

<シンポジウム 35—2>運動ニューロン疾患の分子病態の解明と治療法開発への展望

Seipinopathy/Seipin/BSCL2 関連運動ニューロン疾患

—神経変性における小胞体ストレスの重要性—

伊東 大介 八木 拓也 鈴木 則宏

(臨床神経 2011;51:1186-1188)

Key words : 小胞体ストレス, 運動ニューロン疾患, SPG17, セイピン, セイピノパチー

小胞体ストレスは筋萎縮性側索硬化症をはじめとして多くの神経変性疾患への関与が報告されており, 共通の分子病態と認識されつつある¹⁾. しかし, 神経変性の複雑な分子病態の中で小胞体ストレスのみを抽出し解析することは困難であり, また小胞体ストレスが単独もしくは中心的役割を担い神経変性を誘導しているか? に関しては懐疑的な意見もあった. われわれは, 常染色体優性遺伝性運動ニューロン疾患である seipinopathy が小胞体ストレスに関連した新規のコンホメーション病で, その病態解析は多くの神経変性疾患における小胞体ストレスの重要性の理解につながると考えその解析を進めている²⁾.

seipinopathy は, 英国の神経内科医 J.R. Silver が, 1966 年に, 上肢末梢の筋萎縮をともなう遺伝性痙性対麻痺として英国由来 2 家系を報告したのが最初である³⁾. 原因遺伝子が seipin/BSCL2 遺伝子の変異であることが同定されてから, 上位, 下位運動ニューロンの障害, 軸索変性などが様々な度合いで障害され疾患であることが明らかとなった. その症状は多彩で, distal spinal muscular atrophy (dHMN-V), Silver 症候群 (上肢末梢優位の筋力低下, 筋萎縮と痙性対麻痺), Charcot-Marie-Tooth disease, 痙性対麻痺 (SPG17) といった臨床像をとると報告されている⁴⁾⁵⁾. また, 同一変異, 同一家系内でも多彩な臨床症状をとる⁵⁾. 本疾患で同定された変異 N88S,

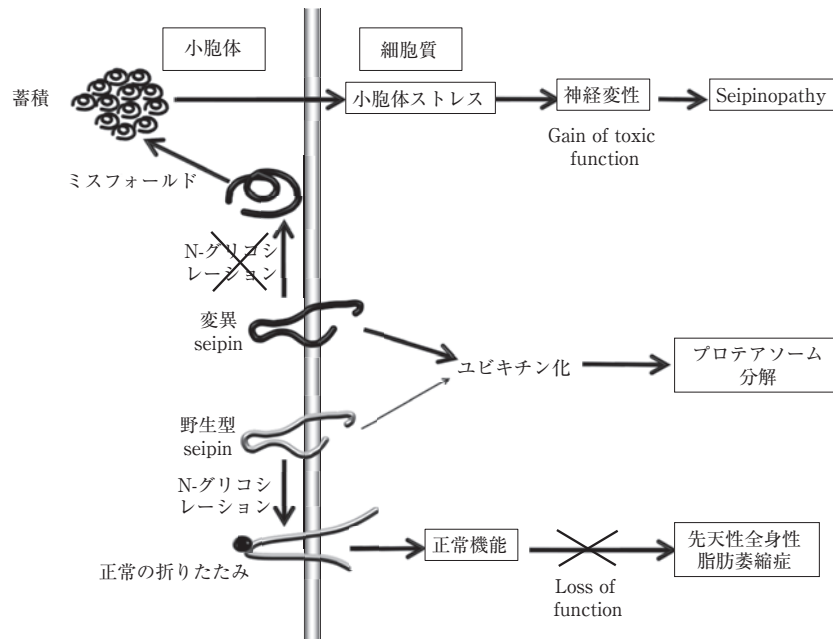


Fig. 1 Possible mechanisms of seipinopathy.

The *Seipin/BSCL2* gene was originally identified as a loss-of-function gene for rare autosomal recessive disease, congenital generalized lipodystrophy type 2. N88S and S90 L mutants, whose N-glycosylation is disrupted, appear to be improperly folded, resulting in their accumulation in the ER. Although the proteasome eliminate some of the mutant misfolded protein from the ER, excessive accumulation leads to ER stress, resulting in neuronal cell death.

S90L はいずれも seipin の N 結合型糖付加部位に存在し、その変異型では糖鎖修飾異常を呈することが示されている⁶⁾。蛋白質の合成過程での糖鎖修飾は小胞体内での折りたたみ、すなわち正常な立体構造を形成することにおいて重要である。糖鎖修飾が障害されると、小胞体内で異常蛋白質が蓄積することとなる。この状態を小胞体ストレスと呼び、種をこえて保存されたシグナル伝達 (unfolded protein response) が活性化して防御機構もしくは細胞死が誘導される⁷⁾。われわれは、本疾患に注目し強制発現培養細胞をもちいて解析したところ、変異型 seipin は小胞体内に折りたたみ不完全な蛋白として蓄積し、小胞体ストレスのマーカー (BiP, CHOP) の発現亢進と細胞死を誘導することをみいだした⁸⁾⁹⁾。さらに、Thy1 プロモーターをもちいて作成した変異型 seipin トランスジェニック (tg) マウスでは、週齢依存性に seipinopathy と酷似した上位、下位運動ニューロン障害が出現し、組織学的に小胞体ストレスの種々のマーカー (BiP, XBP1, Protein disulfide isomerase) の発現亢進も確認できた¹⁰⁾。したがって、変異型 seipin は、糖鎖修飾の障害で折り畳みが不完全な蛋白質となり、小胞体ストレスを介して運動ニューロン障害を誘導していることが示された (Fig. 1)。興味深いことに本マウスでは神経細胞の脱落はみとめず、小胞体ストレスのみで十分な運動神経の症状を引き出していると考えられ、小胞体ストレスが運動ニューロン疾患の新規治療ターゲットとなりうることを示された。以上より、本疾患の神経変性過程は小胞体ストレスが中心的役割を担っていると考えられ、神経変性疾患における小胞体ストレスを理解する上できわめて重要な知見と考えられる。さらに、小胞体ストレスをターゲットとした新規治療戦略の開発に本 tg マウスは強力なモデル動物になると期待している。

文 献

- 1) Turner BJ, Atkin JD. ER Stress and UPR in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Mol Med* 2006;6:79-86.
- 2) Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain* 2009;132:8-15.
- 3) Silver JR. Familial spastic paraplegia with amyotrophy of the hands. *Ann Hum Genet* 1966;30:69-75.
- 4) Auer-Grumbach M, Loscher WN, Wagner K, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in hereditary motor neuronopathy type V: a clinical, electrophysiological and genetic study. *Brain* 2000;123(Pt 8):1612-1623.
- 5) Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmuller H, et al. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol* 2005;57:415-424.
- 6) Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004;36:271-276.
- 7) Liu CY, Kaufman RJ. The unfolded protein response. *J Cell Sci* 2003;116:1861-1862.
- 8) Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of seipin/BSCL2-related motor neuron diseases. *Ann Neurol* 2007;61:237-250.
- 9) Ito D, Fujisawa T, Iida H, et al. Characterization of seipin/BSCL2, a protein associated with spastic paraplegia 17. *Neurobiol Dis* 2008;31:266-277.
- 10) Yagi T, Ito D, Nihei Y, et al. N88S seipin mutant transgenic mice develop features of seipinopathy/BSCL2-related motor neuron disease via endoplasmic reticulum stress. *Hum Mol Genet* 2011; in press.

Abstract**BSCL2-related neurologic disorders/seipinopathy: endoplasmic reticulum stress in neurodegeneration**

Daisuke Ito, M.D., Takuya Yagi, M.D. and Norihiro Suzuki, M.D.
Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

The *Seipin*/*BSCL2* gene was originally identified as a loss-of-function gene for congenital generalized lipodystrophy type 2, a condition characterized by severe lipoatrophy, insulin resistance, and hypertriglyceridemia. Whereas gain-of-toxic-function mutations (namely, mutations N88S and S90L) in the *seipin* gene have been identified in autosomal dominant motor neuron diseases such as Silver syndrome/spastic paraplegia 17 (SPG17) and distal hereditary motor neuropathy type V. Detailed phenotypic analyses have revealed that upper motor neurons, lower motor neurons and peripheral motor axons are variously affected in patients with these mutations.

We recently showed that the N88S and S90L mutations disrupt the N-glycosylation motif, enhance ubiquitination, and appear to result in proteins that are improperly folded, leading to accumulation of the mutant protein in the endoplasmic reticulum (ER). We also showed that expression of mutant in cultured cells activates the UPR pathway and induces cell death, suggesting that seipinopathy is tightly associated with ER stress, which has recently been reported to be associated with other neurodegenerative diseases. Further study of the pathological mechanisms of the mutant forms of seipin may lead to important new insights into motor neuron diseases, including other spastic paraplegia diseases and amyotrophic lateral sclerosis.

(Clin Neurol 2011;51:1186-1188)

Key words: Endoplasmic reticulum stress, motor neuron disease, SPG17, seipin, seipinopathy
