

神経変性疾患原因遺伝子Nna1/CCP1 遺伝子機能を AMSマウスを用いて解析する

Functional analysis of the Nna1/CCP1 gene which causes in neurodegenerative diseases using AMS mouse

研究者紹介

荒木 亜寿香 Asuka Araki (学術研究院医学・看護学系・医学部担当・講師)

概要

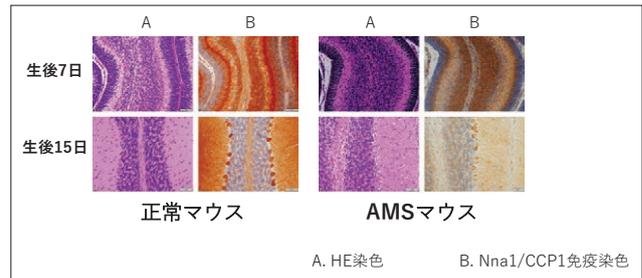
ヒトの神経変性症の多くは原因不明で、現在のところ有効な治療方法がない難病です。このような疾患を解析するために疾患モデル動物の利用があります。我々が研究するAMSマウスも疾患モデルマウスであり、小脳プルキンエ細胞が細胞死・消失します。その原因が機能未解明のNna1/CCP1 遺伝子の点突然変異であることを私たちは明らかにしました。なぜ特定の神経細胞が細胞死を起こすように選択されるのか、これに関する研究はほとんどありません。この謎を解明するために、Nna1/CCP1 遺伝子が元となって合成されるNna1/CCP1 タンパク質について調べました。

Human neurodegenerative disorders are intractable diseases of uncertain etiology, for which there is currently no effective treatment. Researches using animal models are necessary to elucidate the causes of these diseases and their therapeutic development. AMS mouse is one of disease model mice and one phenotype of the mouse is ataxia due to Purkinje cell degeneration in the cerebellum. We have clarified a point mutation in the Nna1/CCP1 gene leads to that neuronal cell death in AMS mouse. However, it still remains to be elucidated why a certain cell is affected by the gene abnormality. We are working to reveal this question through a functional analysis of Nna1/CCP1 protein, product of Nna1/CCP1 gene.

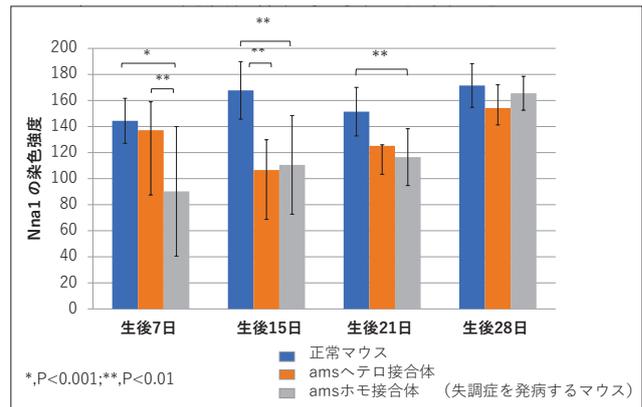
特色・研究成果・今後の展望

Nna1/CCP1 遺伝子はヒトやマウスが共通に持つ遺伝子の1つです。ヒト遺伝性神経変性症の一因にNna1/CCP1 遺伝子異常があります。Nna1/CCP1 遺伝子はNna1/CCP1 タンパク質をコードしますが、そのタンパク質の機能は十分にわかっていません。

AMSマウスが持つ最大の特徴は、Nna1/CCP1 遺伝子異常をPCR検査することによって発症前に疾患を診断できることです。この特色を利用して、Nna1/CCP1 タンパク質の個体発生を調べました。その結果、①運動の調節を司る小脳の神経細胞が発達する過程において、神経細胞内にNna1/CCP1 タンパク質が存在すること、②遺伝子異常があるAMSマウスでもNna1/CCP1 タンパク質は存在しているものの、遺伝子異常がないマウスに比べて有意にタンパク質量が少ないことがわかりました。Nna1/CCP1 タンパク質は変異タンパク質であるため、その機能が失われ、結果的に神経細胞が維持できないと推測されます。



マウスの小脳の組織像と免疫組織化学によるNna1/CCP1の発現



各マウス週齢における、プルキンエ細胞のNna1/CCP1の免疫組織化学的染色強度の違い

社会的実装への展望

神経細胞の他に、AMSマウスでは精子形成細胞も細胞死を起こします。つまり1つの遺伝子異常が異なる細胞の生存に影響しています。このような疾患モデルを調べることで、将来のヒト神経変性症あるいは男性不妊症の治療法の開発へ通じることを期待しています。