

## 筋萎縮性側索硬化症において σ1 受容体がミトコンドリア形態を制御する仕組みを明らかに ～神経変性疾患におけるミトコンドリア異常化メカニズムの一端を解明～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学環境医学研究所の山中宏二 教授、渡邊征爾 助教、堀内麻衣 大学院生らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)においてσ1 受容体がミトコンドリア形態を制御するメカニズムを新たに発見しました。

ALSは運動神経細胞が選択的に変性し、進行性に全身の筋肉が萎縮する難病です。ALSでは神経細胞のエネルギー源であるミトコンドリアが断片化して、その機能が低下することが知られています。しかし、なぜミトコンドリアが断片化するのか、詳しいメカニズムは不明なままでした。

本研究では、遺伝性 ALS の原因遺伝子産物であるσ1 受容体(※1)がミトコンドリアの膜上に存在する ATAD3A(※2)と相互作用することで、ミトコンドリアの断片化を抑制していることを明らかにしました。また、ALS のモデルマウスでは、σ1 受容体の機能が損なわれた結果、ATAD3A が異常化してミトコンドリアの断片化が促進していました。

ATAD3A の異常化はアルツハイマー病やハンチントン病など、他の神経変性疾患でも知られており、σ1 受容体と ATAD3A の相互作用を促進することで、今後 ALS を含めた神経変性疾患の新たな治療法開発につながると期待されます。

本研究成果は 2023 年 2 月 2 日付で「Neurobiology of Disease」誌にオンライン掲載されました。

### ポイント

- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む、多くの神経変性疾患ではミトコンドリアが断片化して機能が低下しますが、その分子メカニズムは不明なままでした。
- 本研究では、ALS の原因遺伝子産物であるσ1 受容体がミトコンドリアに存在する ATAD3A と相互作用し、ATAD3A の異常化によるミトコンドリア断片化を抑制することを発見しました。
- ALS のモデルマウスではσ1 受容体の機能が失われて ATAD3A の異常化が亢進しており、これがミトコンドリアの断片化につながっていることが示唆されました。
- σ1 受容体と ATAD3A の相互作用を促進することで、ALS を含めた神経変性疾患の新たな治療法開発につながると期待されます。

### 1. 背景

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は、運動神経細胞が選択的に傷害され、全身が進行性に麻痺していく難病です。ALS のほとんどは遺伝的背景をもたない孤発性ですが、一部に遺伝性に発症する ALS も存在し、その原因遺伝子をもとに神経細胞死のメカニズム解明や治療法開発の研究が行われています。σ1 受容体(※2)も ALS 原因遺伝子のひとつであり、本研究グループではσ1 受容体の機能喪失がミトコンドリアと小胞体の機能異常を引き起こすメカニズムの一部を以前明らかにしました(Watanabe et al. 2016 EMBO Mol Med)。ミトコンドリアは神経細

胞のエネルギー供給源として極めて重要なオルガネラ(細胞内小器官)で、ALS でも以前からミトコンドリアの断片化、および断片化に伴うエネルギー産生機能の低下が神経細胞死の要因となると報告されています。しかし、ALS において、どのような仕組みでミトコンドリアの断片化が生じるかは明らかになっていませんでした。

## 2. 研究成果

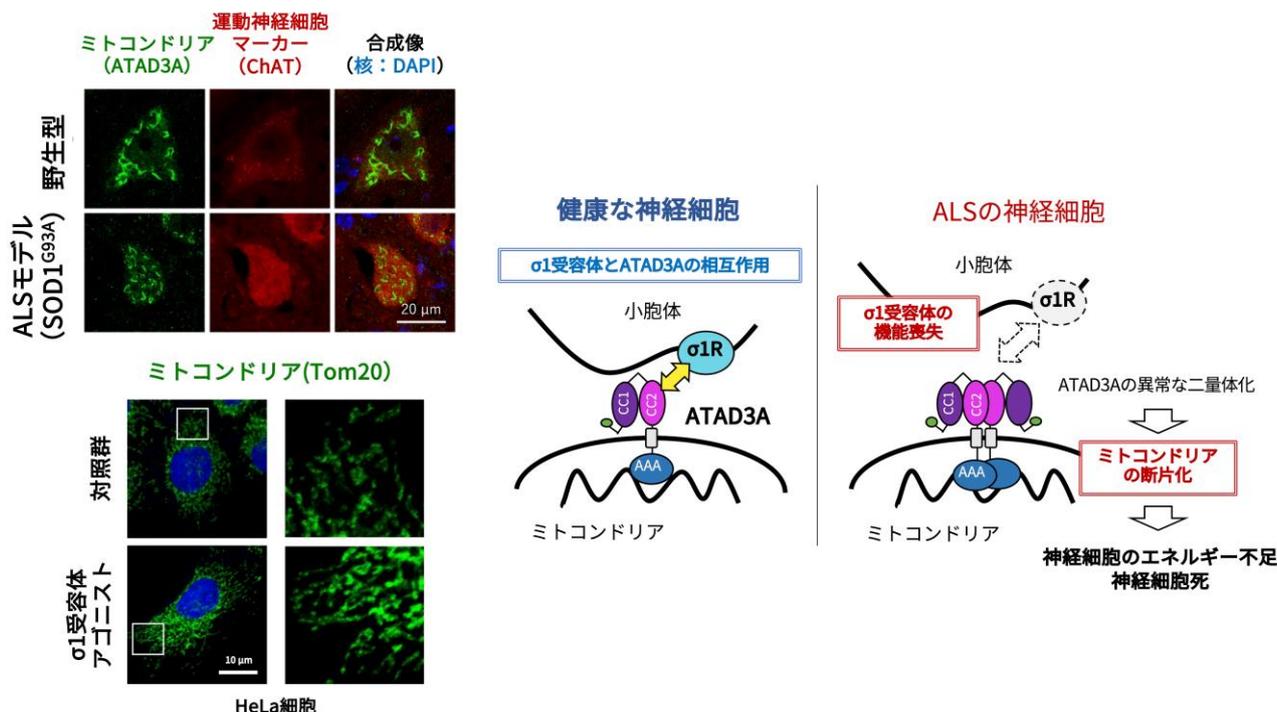


図:本研究の概要

そこで本研究では、ATAD3A と呼ばれるタンパク質に着目しました。ATAD3A はミトコンドリアの膜上に存在するタンパク質で、近年、アルツハイマー病(Zhao et al. 2022 Nat Commun)やハンチントン病(Zhao et al. 2019 Nat Commun)で異常化してミトコンドリアの断片化を引き起こすことが知られています。本研究グループは、この ATAD3A が ALS においてもミトコンドリアの断片化に寄与するのではないかと考え、その検証を行いました。その結果、ALS モデルマウスの脊髄運動神経細胞では、ミトコンドリアが ATAD3A の異常化を伴って断片化していること(図左上)を発見しました。ALS では sigma1 受容体の機能が失われていることから、sigma1 受容体を欠損したマウスでも検証したところ、やはり同様に ATAD3A の異常化を伴ったミトコンドリアの断片化が観察されました。このことから、sigma1 受容体の機能が ATAD3A の異常化に関与することが示唆されました。詳しく調べると、ATAD3A は同じ分子が 2 つ結合した二量体でミトコンドリアの断片化を誘導するのですが、sigma1 受容体は ATAD3A の二量体化を抑制して単量体状態に ATAD3A を保つことでミトコンドリアの断片化、ひいては機能低下を抑制していることが明らかになりました。実際に培養細胞において sigma1 受容体をアゴニスト(受容体を活性化する化合物)で活性化させると、単量体の ATAD3A が増加し、それに伴ってミトコンドリアの伸長が誘導されることを確認しました(図左下)。以上の結果は、sigma1 受容体が ATAD3A と相互作用することでミトコンドリアの断片化を抑制して機能を保っているところ、

ALS では  $\sigma 1$  受容体の機能が失われるために ATAD3A の異常な二量体化が亢進してミトコンドリアの断片化と機能低下が引き起こされることが判明しました(図右)。

### 3. 今後の展開

本研究は  $\sigma 1$  受容体が ATAD3A との相互作用を介してミトコンドリアの形態と機能を維持していることを初めて明らかにしました。ATAD3A の異常化はアルツハイマー病やハンチントン病など、他の神経変性疾患でも知られており、 $\sigma 1$  受容体と ATAD3A の相互作用を促進することで、今後 ALS を含めた神経変性疾患の新たな治療法開発につながると期待されます。

### 4. 用語説明

#### ※1 $\sigma 1$ 受容体

他のタンパク質に結合して安定化する、シャペロン様タンパク質と呼ばれる分子のひとつ。主要な働きとして、小胞体からミトコンドリアへの  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの供給を安定化させてミトコンドリアでのエネルギー産生を補助することが知られている。活性化すると神経突起の伸長作用や認知機能の改善などが見られることから、うつ病や認知症においても治療標的分子として重要と考えられている。ALS16 (若年性劣性遺伝性 ALS) だけでなく、遠位遺伝性運動性ニューロパチー(体幹から遠い部分の筋肉が萎縮する遺伝性疾患)の原因遺伝子でもある。

#### ※2 ATAD3A

AAA ATPase domain-containing protein 3A と呼ばれるタンパク質でミトコンドリアの膜上に存在する膜タンパク質。ATAD3A 遺伝子上の変異は、精神運動発達遅滞や末梢神経障害を特徴とする Harel-Yoon 症候群(Harel et al. 2016 Am J Hum)や神経症状を呈する全身性硬化症(Lepelley et al. 2021 J Exp Med)の原因になっており、ATAD3A の機能は神経細胞の機能維持に重要と考えられる。

### 5. 発表雑誌

掲載誌: Neurobiology of Disease

論文タイトル: Sigma-1 receptor maintains ATAD3A as a monomer to inhibit mitochondrial fragmentation at the mitochondria-associated membrane in amyotrophic lateral sclerosis

著者名・所属名:

Seiji Watanabe<sup>1</sup>, Mai Horiuchi<sup>1,2</sup>, Yuri Murata<sup>1</sup>, Okiru Komine<sup>1</sup>, Noe Kawade<sup>1</sup>, Akira Sobue<sup>1,3</sup>, Koji Yamanaka<sup>1,2,4,5</sup>

1. Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

2. Department of Neuroscience and Pathobiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

3. Medical Interactive Research and Academia Industry Collaboration Center,

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University  
4. Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University  
5. Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Gifu University Institute for Advanced Study

DOI:10.1016/j.nbd.2023.106031

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Neu\\_230215en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Neu_230215en.pdf)