

てんかんや小頭症を伴う遺伝性重度発達障害の原因解明

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子遺伝学の小松雅明教授、石村亮輔客員研究者らは、原因不明のてんかんや小頭症を伴う重度発達障害がたんぱく質修飾活性化酵素 UBA5 をコードする遺伝子の変異によって引き起こされることを突き止めました。

研究成果は、ヘルシンキ大学の Anna-Elina Lehesjoki 教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科神経解剖学竹林浩秀教授らとの共同研究で得られたもので、2016年8月18日(米国時間)の The American Journal Human Genetics 誌 (IMPACT FACTOR 10.931) に掲載されました。

<<Biallelic variants in *UBA5* link dysfunctional UFM1 ubiquitin-like modifier pathway to severe infantile-onset encephalopathy>>

○研究成果のポイント

1. てんかんや小頭症を伴う重度発達障害患者を持つ欧州の複数の家系を特定した。
2. 遺伝子解析から、たんぱく質の修飾に関わる UBA5 酵素をコードする遺伝子に変異を同定した。
3. 患者由来の変異を持つ UBA5 たんぱく質はその酵素活性が減弱していた。
4. *UBA5* 関連遺伝子を神経細胞で欠失させたマウスは、神経細胞死を伴った小頭症を呈し、生後数日以内に死亡した。
5. 原因不明であった遺伝性重度発達障害の病態発症機構を解明した。

○研究の背景

たんぱく質は生合成された後、リン酸化、糖鎖付加、脂質付加、メチル化、アセチル化等により修飾され、これら修飾により機能や活性が調節されます。高等生物では遺伝子配列に基づき合成されたたんぱく質が、直接機能を発揮することは少なく、多くは様々な修飾を受けることで機能の多様性が発揮されます。

UBA5 はユビキチン様たんぱく質 UFM1 を活性化する酵素です。UFM1 は UBA5 酵素により活性化された後、UFC1 酵素に転移され、最終的に細胞内の標的たんぱく質を修飾し、たんぱく質の機能変換を担うと考えられています(参考図1)。

○ 研究の概要

原因不明であった遺伝性重度発達障害患者の遺伝子解析を行った結果、UBA5 たんぱく質をコードする遺伝子に変異があること、さらにその変異による UBA5 酵素活性の減弱が疾患発症の原因であることを突き止めました。

○ 研究の成果

今回、小松教授らは、原因不明のてんかんや小頭症を伴う重度発達障害患者を持つ欧州の 5 家系を特定し、遺伝子解析を行った結果、たんぱく質修飾分子 UFM1 を活性化する酵素 UBA5 をコードする遺伝子に変異(351 番目のアラニン残基がトレオニン残基に置換する変異とたんぱく質の欠失を伴う変異の複合ヘテロ接合体)があることを発見しました。患者由来の変異を持つ UBA5 たんぱく質はその酵素活性が減少し(参考図2)、結果的に UFM1 によるたんぱく質修飾も障害されました。さらに、中枢神経系特異的に *UFM1* 遺伝子を欠損させたマウスを作成・解析した結果、神経細胞死を伴った小頭症を呈し、生後数日以内に死亡することを見出しました(参考図3)。これらのことは、UFM1 たんぱく質修飾機構の異常が、遺伝性重度発達障害を引き起こすことを意味します。

○ 今後の研究について

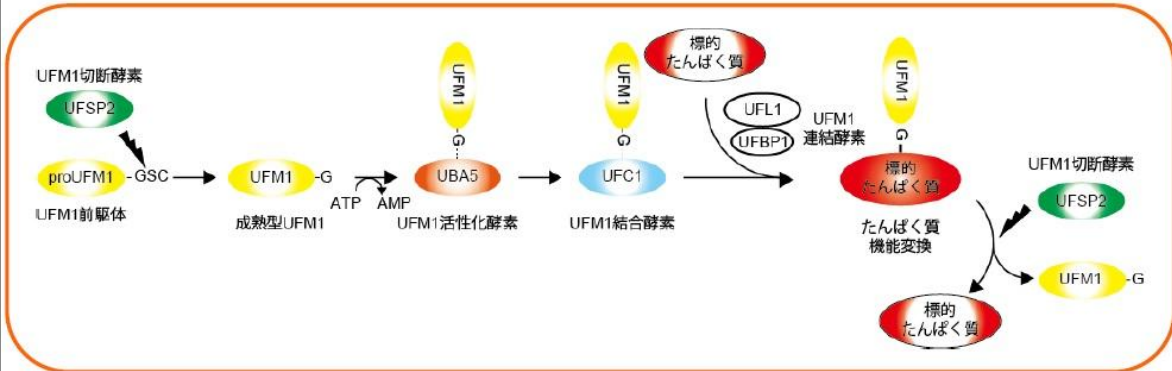
欧州人の 0.28%が今回特定した *UBA5* の遺伝子変異(351 番目のアラニン残基がトレオニン残基に置換する変異)キャリアーであり、多数の *UBA5* 変異を有する重度発達障害患者が存在することが予想されます。また、ごく最近、小児性小脳変性疾患患者を持つ中国の 1 家系からも *UBA5* の遺伝子変異が報告されました。今後、日本人の *UBA5* 遺伝子変異を持つ患者の検索を行うとともに、UBA5 酵素活性を増加させる薬剤のスクリーニングを行うことで臨床応用を目指しています。

○ 研究内容に関する問合せ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科 小松雅明 教授

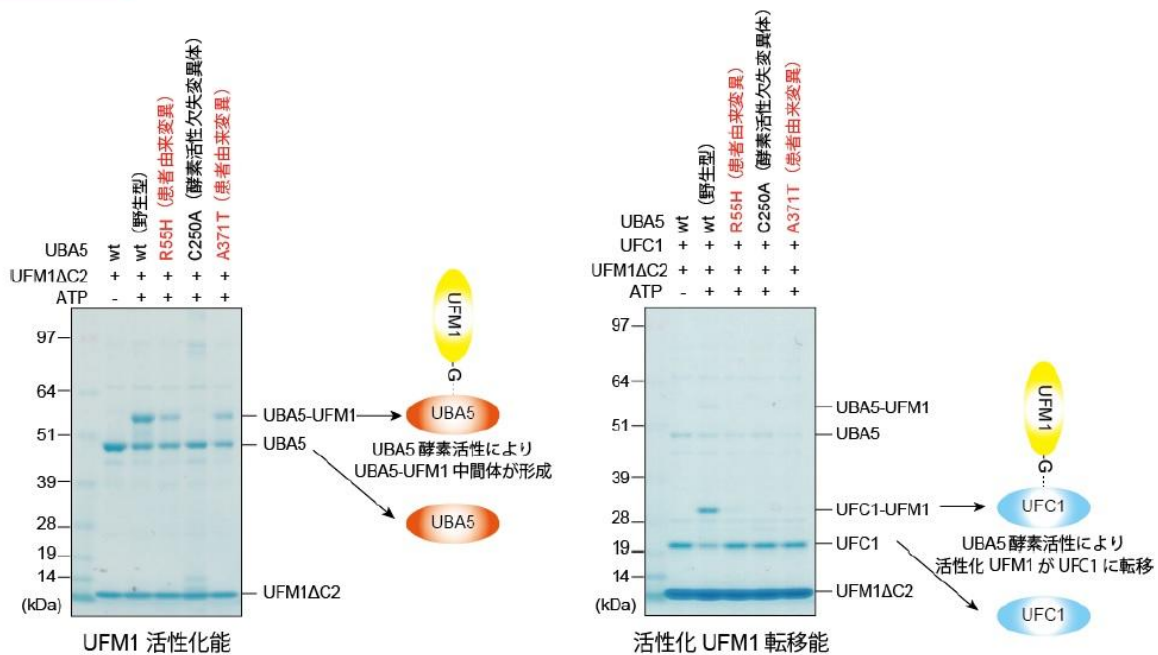
Tel: 025-227-2077 E-mail: komatsu-ms@med.niigata-u.ac.jp

参考図1



細胞内において、UFM1前駆体は、UFM1切断酵素UFSP2によってC末端を切断された成熟型UFM1となる。成熟型UFM1は活性化酵素UBA5によりATP依存的に活性化され、次いで結合酵素UFC1に転移され、最終的に連結酵素であるUFL1-UFBP1複合体を介して標的たんぱく質に共有結合される。UFM1によるたんぱく質の修飾は、標的たんぱく質の機能変換を担う。標的たんぱく質に共有結合したUFM1は、UFSP2により切り離すことができる。つまり、UFM1システムは可逆的な反応である。

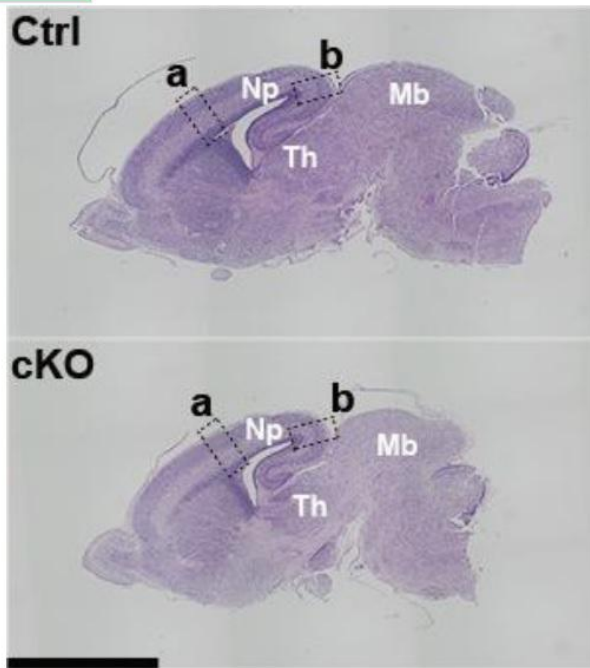
参考図2



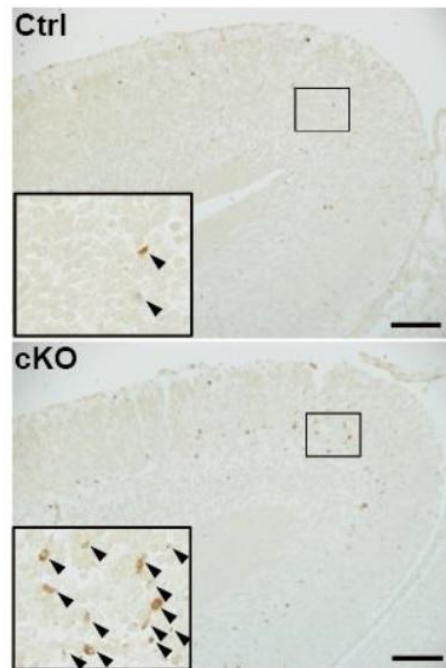
患者由来の変異を持つUBA5たんぱく質(R55H、A371T)はUFM1を活性化する能力(左図)も活性化したUFM1をUFC1へ転移する能力(右図)も減弱していた。



参考図3



野生型 (Ctrl) マウス脳切片および神経特異的 *UFM1* 欠損 (cKO) マウス脳切片のH&E染色像。cKOマウス脳は全体的に小さい。Np: 新皮質、Th: 視床、Mb: 中脳。スケールバー: 2mm。



細胞死のマーカである切断型カスパーゼ3免疫染色像。cKOマウス脳において多数の神経細胞死が確認された。スケールバー: 100µm。