

小脳機能失調とコレステロール代謝異常の関連

Cerebellar ataxia caused by impaired cholesterol metabolism

大神信孝、大野晴美、大神恭子、加藤容子、河合妙子、榑智子、田口暢彦
 Nobutaka OHGAMI, Harumi OHNO, Kyoko OHGAMI, Yoko KATO, Taeko KAWAI,
 Tomoko KUNOGI, Nobuhiko TAGUCHI

要 旨

コレステロールは細胞膜の重要な構成成分の一つである一方、最近よく耳にする“メタボリックシンドローム”を進展させる悪玉因子として様々な病態に関わる。その代表的な疾病は動脈硬化などの循環器疾患であるが、遺伝的あるいは環境的素因によって、その循環を担う運び屋タンパク質の一つである NPC1 タンパク質が欠損したり、あるいはうまく働かなくなると、細胞内コレステロールの“巡り”が悪くなり、重篤な疾病を引き起こす。本稿では、その巡りが悪くなることによって惹起される小脳失調症について紹介したい。

キーワード：小脳失調症、コレステロール代謝

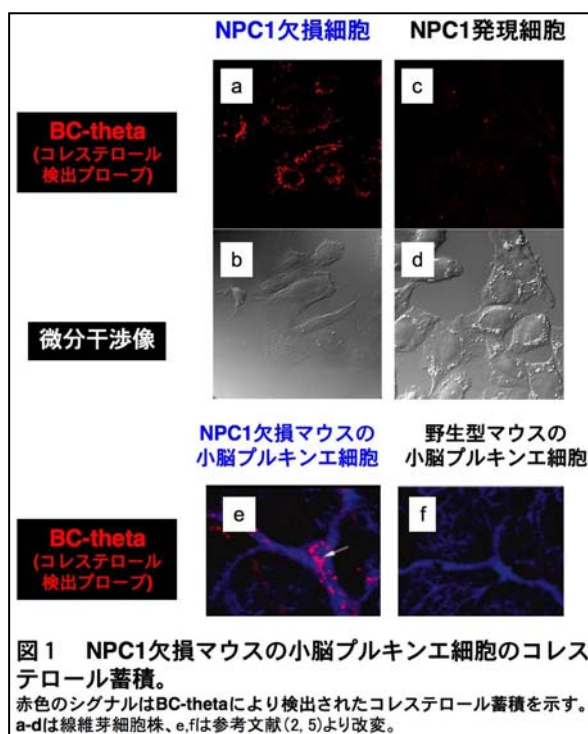
I. はじめに

小脳がダメージを受けると、平衡障害、言語障害など、様々な運動障害を生じ、日常生活に多大な影響をもたらす。その代表的疾患として「脊髄小脳失調症」が挙げられる。本疾患は日本だけでもおよそ二万人の患者がいる特定疾患であるが、抜本的な治療法が確立されていない。一方、最近メタボリックシンドロームというキーワードをよく耳にするが、その病態を積極的に進展させる悪性因子としてコレステロールが挙げられるのは周知の事実である。しかし単にコレステロールが関わる病態進展といっても、その過程は極めて複雑であり、まだ不明な点が多い。その一方で、コレステロール検出の高感度化^(1, 4)あるいはバイオ技術などの進化により、神経細胞内のコレステロールの循環が小脳失調症などの病態進展に重要な役割を果たしていることが分かってきた^(2, 5)。我々の体内ではコレステロールなどの脂質は悪玉コレステロールとして悪名高い低密度リポタンパク質（LDL）をはじめとする“殻のようなもの”に包まれて

循環している。一方、小脳といった中枢神経系は血液脳関門と呼ばれるバリアーにより血中リポタンパクとの交通が遮断されており、脳内にはコレステロールの恒常的供給に関わる独自のシステムがあり、主に神経細胞内で生合成されたコレステロールは細胞内小器官の間を活発に循環している。過去 10 年以上にわたる研究成果によると、細胞内でその循環を担ういくつかの“運び屋”タンパク質が見出されている。事実、その運び屋タンパク質が何らかの遺伝的・後天的素因によって欠損、あるいはうまく働かなくなると、細胞内コレステロールの“巡り”が悪くなり、重篤な疾病を引き起こすことが分かってきた。先天性小児疾患であるニーマンピック（NPC）病の患者さんの多くは先天的に NPC1 タンパク質に遺伝的に点変異を有しており、その結果、上述したような要因で中枢神経系の異常をきたし、生理機能障害、運動失調などを経て、最終的には死に至ることが分かってきた^(2, 3)。

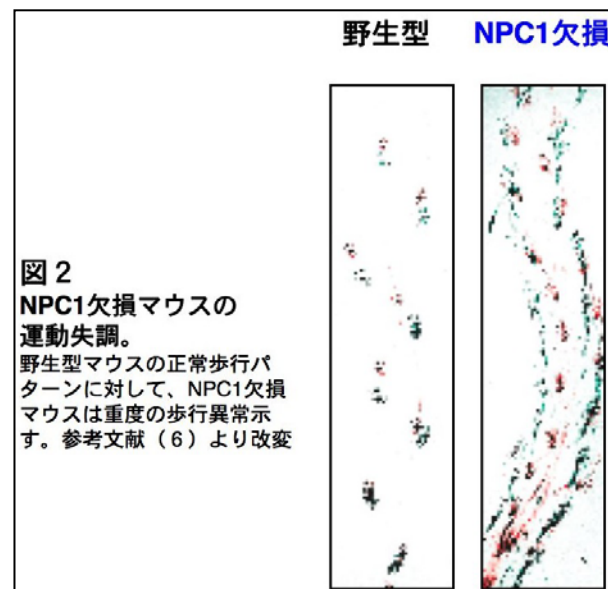
II. コレステロール代謝異常と小脳機能失調

細胞に蓄積したコレステロールを可視化するツールとして汎用されているとしてフィリピン染色が知られている。フィリピンはコレステロールと高親和性で結合するが、直ぐに退光する短所を併せ持つ為、蛍光顕微鏡での観察は困難が付きまとう。一方、新しいコレステロール検出法として、コレステロールと結合するプローブ、BC-thetaを用いた検出法が開発された⁽⁴⁾。BC-thetaは*Clostridium perfringens*が産生する毒素タンパク質由来の、コレステロールの検出プローブである。本プローブを用いて、NPC1欠損マウスの小脳におけるコレステロールの蓄積を検出すると、図1に示すようにプルキンエ細胞の細胞体および樹状突起にコレステロール蓄積している



ことが分かってきた^(2, 5)。Dennis KoらのNPC1遺伝子改変マウスを用いた解析結果によると、NPC1欠損マウスは小脳失調症の所見の一つである重篤な歩行異常を示した(図2)。更に、そのプルキンエ細胞はオートファジー(用語解説(1)参照)様の形態変化を示し、細胞死に至るとの報告がなされている

⁽⁶⁾。コレステロール代謝異常とオートファジー様形態変化の間をつなぐ詳細な機序解析が待たれる。



III. おわりに

脂質の一つであるコレステロールの循環を担う運び屋タンパク質の一つNPC1が欠損したり、あるいはうまく働かなくなることによって、細胞内コレステロールの“巡り”が悪くなり、重篤な小脳失調症を引き起こすことが分かってきた。一方、NPC1タンパク質は、ステロールセンシングドメイン(SSD; 用語解説(2)参照)と呼ばれている機能ドメインを有することが知られている。少なくともNPC1のSSDはコレステロールとの相互作用に何らかの役割を果たしていることが細胞レベルの実験により示唆されているが⁽⁷⁾、個体レベルでのSSDの生理的意義については明らかにされていない。今後はSSDに点変異導入したノックインマウス等を作製し、小脳機能にどのような影響があるか個体レベルでの解析結果が待たれる。

用語解説

(1)オートファジー (Autophagy) : 生体の恒常性維持に関与している、細胞内の異常なタンパク質等を分解するための細胞固有の仕組みの一つで、自食 (じしょく) とも呼ばれる。

(2)ステロールセンシングドメイン (SSD) : 細胞内コレステロール代謝において重要な役割を担うNPC1 などの既知の膜タンパク質が有する、5 回膜貫通部位から成る領域⁽⁸⁾。この領域は、それら膜タンパク質が関わる「コレステロール代謝」というキーワード、及び本膜領域の「疎水性の高さ」等から、おそらくコレステロールとの何らかの相互作用を担っているのではないかと予想されている⁽⁷⁻⁹⁾。NPC1 以外にSSDを有するタンパク質は、コレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素、あるいは細胞内コレステロールレベルのセンサータンパク質であるSCAP (SREBP-cleavage activating protein)などが挙げられる⁽¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Sugii, S., Reid, P. C., Ohgami, N., Shimada, Y., Maue, R. A., Ninomiya, H., Ohno-Iwashita, Y. and Chang, T. Y. (2003) Biotinylated theta-toxin derivative as a probe to examine intracellular cholesterol-rich domains in normal and Niemann-Pick type C1 cells. *J. Lipid Res.*, 44: 1033-1041.
- 2) Chang, T. Y., Reid, P. C., Sugii, S., Ohgami, N., Cruz, J. C., and Chang, C. C. (2005) Niemann-Pick type C disease and intracellular cholesterol trafficking. *J. Biol. Chem.*, 280: 20917-20920.
- 3) Chang, T. Y., Chang, C. C., Ohgami, N. and Yamauchi Y. (2006) Cholesterol Sensing, Trafficking, and Esterification. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 22: 129-157.

- 4) Waheed AA, Shimada Y, Heijnen HF, Nakamura M, Inomata M, Hayashi M, Iwashita S, Slot JW, Ohno-Iwashita Y. (2001) Selective binding of perfringolysin O derivative to cholesterol-rich membrane microdomains (rafts). *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 4926-4931.
- 5) Reid PC, Sakashita N, Sugii S, Ohno-Iwashita Y, Shimada Y, Hickey WF, Chang TY. (2004) A novel cholesterol stain reveals early neuronal cholesterol accumulation in the Niemann-Pick type C1 mouse brain. *J Lipid Res.*, 45: 582-591.
- 6) Ko DC, Milenkovic L, Beier SM, Manuel H, Buchanan J, Scott MP. (2005) Cell-autonomous death of cerebellar purkinje neurons with autophagy in Niemann-Pick type C disease. *PLoS Genet.*, 1: 81-95.
- 7) Ohgami, N., Ko, D. C., Thomas, M., Scott, M. P., Chang, C. C., and Chang, T. Y. (2004) Binding between the Niemann-Pick C1 protein and a photoactivatable cholesterol analog requires a functional sterol-sensing domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 12473-12478.
- 8) Carstea ED, et al. (1997) Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*, 277: 228-231.
- 9) Kuwabara PE, Labouesse M. (2002) The sterol-sensing domain: multiple families, a unique role? *Trends Genet.* 18: 193-201.
- 10) Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. (2006) Protein sensors for membrane sterols. *Cell*, 124: 35-46.

——著 者——

大神信孝 (Nobutaka Ohgami)

中部大学・生命健康科学部・生命医科学科 講師。2001 年、熊本大学・大学院・薬学研究科修了、薬学博士。米国ダートマス大学医学部 Ta-Yuan Chang 研究室にて American Heart Association postdoctoral fellow、続いて The National Niemann-Pick Disease Foundation postdoctoral fellow として約 5 年間研究に従事した。2005 年 10 月、中部大学・生命健康科学研究所に講師として赴任し、2006 年 4 月より現職。専門分野は環境衛生学。主な研究テーマは遺伝子改変マウスを用いた生理機能解析、細胞内コレステロール代謝など。2002 年日本動脈硬化学会若手奨励賞、2004 年国際動脈硬化学会若手奨励賞、2005 年ルシル・スミス賞など受賞。