

2020年7月30日

報道関係者各位

 慶應義塾大学薬学部
 神奈川県立がんセンター臨床研究所
 東京慈恵会医科大学

脳が作るヘビ毒に似たタンパク質の新たな作用を発見

慶應義塾大学薬学部薬理学講座の森脇康博専任講師と三澤日出巳教授の研究グループは、病態生理学講座の市川大樹助教、神奈川県立がんセンター臨床研究所の辻祥太郎主任研究員、東京慈恵会医科大学の加藤総夫教授らとの共同研究において、脳内に存在するヘビ毒に類似したタンパク質の新たな作用を解明しました。

生体内での重要な伝達物質であるアセチルコリンの受容体の一種にはニコチンに高い親和性をもつものがあり、脳機能や炎症・免疫制御に重要な働きをしていることが知られています。

本研究では、ヒトを含む哺乳動物の体内で作られるヘビ毒類似タンパク質が、上記受容体の活性を制御することを新たに発見したもので、当受容体の脳機能や炎症・免疫制御に対する作用メカニズムの解明や、脳疾患や炎症・免疫疾患への治験につながる応用が期待されます。

本研究成果は、2020年7月20日に英国科学誌『Scientific Reports』（オンライン）にて発表されました。

1. 研究の背景と概要

ニコチン性アセチルコリン受容体 (Nicotinic Acetylcholine Receptor: nAChR) は5量体を形成するイオンチャネル型受容体であり、多くの構成サブユニットが見出されています。中枢神経系では $\alpha 7$ や $\alpha 4\beta 2$ などのサブタイプの発現が多く、たばこに多く含まれるニコチンに高い親和性を持ちます。この受容体の働きが、学習・記憶や注意・集中などの脳機能で重要な役割を果たすことが知られています。その中でも $\alpha 7$ nAChR は脳シナプスでの神経伝達物質の放出を制御することで、シナプス可塑性に関与すると考えられています。このため、 $\alpha 7$ nAChR に関する研究はアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患と関連付けて行われることも多く、治療薬の標的としても注目を集めています。また、一方で $\alpha 7$ nAChR は、免疫系細胞にも多く存在することが知られており、感染防御や抗体産生との関連でも研究が進められています。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

従来、 $\alpha 7$ nAChR の機能を生体外 (インビトロ) で解析することは困難でした。その理由として、異所的に細胞に導入した $\alpha 7$ nAChR は生体内と同様なチャネルを形成しないことが挙げられていました。最近、 $\alpha 7$ nAChR のインビトロでの発現を可能とする補助タンパク質 (NACHO) が同定されたことをうけ、本研究グループは、この NACHO ならびに RIC-3 (NACHO とは異なる $\alpha 7$ nAChR の補助タンパク質) を用いることで、 $\alpha 7$ nAChR のインビトロにおける解析を可能とする細胞株である TARO 細胞 (Triple $\alpha 7$ nAChR/RIC-3/NACHO cells) を樹立することに成功しました。

$\alpha 7$ nAChR の強力な機能阻害タンパク質としては、自然界に存在するヘビ毒 α -ブンガロトキシ

ンが知られています。α-ブングアロトキシンは、4ないし5のジスルフィド結合により形成される **three-finger structure** (TFS: 三本指構造) と呼ばれる特徴的な構造をもちます (図1)。一方、生体内にも TFS をもつタンパク質群として **Lymphocyte Antigen 6 Superfamily (Ly6SF)** が知られています。Ly6SF に属するタンパク質は分子量が 10 kDa 程度と小さく、GPI アンカー型 (膜結合型) または分泌型として存在しますが、ヒトの Ly6SF 約 30 種のうち、機能面における報告がなされているものはわずかでした。

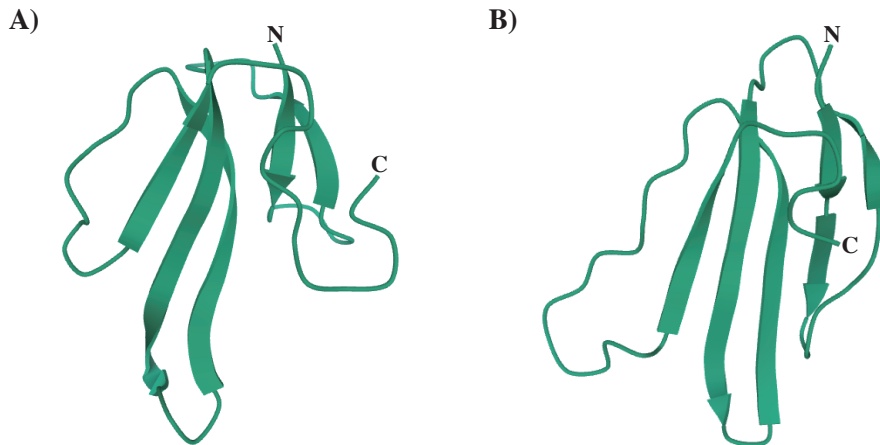


図1 α-ブングアロトキシンとLynx1 (Ly6SFのひとつ)の構造模式図
 A) α-ブングアロトキシン (1KFH, DOI:10.2210/pdb1KFH/pdb) と B) Lynx1 (2L03, DOI:10.2210/pdb2L03/pdb) の三次元構造。N : N 末端、C : C 末端。いずれも 3 本の指を下に向けた様な構造をとる。

本研究グループは、様々な病態への関与が報告されている α7 nAChR の機能を評価するためには、単に α7 nAChR の遺伝子変異や発現変動を調査するだけでなく、Ly6SF などの内在的 α7 nAChR 機能修飾因子に注目する必要があると考えました。本研究では、Ly6SF のうち脳で多量に発現し、α-ブングアロトキシンと立体構造上の類似性が高い Ly6H に着目し、TARO 細胞を用いて詳細な解析を行ったところ、Ly6H が α7 nAChR の細胞外領域に結合することによりチャネル活性を阻害することを新たに発見しました (図2)。

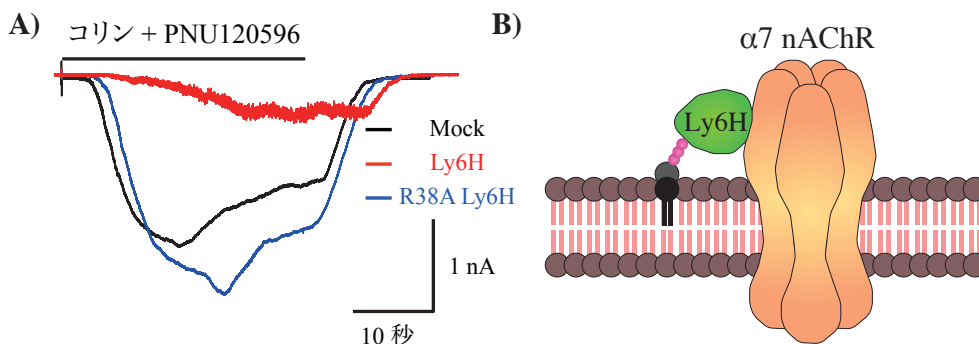


図2 Ly6Hはα7 nAChRのリガンド応答電流を抑制する
 A) TARO細胞にLy6HまたはLy6Hの38番目のアルギニン(R)をアラニン(A)にした変異体 (α7 nAChRとの結合を示さない変異体) を発現させた時のα7 nAChRリガンド誘発電流
 B) Ly6HのGPIアンカーを介した形質膜への繫留とα7 nAChR結合の模式図

本研究により得られた知見は、Ly6H と $\alpha 7$ nAChR との結合を制御する化合物や、アンチセンスオリゴヌクレオチドや short interfering RNA を初めとした核酸医薬を用いた遺伝子治療により、Ly6H の作用を制御する基盤を提供し、各種脳疾患や炎症・免疫疾患の病態解明を前進させて新たな治療法の開発につながることを期待されます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 16K15129、慶應義塾次世代研究プロジェクト推進プログラム、福澤論吉記念慶應義塾学事振興基金、公益財団法人喫煙科学研究財団の支援によって行われました。

4. 論文

タイトル : Endogenous neurotoxin-like protein Ly6H inhibits $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor currents at the plasma membrane

著者名 : 森脇康博、久保那月、渡邊みずほ、浅野慎介、篠田知希、杉野太郎、市川大樹、辻祥太郎、加藤総夫、三澤日出巳

掲載誌 : 『Scientific Reports』 (オンライン)

DOI : 10.1038/s41598-020-68947-7

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

-
- ・本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾大学薬学部

薬理学講座

専任講師 森脇 康博 (もりわき やすひろ)

TEL: 03-5400-2675 FAX: 03-5400-2698

E-mail: moriwaki-ys@pha.keio.ac.jp

教授 三澤 日出巳 (みさわ ひでみ)

TEL: 03-5400-2680 FAX: 03-3434-5343

E-mail: misawa-hd@pha.keio.ac.jp

- ・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (豊田)

TEL: 03-5427-1541 FAX: 03-5441-7640

Email: m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>