

2021年2月24日

酸化ストレスから神経細胞を守る新しいタンパク質を同定 ～神経変性疾患における新しい薬物療法につながる可能性～

【本研究の概要】

酸化ストレスから脳を守る仕組みにマイクロRNAと呼ばれる特殊なRNAが関係しており、細胞膜の amino 酸輸送体を調節することで抗酸化作用を発揮することを2014年に帝京大学医学部薬理学講座の木下千智助教、青山晃治教授、中木敏夫名誉教授らが示しましたが (<https://doi.org/10.1038/ncomms4823>)、そのマイクロRNAがさらにNOVA1というタンパク質を介して抗酸化作用を発揮していることが新たに分かりました。本研究は本学医学部薬理学講座と同薬学部薬物送達学研究室との共同研究であり、マイクロRNA量を減少させる化合物を薬学部薬物送達学研究室の丸山一雄名誉教授、鈴木亮教授らが開発したマイクロバブル法を用いて脳内に投与するとNOVA1の発現量が変化して神経細胞の酸化ストレス抵抗性が増すことが明らかになりました。本研究成果は、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患における新しい薬物療法につながる重要な発見です。

【研究成果のポイント】

- マイクロRNAはマイクロバブル法を用いれば血液脳関門を透過することを発見。
- 神経細胞のマイクロRNA miR-96-5pはNOVA1の発現量を調節していることを発見。
- パーキンソン病、アルツハイマー病などの神経変性疾患における新しい薬物療法につながる可能性。

【研究の背景】

神経変性疾患にはパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症などがあり、原因の一つとして過剰な酸化ストレスが考えられています。酸化ストレスに対する防御機構が中枢神経系では心臓などの末梢組織とは異っており、抗酸化作用をもつグルタチオンの役割が防御機構として大変重要であることが知られています。実際に、パーキンソン病やアルツハイマー病で亡くなった患者さんの死後脳の研究によれば、神経細胞のグルタチオン濃度が激減していることが示されています。このような背景から、医学部薬理学講座では神経グルタチオンの量を調節するしくみについて研究してきました。神経細胞のグルタチオンを調節できるようになれば、神経変性疾患の治療が格段に進歩することが期待されます。

脳内に治療薬を送達するためには血液脳関門というハードルを克服する必要があります。薬学部薬物送達研究室で開発されたマイクロバブルデリバリーシステムを用いて治療薬候補をマウス脳内に送達することに成功し、神経グルタチオン量が増加することを確認しました。さらにこの仕組みにはNOVA1というタンパク質が関与することを発見しました。

【研究成果・社会的に与える意義】

miR-96-5pというマイクロRNAの阻害剤をマイクロバブルデリバリーシステムによって生きたマウスに投与すると神経グルタチオンが増えて神経はストレスに対して強くなり、さらにこの過程でNOVA1という新しいタンパク質が関係していることも明らかになりました。

神経グルタチオン量が日内変動していることやグルタチオンを人為的に増加させる方法が明らかになったことによりグルタチオンを増加させる物質を医薬品として使用できれば、神経細胞の酸化ストレスに対して脆弱な時刻においても抵抗性を高めて神経変性疾患の薬物療法の進歩に大きく寄与することが期待されます。

【論文掲載情報】

Chisato Kinoshita, Kazue Kikuchi-Utsumi, Koji Aoyama, Ryo Suzuki, Yayoi Okamoto, Nobuko Matsumura, Daiki Omata, Kazuo Maruyama & Toshio Nakaki

“Inhibition of miR-96-5p in the mouse brain increases glutathione levels by altering NOVA1 expression” 「マウス脳のマイクロRNA, miR-96-5p,を抑制するとNOVA1発現量を変化させることによりグルタチオン量が増加する」、科学雑誌Communications BiologyにOpen Accessとして掲載。

<https://doi.org/10.1038/s42003-021-01706-0>

掲載日：2021年2月10日

【用語説明】

NOVA1：RNA結合タンパク質として知られていたが本研究によって神経細胞抗酸化物質であるグルタチオン量の発現量を調節していることが明らかになった。

マイクロRNA(miRNA)：核酸であるRNAには多くの種類がある。古典的に知られているのはメッセンジャーRNA(mRNA)であり、これが鋳型となり翻訳されてタンパク質が合成される。タンパク質合成のための鋳型とはならないRNA(ncRNA)も存在し、これらは遺伝子発現やタンパク質合成の調節因子として重要であることが明らかにされつつある。ncRNAの一つがマイクロRNA(miRNA)であり、20ないし25個の塩基から成り立っている。多数の種類が存在が確認されているが、機能については一部が明らかになっているにすぎない。

【お問い合わせ先】

帝京大学医学部名誉教授・医療技術学部教授 中木敏夫

TEL：03-3964-1211 E-mail：nakaki@med.teikyo-u.ac.jp