

生命と化学

2020年度採択研究者

2021年度 年次報告書

森川 桃

筑波大学 医学医療系
国立大学法人筑波大学特別研究員

神経難病における酸化ストレスの細胞間伝播機構の解明

§ 1. 研究成果の概要

細胞集団の包括的な活性調節には NO のような化学物質の拡散が関わっていると考えられているが、その詳細は特に神経細胞集団においてまだ明らかになっていない。神経変性疾患においては多数の神経細胞がほぼ時を同じくして死滅し病態の急速な増悪をもたらされることが多く、このような多数の神経細胞が同時に死滅していく機構には細胞死シグナルの多細胞間伝播による包括的な活性調整がかかわっている可能性が高い。神経細胞からは細胞外顆粒 (extracellular vesicles; EVs) と呼ばれる膜小胞が細胞外に放出され、他の神経細胞やグリア細胞がこれを取り込むことにより、細胞間を物質が受け渡される。この EVs を介したミトコンドリア断片 (ミトコンドリア含有小胞 mitochondria derived vesicles; MDVs) の細胞間物質輸送は、神経細胞とグリア細胞間の酸化ストレスの受け渡しにより神経細胞の恒常性の維持に必須の役割を果たしていると考えられており、その過剰や不足はシャルコー・マリー・トゥース病 (CMT 病) などの神経変性疾患や高次脳機能障害をもたらすことが予想されている。CMT 病は凹足や槌状趾といった足の変形を伴いながら、進行性にバランス感覚低下や手足の筋力低下がおこるが、根本的な治療法は未だ開発されていない。

2021 年度における ACT-X 研究では、CMT 病の患者家系に新たに見つかったキネシン分子モーターの変異を導入したマウスを用いて分子細胞生物学的解析を行い、多細胞間の酸化ストレスの伝播という観点から CMT 病の発症機構の解明を行った。遺伝子変異マウスの海馬神経細胞を用いたミトコンドリアと細胞の培養培地の解析により、細胞外小胞を介した多細胞間の酸化ストレス伝播機構の存在を示唆する結果を得た。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “A neuropathy-associated kinesin KIF1A mutation hyper-stabilizes the motor-neck interaction during the ATPase cycle”, Ma. Morikawa, N. U. Jerath, T. Ogawa, Mo. Morikawa, Y. Tanaka, M. E. Shy, S. Zuchner, N. Hirokawa. *The EMBO Journal* 41(5) e108899, 2022