

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17022

研究課題名(和文)スルフォニル尿素受容体：TDP-43蓄積を誘発する新規要因の発見と機序解析

研究課題名(英文)The study of Sulfonylurea receptor(SUR) in TDP-43 pathology

研究代表者

権 秀明 (Quan, Xiuming)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・研究員

研究者番号：70812395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ショウジョウバエモデルにて、SUR機能欠損が加齢依存的な神経機能障害及び神経変性を惹起しないが、寿命を短縮することが確認された。興味深いことに、SURの機能欠損はTDP-43の総量またはリン酸化レベルの上昇へ与える影響は認められなかったが、TDP-43の神経毒性を増大し、神経特異的にTDP-43を発現しているバエの生存率を低下させることがわかった。最後に、網羅的なメタボローム解析により、SURの機能欠損はバエの脳の代謝異常を引き起こすことが認められた。これらの結果はSURの機能欠損が脳の代謝機能を破壊し、TDP-43の神経毒性を増大することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SURは糖尿病と心筋症、加齢性海馬硬化症のリスク因子であることが報告された。しかし、Surの欠損が神経変性疾患の発症・進展における意義は未だ不明である。本研究では、ショウジョウバエモデルにおけるSur機能欠損が寿命、代謝へもたらす影響を明らかにし、TDP-43の神経毒性を強めることを証明した。これらの結果は加齢性海馬硬化症のみならず、TDP-43病理を呈する神経変性疾患の普遍的なメカニズムの理解と新たな予防・治療戦略の確立につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that Sur deficiency did not cause age-related neurodegeneration or neuronal dysfunction in flies. However, mutation in Sur shortened lifespan of flies. To understand the association of SUR and TDP-43 pathology, we asked whether Sur deficiency affects the TDP-43 expression and phosphorylated levels in flies. Contrast to our expectation, Sur deficiency did not alter total or phosphorylated TDP-43 levels. Next, we examined the effect of Sur deficiency on TDP-43 flies, and observed enhanced reduction of survivals in Sur/TDP-43 flies when compared to TDP-43 flies. To elucidate the mechanism by which Sur deficiency enhanced TDP-43 toxicity, we analyzed the metabolic changes. Interestingly, accompanied with a reduction in ATP levels, metabolites in several pathways showed significant alterations in Sur mutant fly heads. The results above suggest that SUR dysfunction disrupts the metabolomic homeostasis in fly brains which may enhanced TDP-43 toxicity.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：Sulfonylurea receptor TDP-43 加齢性海馬硬化症 代謝 神経変性

1. 研究開始当初の背景

(1) 加齢性海馬硬化症のリスク因子として SUR2 が報告されたが【1】、その発症過程において SUR の機能変化が果たす役割は明らかでなく、またその研究に資するモデル動物も報告されていない。加齢性海馬硬化症は超高齢者で発症し認知機能が衰退し、臨床症状がアルツハイマー病 (AD) と類似している。さらに、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及び前頭側頭型認知症 (FTD) で認められる TAR DNA-binding protein 43 kDa (*Tardbp*/TDP-43) 病理は、加齢性海馬硬化症患者脳においても高い頻度で観察される。従って、SUR の機能変化が TDP-43 病理に影響を与える可能性も考えられる。TDP-43 病理が加齢性海馬硬化症のみならず、ALS-FTLD、及び AD など様々な神経変性疾患で観察されることは、共通の TDP-43 病理形成メカニズムが存在することを強く示唆している。そこで、申請者は SUR の機能変化が TDP-43 病理に与える影響、及びその意義を明らかにすることを目指していた。

(2) 申請者は大学院在学中、ショウジョウバエモデルを用いてストレス応答機構と代謝関連研究を行ってきた。その後、アルツハイマー病の基礎研究の専門家である飯島浩一博士の研究室に加わり、神経変性疾患の研究を開始した。本研究は、これまで習得した研究技術を生かせる遺伝学・代謝研究 (メタボローム解析) というアプローチで、神経変性疾患の病態解明を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、スルフォニル尿素受容体 (SUR) の機能変化と TDP-43 病理の関係に注目し、SUR の機能低下と TDP-43 病理形成のメカニズム、及びその意義を明らかにすることを目的とする。そこで、優れた遺伝学モデル動物であるショウジョウバエを用い、*Sur* 遺伝子の機能欠損が、(1) 加齢に伴う神経機能の低下や神経変性を惹起するか？ (2) TDP-43 のハエホモログである TBPH の発現、または TDP-43 の修飾に影響を与えるか？ (3) どのようなメカニズムを介して TBPH/TDP-43 の発現・代謝・生理機能に影響を与えるか？について検討した。

3. 研究の方法

(1) 最初に、*Sur* 欠損が生体に与える影響を調べるため、*Sur* 変異体ショウジョウバエを用い、加齢依存的な①運動能力、② 概日リズムと睡眠、③ 神経変性、④ 寿命などを解析した。

(2) 正常な状態において、TDP-43 は核内に局在しているが、ALS や FTD 患者脳においては細胞質に移動した TDP-43 が異常リン酸化及びユビキチン化により蓄積し毒性をもたらす。加齢性海馬硬化症患者脳においても TDP-43 病理が高い頻度で観察され、その発症機序に TDP-43 が関与している可能性がある。従って、加齢性海馬硬化症のリスク因子である SUR の機能欠損が、TBPH/TDP-43 の発現量及び修飾に関わるか、または TDP-43 過剰発現ハエの表現型を増悪化するかを検証した。

(3) SURの機能欠損がTDP-43神経毒性を増大するメカニズムを解明するため、SURと代謝の関連性に着目し、*Sur*変異体脳におけるメタボローム解析を行った。メタボローム解析はキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計(CE-TOFMS)方法を用い、ショウジョウバエ脳に含まれるイオン性代謝物質を網羅的に測定した。

4. 研究成果

(1) 野生型に比べ、加齢に伴う運動能力、概日リズムまたは睡眠、神経変性における*Sur*変異体ハエの異常は確認されなかったが、SURの機能欠損が有意にハエの寿命を短縮する結果がみられた(図1)。

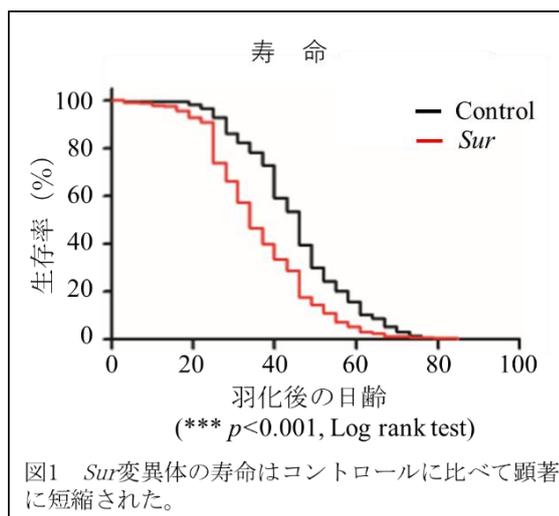


図1 *Sur*変異体の寿命はコントロールに比べて顕著に短縮された。

(2) 続いて、SUR機能欠損がTDP-43のハエホモログである*TBPH*の発現、またはTDP-43の修飾に与える影響を調べた。しかし、予想に反して、SURの機能欠損は*TBPH*遺伝子の発現またはTDP-43の蛋白量・リン酸化レベルを左右しなかった。神経特異的にTDP-43を発現するハエは寿命が短い表現型を持つため、SURの機能欠損がTDP-43ハエの寿命へ与える影響を検証したところ、SURの機能欠損はTDP-43ハエの生存率をさらに低下させることがわかった(図2)。以上の結果から、SURの機能欠損はTDP-43の

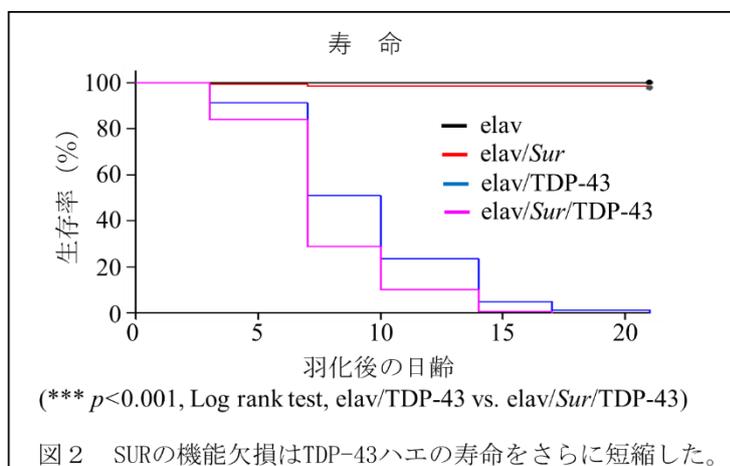


図2 SURの機能欠損はTDP-43ハエの寿命をさらに短縮した。

発現及び修飾には関連しないが、TDP-43の神経毒性を増大することが示唆された。

(3) SURの機能欠損がTDP-43の神経毒性を増大するメカニズムを解明するため、*Sur*変異体ハエの脳について網羅的なメタボローム解析を行った。面白いことに、*Sur*変異体ハエの脳におけるいくつかの代謝経路の代謝産物レベルが異常であることが認められ、ATPレベルも低下することが確認された。

これらの結果から、SURの機能欠損は脳の代謝機能を破綻し、TDP-43の神経毒性を増大することが示唆され、SURはTDP-43病理においては保護的に働くことがわかった。

<引用文献> 【1】 Katsumata Y *et al.*, *Neurobio of Aging* 53, 2017, E17-E25

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Minghui Wang, Aiqun Li, Michiko Sekiya, Noam D Beckmann, Xiuming Quan, Nadine Schrode, [...], Valentina Fossati, Scott Noggle, Dongming Cai, Vahram Haroutunian, Koichi M Iijima, Eric Schadt, Kristen J Brennan, Bin Zhang	4. 巻 109(2)
2. 論文標題 Transformative Network Modeling of Multi-omics Data Reveals Detailed Circuits, Key Regulators, and Potential Therapeutics for Alzheimer's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 257-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.11.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Xiuming Quan, Michiko Sekiya, Yasufumi Sakakibara, Koichi M. Iijima
2. 発表標題 Sur deficiency increases vulnerability to age-related neurodegeneration in Drosophila
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 権秀明、関谷倫子、榊原泰史、飯島浩一
2. 発表標題 スルフォニル尿素受容体欠損がもたらす老年性神経変性への脆弱性
3. 学会等名 第92回日本生化学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michiko Sekiya, Xiuming Quan, Yasufumi Sakakibara, Sachie Chikamatsu and Koichi M. Iijima
2. 発表標題 Deficiency in a fly ortholog of HS-Aging related gene, sulfonylurea receptor/Sur, increased vulnerability to neurodegeneration in Drosophila models of Alzheimer's disease
3. 学会等名 AAIC2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------