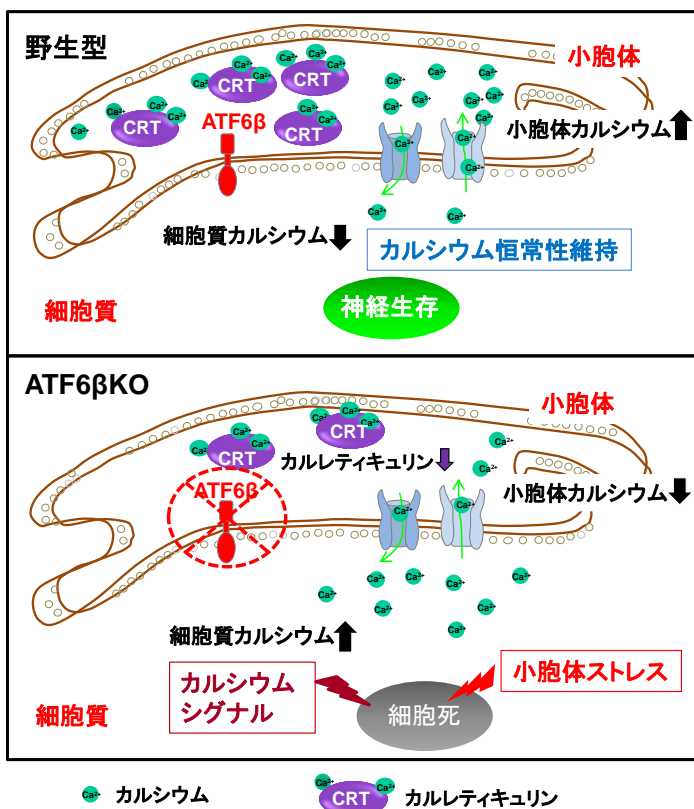


図 2. ATF6 β を欠損した神経細胞で増強する神経細胞死

野生型マウスの神経細胞に比べて ATF6 β KO マウスの神経細胞では小胞体ストレスにより誘導される細胞死が有意に増加します (赤色のシグナル)。この時、あらかじめカルレティキュリンを増やしておくことで神経細胞死が抑制されます。

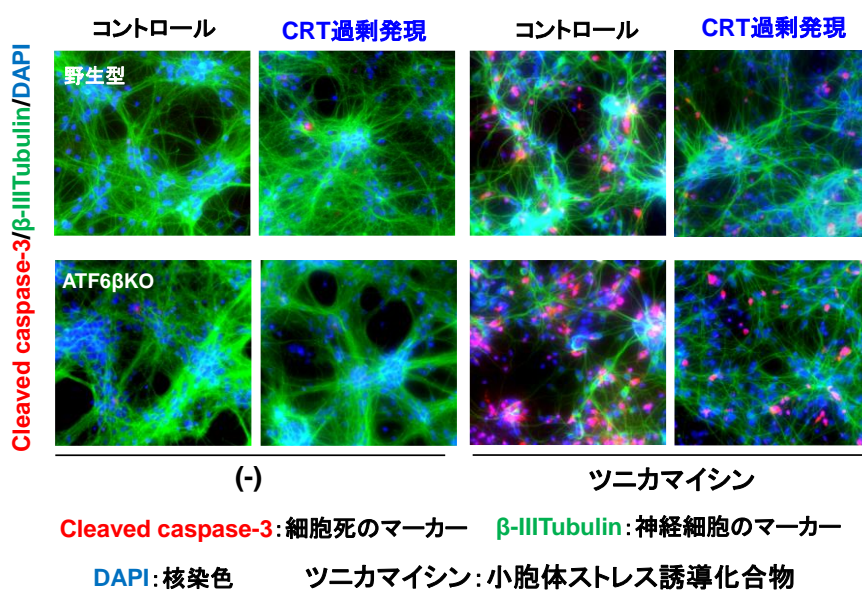
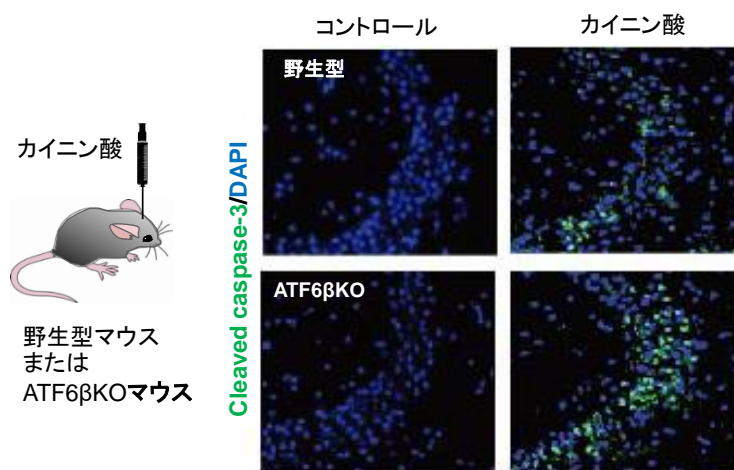


図 3. ATF6 β KO マウスの海馬で増強する神経細胞死

マウスの海馬にカイニン酸を投与すると興奮毒性による神経細胞死が観察されます。この時、野生型マウスに比べて ATF6 β KO マウスで神経細胞死が有意に増強することが明らかになりました (緑色のシグナル)。



【掲載論文】

雑誌名 : Scientific Reports

論文名 : The ATF6 β -calreticulin axis promotes neuronal survival under endoplasmic reticulum stress and excitotoxicity

(ATF6 β -calreticulin 経路は小胞体ストレスおよび興奮毒性から神経細胞を保護する)

著者名 :

Dinh Thi Nguyen¹, Thuong Manh Le^{1,7}, Tsuyoshi Hattori¹, Mika Takarada-Iemata¹, Hiroshi Ishii¹,

Jureepon Roboon¹, Takashi Tamatani¹, Takayuki Kannon², Kazuyoshi Hosomichi², Atsushi Tajima², Shusuke Taniuchi³, Masato Miyake³, Seiichi Oyadomari³, Takashi Tanaka⁴, Nobuo Kato⁵, Shunsuke Saito⁶, Kazutoshi Mori⁶ & Osamu Hori¹

(Dinh Thi Nguyen, Thuong Manh Le, 服部 剛志, 寶田 美佳, 石井 宏史, Jureepon Roboon, 玉谷 貴志, 観音 隆幸, 細道 一善, 田嶋 敦, 谷内 秀輔, 三宅 雅人, 親泊 政一, 田中 貴士, 加藤 伸郎, 齊藤 峻介, 森 和俊, 堀 修)

1. 金沢大学 医薬保健研究域医学系 神経解剖学
2. 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学
3. 徳島大学 先端酵素学研究所 生体機能学分野
4. 金沢医科大学 医学部 解剖学第Ⅱ
5. 金沢医科大学 医学部 生理学第Ⅰ
6. 京都大学 理学研究科 生物科学専攻 生物物理学教室
7. 現在の所属: Department of Human Anatomy, Hanoi Medical University, Vietnam.

掲載日時：2021年6月22日にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41598-021-92529-w