



世界初、ペルオキシソーム形成異常症の発症メカニズムを解明

－ 治療法開発にも期待 －

九州大学生体防御医学研究所の藤木幸夫特任教授、同中山敬一教授、大阪大学大学院医学系研究科の山下俊英教授らの研究グループは、致死性の常染色体劣性遺伝病であるオルガネラ病・ペルオキシソーム形成異常症（指定難病 234、※1）における小脳形態形成障害に、神経栄養因子・BDNF およびその不活性型受容体・TrkB-T1（※2）の発現上昇が関わることを示し、ペルオキシソーム形成異常症の発症メカニズムを世界で初めて明らかにしました。

ヒトをはじめ高等生物の細胞内では、膜構造で仕切られた細胞小器官（オルガネラ）が非常に発達しています。ペルオキシソームは多くの重要な代謝酵素群を含む生命維持に必須の細胞小器官です。藤木らの研究グループは、これまでに哺乳動物のペルオキシソーム形成に必須なペルオキシシン（PEX）遺伝子を数多くクローニング（※3）し、ペルオキシソーム形成異常症の病因遺伝子であることも明らかにしてきました。今回、本研究グループは、ペルオキシソーム形成の主要因子である *Pex14* 遺伝子に異常を有する *Pex14* 変異マウスを作製・確立しました。*Pex14* 変異マウスはペルオキシソーム形成異常症患者と同様に脳の形態異常を示し、特に小脳ではプルキンエ細胞の樹状突起形成障害（図 1、※4）や神経軸索の膨らみ（膨潤化）などが観察されました。小脳の形態形成に関わる因子に関して詳細に解析したところ、小脳形態形成に関わることが知られる神経栄養因子・BDNF およびその不活性型受容体・TrkB-T1 が *Pex14* 変異マウスにおいて増加していました。さらに、小脳形態形成に必須な活性型受容体・TrkB-TK+ の自己リン酸化や細胞応答の低下も観察されました。以上のことから、BDNF-TrkB を介した細胞応答の障害がペルオキシソーム形成異常症の小脳形態異常を導くことを発見し（図 2）、世界で初めて本症病態発症機構を解明しました。

今後、研究グループは、BDNF および TrkB-T1 の発現上昇の分子メカニズムを解明し、治療法開発へと繋げたいとしています。

本研究成果は、2018年12月3日に「Life Science Alliance」電子版に公開されました。

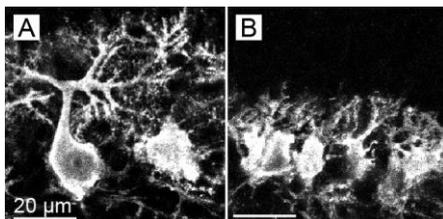


図 1. 小脳プルキンエ細胞の樹状突起形態異常（生後 7 日）。
(A) 野生型マウス小脳ではプルキンエ細胞の樹状突起が高度に発達している。(B) *Pex14* 変異マウスではプルキンエ細胞の樹状突起形成異常が観察される。

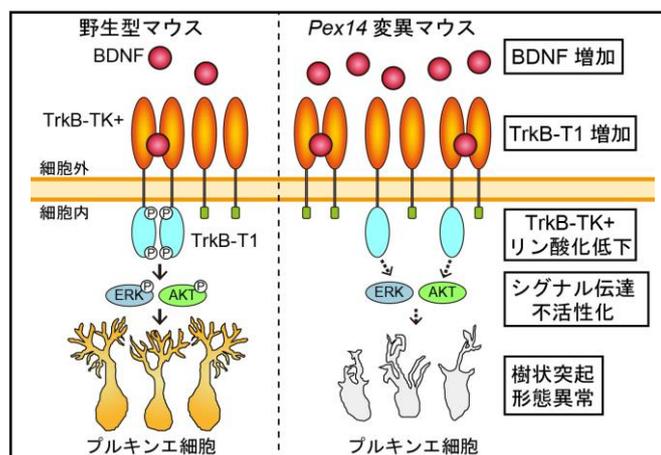


図 2. *Pex14* 変異マウスにおける小脳プルキンエ細胞の形態異常。野生型マウスにおいては BDNF が TrkB-TK+ に結合し自己リン酸化 (P) を誘導し、下流の ERK および AKT のリン酸化を含めたシグナル伝達系を活性化させることでプルキンエ細胞の樹状突起形成を導く(左)。 *Pex14* 変異マウスでは BDNF および TrkB-T1 が増加しており、下流のシグナル伝達系を不活性化させ形態異常を起たす(右)。

研究者からひとこと：オルガネラ病を代表するペルオキシソーム形成異常症における小脳形態異常の分子メカニズムを明らかにしました。

【用語解説】

- (※1) ペルオキシソーム形成異常症（指定難病 234）：ペルオキシソームはほぼすべての真核細胞に存在する直径 0.1~2 マイクロメートルの細胞小器官(オルガネラ)で、哺乳類の細胞では一細胞内に数百存在する。ペルオキシソームの関わる代謝経路には、極長鎖脂肪酸のベータ酸化分解、エーテルリン脂質やコレステロール、胆汁酸の生合成などが広く知られている。ペルオキシソーム形成に必須な因子（*PEX*）に障害が生じると、ペルオキシソーム形成不全症を発症、ペルオキシソームの各種代謝機能の欠失や低下をきたす。本症患者では、脳組織において脳・神経形成の障害が観察され、筋緊張低下や痙攣、発達の遅れなど様々な症状を呈し、重篤な場合には生後半年で死に至る。
- (※2) BDNF および TrkB：脳由来神経栄養因子・BDNF は神経細胞やグリア細胞から分泌され、神経細胞表面の BDNF 受容体・TrkB に結合し、細胞の生存や形態発達を導く。TrkB には大きな細胞内領域を有する TrkB-TK+と、それが欠失した TrkB-T1 などいくつかの構造体が知られている。BDNF が TrkB-TK+に結合すると、二つの TrkB-TK+が隣接し、細胞内領域で自己リン酸化する。リン酸化された TrkB-TK+は細胞内部の別の下流因子をリン酸化し、標的遺伝子の発現など細胞応答を誘導する。一方、TrkB-T1 は細胞内領域が存在しないため、自己リン酸化を受けず、細胞応答を誘発できないため上記各種の障害を起す。
- (※3) クローニング：標的の遺伝子を特定・単離すること。
- (※4) プルキンエ細胞の樹状突起形成障害：小脳では樹状突起が高度に発達したプルキンエ細胞が観察される。出生直後のプルキンエ細胞は樹状突起がほとんど観察されないが、発育が進むにつれ多数の枝分かれが形成されていく（図 1A）。*Pex14*変異マウス小脳では、プルキンエ細胞の樹状突起の枝分かれ形成に異常が観察される（図 1B）。

原著論文情報

Authors: Yuichi Abe, Masanori Honsho, Ryota Itoh, Ryoko Kawaguchi, Masashi Fujitani, Kazushirou Fujiwara, Masaaki Hirokane, Takashi Matsuzaki, Keiko Nakayama, Ryohei Ohgi, Toshihiro Marutani, Keiichi I. Nakayama, Toshihide Yamashita, and Yukio Fujiki.

Title: Peroxisome biogenesis deficiency attenuates the BDNF-TrkB pathway-mediated development of cerebellum

Journal: *Life Science Alliance* 2018; 1(6): e201800062. (2018年12月3日電子版)

DOI: 10.26508/lsa.201800062.