

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15448

研究課題名(和文) AARS2変異によるミトコンドリア機能異常を介した白質ジストロフィーの病態解明

研究課題名(英文) Pathophysiology of white matter dystrophy via mitochondrial dysfunction caused by AARS2 mutation

研究代表者

陣上 直人 (Jingami, Naoto)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80808460

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)：AARS2というミトコンドリアのアラニル tRNA synthetaseという酵素をコードする遺伝子の異常が白質ジストロフィーの原因となる。白質ジストロフィーは進行性に大脳白質が変性する病態で特異的な治療法は存在せず、治療方法の開発が待たれる病態である。本研究では、なぜAARS2変異によりミトコンドリアの異常を介して白質ジストロフィーあるいは神経障害を呈するのかを解析した。細胞実験モデルを用いてAARS2を発現させ、RNA干渉法による発現抑制する系を構築しミトコンドリア機能の差を解析した。AARS2の変異の存在するドメインの違いによってAARS2酵素活性への影響が異なることが想定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白質ジストロフィーはその臨床的特徴の多様性や複雑性により診断が困難な場合が多い。生活習慣病などに起因する脳血管障害等環境的要因や低酸素血症からの回復後に生じる遅発性低酸素脳症など様々な要因が背景に潜在する場合がある。ただし、原因が不明で、特に若年発症例では遺伝的要因が関与することがある。本研究では白質ジストロフィーを呈する原因遺伝子の一つであるAARS2が神経障害を呈するプロセスを解析し、ミトコンドリア機能の障害が関与することが想定された。白質ジストロフィーの治療標的に本研究内容が生かされる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：An abnormality in the gene encoding the mitochondrial alanyl tRNA synthetase enzyme, AARS2, causes white matter dystrophy. White matter dystrophy is a progressive degeneration of the cerebral white matter. There is no specific treatment for this disease, and the development of a cure is still awaited. In this study, we analyzed why AARS2 mutations cause white matter dystrophy or neuropathy via mitochondrial abnormalities. We analyzed the differences in mitochondrial function by expressing AARS2 in an experimental cell model and inhibiting its expression using RNA interference.

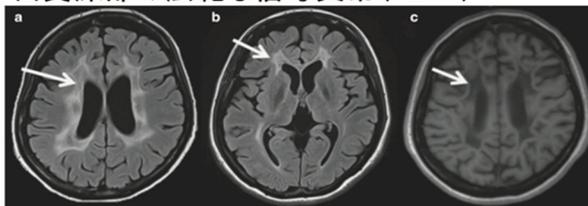
研究分野：臨床神経学

キーワード：AARS2 白質ジストロフィー LKENP ミトコンドリア 卵巣機能障害 脳血管障害 白質障害 認知症

1. 研究開始当初の背景

AARS2 というミトコンドリアのアラニル tRNA synthetase という酵素をコードする遺伝子の異常が白質ジストロフィーの原因となることが知られ着目されてきた。白質ジストロフィーは進行性に大脳白質が変性する病態で、様々な背景疾患が想定される。その臨床的特徴の多様性や複雑性により診断を困難としている。大多数において特異的な治療法は存在せず、治療方法の開発が待たれる病態である。生活習慣病などに起因する脳血管障害等などの環境的要因に加えて、特に若年発症例では遺伝的要因の関与が臨床的な意義をもつ場合が多い。白質ジストロフィーを呈する原因疾患は 100 以上知られている。網羅的エクソーム解析 (whole exome sequencing: WES) などにより種々の原因遺伝子も特定されつつある。

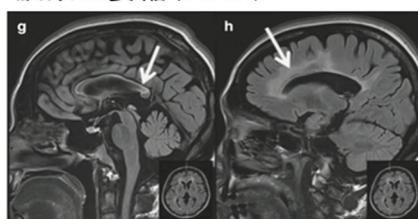
AARS2 変異による脳実質の異常
白質深部の広範な信号異常 (FLAIR)



斑状の高信号部位 (DWI)



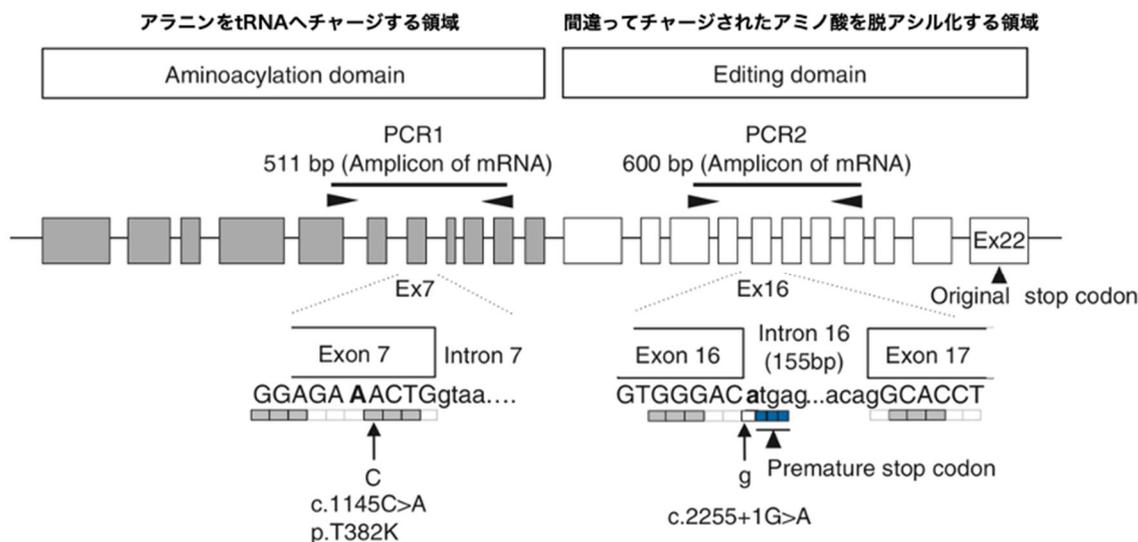
脳梁の萎縮 (FLAIR)



Journal of Human Genetics 61, 899-902 (2016)

2. 研究の目的

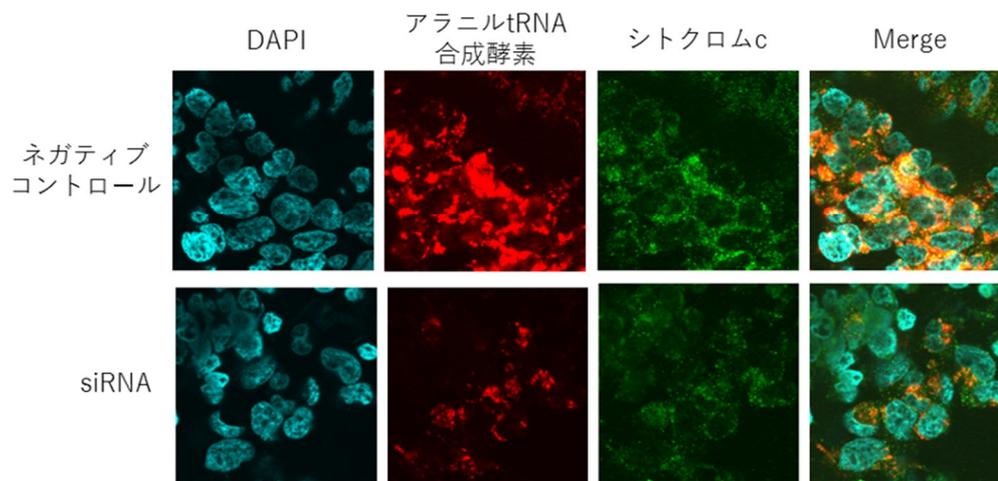
AARS2 遺伝子変異は小児発症の心筋症と成人発症の白質脳症の原因遺伝子として報告されている。後者について、女性では卵巣機能障害を伴う。AARS2 遺伝子変異による組織でのミトコンドリア機能の低下は報告されているが、細胞系での研究はまだ行われていない。本研究では、なぜ AARS2 変異によりミトコンドリアの異常を介して白質ジストロフィーあるいは神経障害を呈するのかを解析することを目的に掲げた。



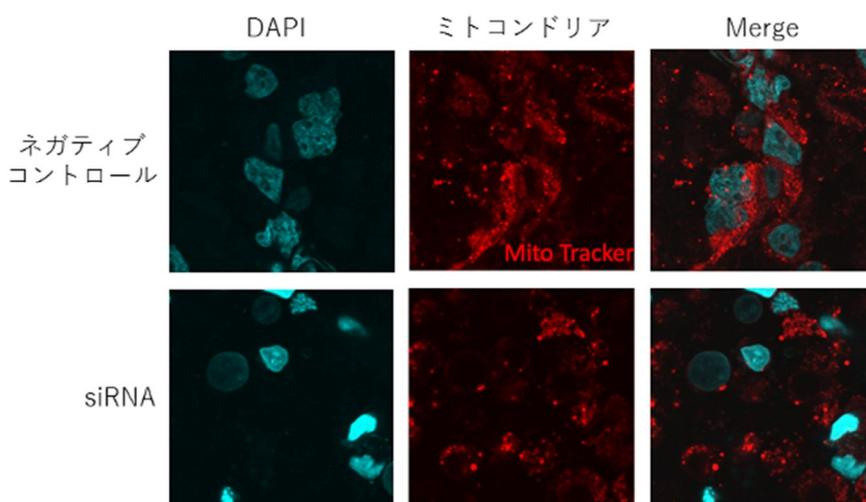
3. 研究の方法

細胞実験モデルとして HEK293 細胞より total RNA を抽出し、mRNA を精製し cDNA を合成した。cDNA を鋳型にして AARS2 内の配列をもつプライマーを用いて PCR で目的バンドを検出し、HEK293 細胞での AARS2 発現を確認した。さらに RNA 干渉法による AARS2 の発現抑制する系を構築した。これによりミトコンドリア膜電位が低下したことを Mito Tracker を用いて確認した。

AARS2遺伝子の発現抑制



AARS2遺伝子発現の低下によりミトコンドリア膜電位も低下した



4. 研究成果

AARS2 の変異により AARS 酵素活性が低下することにより、卵巣機能異常を合併する成人発症の白質ジストロフィーや、幼児発症の心筋症などの病型が報告されている。AARS2 の変異部位が Aminoacylation domain あるいは、Editing domain のいずれの domain に存在するかによって AARS2 酵素活性への影響が異なり表現型に関連することが想定された。本疾患はミトコンドリア機能異常を介して大脳白質の変性を促すことから、中枢神経系内のミエリン形成を担うオリゴデンドロサイトなどグリア系の細胞での病態関与が示唆される。今後、グリア系神経前駆細胞や神経細胞に誘導・分化させることで本病態発症に関わる分子機構の解明が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naoto Jingami, Kengo Uemura, Megumi Asada-Utsugi, Akira Kuzuya, Shigeki Yamada, Masatsune Ishikawa, Takashi Kawahara, Takuya Iwasaki, Masamichi Atsuchi, Ryosuke Takahashi, Ayae Kinoshita	4. 巻 72
2. 論文標題 Two-Point Dynamic Observation of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 271-277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-190775	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Te-Hsiung Wang, Naoto Jingami, Tomohisa Okada, Tomoyuki Yunoki, Shigeru Ohtsuru, Kaoru Koike	4. 巻 28
2. 論文標題 Anterior Choroidal Artery Infarction Evaluated with 123I-Imp Single-Photon Emission Computed Tomography and 7 Tesla Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 e51-e52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.007	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 -

〔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 Naoto Jingami, Kengo Uemura, Megumi Asada, Akira Kuzuya, Ryosuke Takahashi, and Ayae Kinoshita
2. 発表標題 Two-point Dynamic Observation of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoto Jingami
2. 発表標題 The Organization of Stroke Care in Japan
3. 学会等名 Cerebrovascular Conference
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiko Tsutsumi, Naoto Jingami, Manabu Shimoto, Kosai Cho, Shigeru Otsuru, Kaoru Koike
2. 発表標題 Steroid Therapy Shows Beneficial Effect on the Case of ARDS Caused by Antisynthetase Syndrome.
3. 学会等名 18th International Conference on Emergency Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 176
3. 書名 画像で診る遺伝性白質疾患 診断の手引き	

〔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
---------	---------