

## 栄養センサーmTORC1の異常が多様な神経疾患を引き起こす仕組みを解明

### 1. 発表者：

饗場 篤 (東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 動物資源学部門 教授)  
葛西 秀俊 (東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 動物資源学部門 助教)

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 結節性硬化症や神経変性疾患などの疾患に関与するタンパク質複合体 mTORC1 の活性をさまざまな組織や発生のタイミングで操作できる遺伝子改変マウスを作製しました。
- ◆ 胎生期の脳における mTORC1 の活性化は小頭症を引き起こした一方で、成熟期の活性化は巨脳症やてんかん、神経変性疾患様の症状を発症しました。
- ◆ 脳の発達時期によって mTORC1 は異なる機能を持ち、この違いが多様な神経疾患を引き起こす基盤となっていることが明らかとなりました。

### 3. 発表概要：

細胞の成長や増殖の制御に関与するタンパク質複合体 mTORC1 (注1) は、その機能の異常ががんや糖尿病などさまざまな疾患の原因となります。脳においては、mTORC1 の働きの破綻は結節性硬化症 (注2) ・神経変性疾患 (注3) など多様な神経疾患との関連が示唆されています。しかし、mTORC1 の異常が多様な神経疾患と結びつく仕組みについては明らかになっていませんでした。

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター動物資源学部門の葛西秀俊助教と饗場篤教授らの研究グループは、mTORC1 が恒常的に活性化した遺伝子改変マウスを作製し、脳における mTORC1 の機能と疾患の関連について検証しました。その結果、胎生期の脳における mTORC1 の活性化によって神経細胞が細胞死をおこし、脳の萎縮 (小頭症) を引き起こしました。対照的に、成熟期における mTORC1 の活性化は、脳が肥大化すると同時にてんかんや神経変性疾患を発症しました。

このことから、mTORC1 は脳の発達時期によって全く異なる役割を持つことが初めて明らかとなり、この違いが mTORC1 活性の異常によって引き起こされる神経疾患の多様性の基盤となっていることが裏付けられました。mTORC1 が関与する神経疾患のモデル動物が確立されたことによって、今後、てんかんや神経変性疾患の発症メカニズムの理解や治療戦略に寄与すると期待されます。

### 4. 発表内容：

#### 研究の背景

mTOR は進化的に保存された細胞内シグナル伝達分子で、エネルギー代謝の中枢を担っています。mTOR は mTORC1 および mTORC2 と呼ばれる異なる 2 つのタンパク質複合体として機能し、mTORC1 はアミノ酸や栄養因子などによって活性化し、タンパク質合成やオートファジー (注4) を通して細胞の成長や増殖を制御しています。mTORC1 の働きの破綻は癌や糖尿病といった多くのヒトの疾患に関与しており、中枢神経系においてもさまざまな疾患が mTORC1 に関連していることが示唆されています。例えば、結節性硬化症は疾患の原因が mTORC1 制御因子の TSC1/2 の機能欠損変異であることから、mTORC1 の恒常的な活性化が発症に結びついていると考えられています。また、神経変性疾患において

も mTORC1 の異常な活性化が認められており、mTOR 阻害剤のラパマイシンが治療薬として注目を集めています。しかし、mTORC1 がいかんにして多様な神経疾患を引き起こすのかという点については明らかになっていませんでした。したがって、mTORC1 が関連する疾患のモデル動物を樹立し解析することは、いかんにして栄養シグナルの破綻が多様な神経症状を引き起こすのかという臨床医学の重要問題につながるるとともに、脳機能における mTORC1 の役割を理解するという基礎医学的な観点においても非常に重要です。

## 研究の内容

脳は、神経前駆細胞が活発に分裂・分化を行う発達期と、分化した神経細胞が高次機能を発揮する成熟期で大きくその機能が異なります。そこで研究グループは mTORC1 の活性をさまざまな組織や発生のタイミングで（時間的・空間的）制御することができる遺伝子改変（Tg）マウスを作製しました。まず、発生初期の前脳（注5）において mTORC1 を活性化して、大脳皮質の幹細胞や前駆細胞における mTORC1 の機能を検討しました。その結果、Tg マウスにおいて大脳皮質および海馬が著しく萎縮し、小頭症様の症状が観察されました。この萎縮の原因を調べたところ、胎生期において神経前駆細胞が細胞死（アポトーシス）によって著しく死滅していることが明らかとなりました。このことから、mTORC1 は大脳皮質の発生初期において神経前駆細胞の生存に重要な役割を担っていると結論付けました。

次に、脳発生後期の分化した神経細胞において mTORC1 を活性化した Tg マウスを作製したところ、生後1週を過ぎた頃から著しい成長遅滞を起こし、離乳期（3週齢）以前に死亡しました。この Tg マウスの脳形態を調べた結果、大脳皮質および神経細胞の肥大化が観察されました。さらに、大脳皮質の層構造（注6）が乱れていたことから、発生後期において mTORC1 は神経細胞のサイズおよび細胞構築に重要な役割を担っていることが明らかとなりました。

同様に成熟期の前脳における mTORC1 の活性化によっても Tg マウスは死亡し、大脳皮質と神経細胞の肥大化が引き起こされました。この Tg マウスの脳波を解析した結果、脳波の著しい乱れに伴うてんかん発作によって死亡したことが明らかとなりました。mTORC1 による神経細胞の生存についても解析した結果、Tg マウスの大脳皮質の神経細胞において内部に異常なタンパク質が蓄積していました。さらに、これらの神経細胞の周囲において、変性細胞の食作用を持つマイクログリアの活性化が観察されたことから、Tg マウスの大脳皮質は mTORC1 の活性化によって神経変性疾患様の病態を示すと結論付けました。これらの解析から、mTORC1 は発達期と成熟期の大脳皮質において全く異なる機能を持つことが初めて明らかとなり、この違いが mTORC1 の異常によって引き起こされる神経疾患の多様性の基盤となっていることが裏付けられました（添付資料の図参照）。

## 今後の展開

結節性硬化症や神経変性疾患の病態を再現できるモデルマウスが確立されたことによって、疾患の発症メカニズムの解明につながると期待されます。また、本研究で作出した Tg マウスは、原理的にどの組織においても時間的・空間的に mTORC1 シグナルの活性化を制御することができます。従って今後は、中枢神経系以外での組織における mTORC1 の機能や疾患との関わりを明らかにできると期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名： Cell Reports（5月22日オンライン版）  
論文タイトル： Selective activation of mTORC1 signaling recapitulates microcephaly, tuberous sclerosis and neurodegenerative diseases  
著者： Hidetoshi Kassai, Yuki Sugaya, Shoko Noda, Kazuki Nakao, Tatsuya Maeda, Masanobu Kano, Atsu Aiba\*

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 動物資源学部門 教授  
饗場 篤（あいば あつ）  
Tel：03-5841-3638  
E-mail：aiba@m.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

(注1) mTORC1：

mammalian target of rapamycin complex 1の略称。複数のタンパク質から構成され、その一つである mTOR は免疫抑制剤 rapamycin の標的分子として同定されました。mTORC1 は細胞内外のさまざまな栄養シグナルを統合し、細胞の成長や増殖を制御する機能を持ちます。

(注2) 結節性硬化症：

全身に良性の腫瘍が形成される常染色体優性の疾患で、難病に指定されています。神経系においては、脳腫瘍・てんかん・自閉症などさまざまな症状があらわれ、現在のところ根本的な治療法のみならず、各症状の発症メカニズムすら十分に明らかにされていません。

(注3) 神経変性疾患：

アルツハイマー病・ハンチントン病・パーキンソン病・筋萎縮性側索硬化症に代表される疾患の総称です。神経細胞の脱落によって認知機能など脳の高次機能に障害があらわれる社会的にも関心の高い疾患群です。

(注4) オートファジー：

細胞が持つタンパク質分解機構の一つで、神経細胞では異常なタンパク質の蓄積を防いでいると考えられています。

(注5) 前脳：

大脳皮質・海馬を含む脳の領域。特に大脳皮質は記憶や学習といった脳の高次機能に関わり、高等動物において非常に発達しています。

(注6) 大脳皮質の層構造：

大脳皮質は神経細胞の誕生順に従って6層の層構造を形成し、各層には機能的・形態的に類似した神経細胞が分布します。

8. 添付資料：

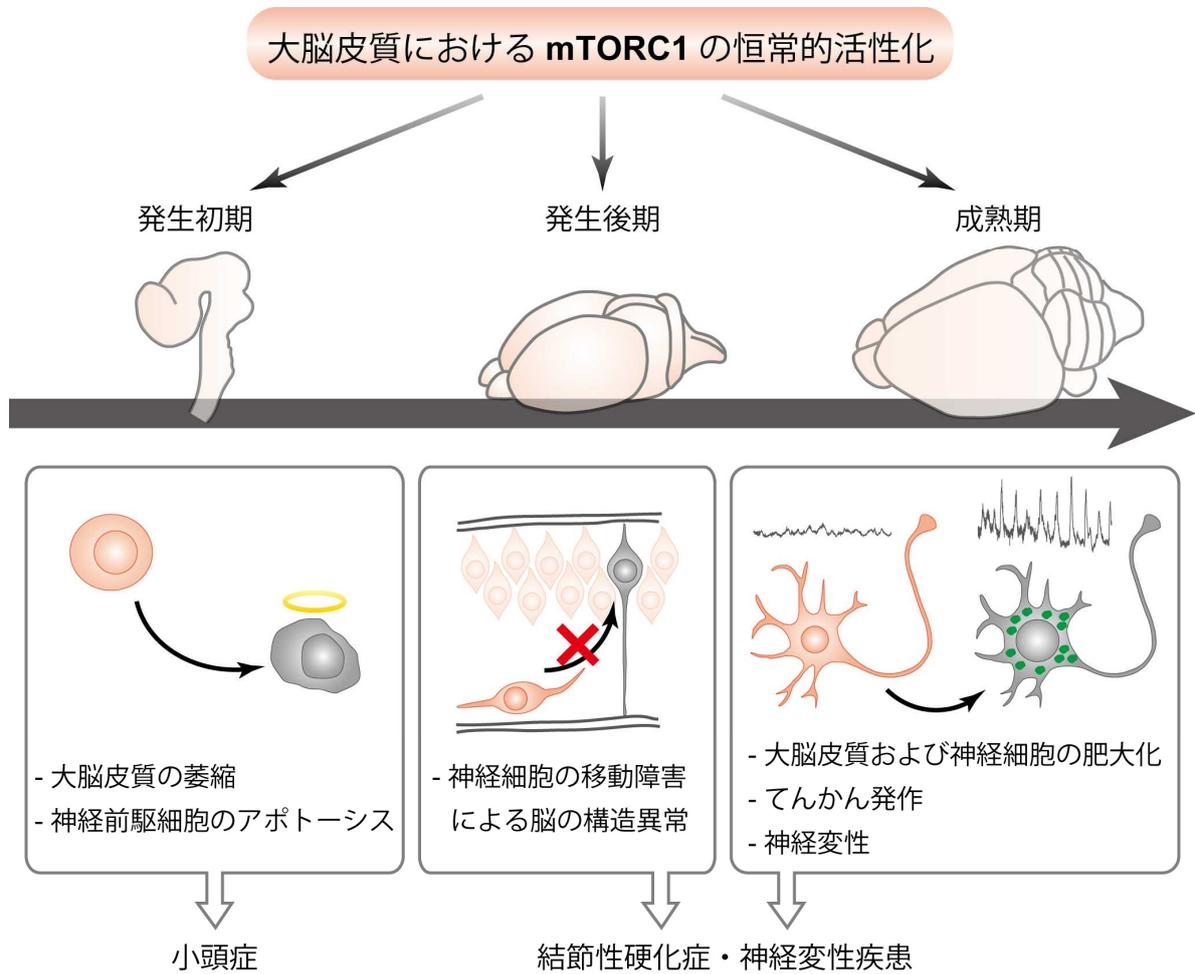


図 脳の発達の各時期における mTORC1 の機能と、その破綻による神経疾患の発症