

平成 28 年 9 月 16 日

酸化ストレスによる神経変性疾患の誘導 ～神経変性疾患の予防を求めて～

岡山大学大学院自然科学研究科（工）の佐藤あやの准教授と広島大学の共同研究グループは、一酸化窒素による酸化ストレスにより、神経変性疾患であるラフォラ病が誘導されることを明らかにしました。本研究成果は9月8日、米国、スイスのオンライン科学雑誌「*Science Matters*」の Research Article として掲載されました。

ラフォラ病は、アルツハイマー病やパーキンソン病と同類の神経変性疾患です。これまで、ラフォラ病は遺伝子の変異によって引き起こされると考えられてきましたが、一部(10%程度)は、遺伝子に変異が見られず原因がわかっていませんでした。本研究成果は、酸化ストレスにより、神経変性疾患が引き起こされ得ることの新たな例であり、酸化ストレスを軽減することが神経変性疾患の予防に重要であることを示します。

<業績>

本学大学院自然科学研究科（工）佐藤あやの准教授と広島大学原爆放射線医科学研究所の本庶仁子講師の共同研究グループは、ラフォラ病という神経変性疾患が、一酸化窒素による酸化ストレスによって引き起こされることを見出しました。ラフォラ病の原因遺伝子の一つであるラフォリンというタンパク質の酵素の活性中心であるシステイン残基が、一酸化窒素によってS-ニトロシル化され、酵素活性が大幅に減少し、細胞内に神経封入体が蓄積し、病気につながり得ることを見出しました。

<背景>

アルツハイマー病や、パーキンソン病などに代表される神経変性疾患では、細胞内に神経封入体と呼ばれる構造体が蓄積し、正常な神経細胞の活動が阻害されることによって起こります。近年、孤発性の神経変性疾患の原因として、酸化ストレスによって発生する一酸化窒素によるタンパク質の化学修飾が注目されてきました。一酸化窒素は、タンパク質中のシステイン残基のSH基と反応し、SH基をSNO基に変換します（S-ニトロシル化修飾）。このような化学修飾を受けたタンパク質は、元のタンパク質とは異なる機能を示すことがあります。例えば、ある酵素の活性中心のアミノ酸がシステインであり、このシステインのSH基が一酸化窒素によって修飾される場合、酵素活性が大幅に低下します。最近になって、パーキンソン病に関わる酵素であるパーキンが、このような修飾を受けることによって、パーキンソン様病態が起こることが示されました。

<見込まれる成果>

これまでも神経変性疾患と酸化ストレスの関連が指摘されてきましたが、本研究は、



PRESS RELEASE

このような神経変性疾患に酸化ストレスが影響するという新たな一例を提示しました。つまり、(ラフォリンの) 遺伝子に異常がなかったとしても、(ラフォラ病様の) 神経変性疾患が引き起こされる可能性が示唆されました。

今後、神経変性疾患を予防するために、どのようにして酸化ストレスを緩和していくかが新たな研究課題です。

<論文情報等>

論文名： S-nitrosylation of laforin inhibits its phosphatase activity and is implicated in Lafora disease

「ラフォリンの S-ニトロシル化は脱リン酸化酵素活性を阻害し、ラフォラ病を引き起こす」

掲載誌： *Science Matters*

著者： Rikako Toyota, Yasuko Honjo, Risa Imajo, Ayano Satoh
豊田理花子、本庶仁子、今城理佐、佐藤あやの

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<https://www.sciencematters.io/articles/201606000014>

<お問い合わせ>

岡山大学大学院自然科学研究科 (工)

准教授 佐藤あやの

(電話番号) 086-251-8163