

## CHCHD10 遺伝子変異による認知症発症メカニズムの解明と治療薬探索

草苺伸也

東京医科大学 薬理学分野

### 【研究の背景】

前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia: FTD) は神経変性疾患のひとつで、60 歳以下の若年性認知症においてはアルツハイマー病に次いで患者数が多い。この FTD では、前頭葉および側頭葉の萎縮に起因する認知機能障害のほか、顕著な人格変化や行動異常を示し、その患者の一部は家族性に発症する。これまで、FTD 患者家系を対象とした研究により、複数の原因遺伝子が同定されているが、未だ発症メカニズムに不明な点が多く、根本的な治療法や治療薬も確立されていない。

2014 年、ある FTD 患者家系において、CHCHD10 遺伝子に変異が見つかり、FTD 原因遺伝子として新たに CHCHD10 が同定された<sup>1)</sup>。CHCHD10 はミトコンドリアに限局して発現し、mitofilin や CHCHD3、CHCHD6 などと複合体 mitochondrial contact site and cristae organizing system (MICOS) を形成し、ミトコンドリアのクリステ形成や ATP の産生など様々なミトコンドリアの機能制御に関与する<sup>1-3)</sup>。これまでに FTD 発症に関わる複数の CHCHD10 遺伝子変異が同定され<sup>4,5)</sup>、遺伝子変異による分子機能低下に伴ったミトコンドリア機能異常が FTD 発症に関わると考えられているが、その発症および神経細胞死メカニズムは未だ明らかではない。一方、最近、CHCHD10 遺伝子破壊マウスが作製されたものの、FTD 様症状は認められないことから<sup>6)</sup>、これまでの仮説とは異なるメカニズムによって発症する可能性が示唆されつつある。

### 【目 的】

本研究では、FTD の治療薬および治療法の確立を目指し、培養細胞を用いて CHCHD10 遺伝子変異による神経細胞死および FTD 発症メカニズム解析を行う。

### 【方 法】

CHCHD10 の野生型および変異体を過剰発現するアデノウイルスを構築し、培養細胞を用いて CHCHD10 過剰発現により細胞死を誘導できるか検討した。さらに、確立した CHCHD10 誘導細胞死を用いて、細胞死に関連するシグナル分子を同定し、細胞死メカニズムの解明を試みた。

### 【結 果】

CHCHD10 発現アデノウイルスを用いて神経細胞死との関連について検討を行った結果、野生型 CHCHD10 の過剰発現により細胞死が誘導されることが明らかとなった。また、CHCHD10 変異体の過剰発現では、野生型に比べ細胞死がより強く誘導された。さらに、詳細な細胞死メカニズムの解析を行った結果、CHCHD10 による細胞死はミトコンドリア依存性のアポトーシスであり、CHCHD10 変異体の過剰発現によって細胞質画分での cytochrome *c* の発現レベルの増加が引き起こされるものの、Caspase-3 の活性化を示す切断は認められなかった。

## 【考 察】

これまで、CHCHD10 の遺伝子変異による FTD 発症メカニズムとして、遺伝子変異に伴う CHCHD10 機能低下に起因するミトコンドリア機能異常が関わると考えられてきたが、CHCHD10 遺伝子破壊マウスが FTD 様の表現型を示さないことから、CHCHD10 遺伝子変異による細胞毒性の獲得が FTD 発症に関わる可能性が示唆されていた。本研究において、CHCHD10 野生型および変異体の過剰発現により細胞死の誘導が認められたことから、CHCHD10 は遺伝子変異によって細胞毒性を獲得し、神経細胞死を引き起こす可能性が考えられる。さらに、CHCHD10 による細胞死では、一般的なミトコンドリア依存性アポトーシスと同様に cytochrome *c* が細胞質へと放出されるにもかかわらず、Caspase-3 には依存しないことが明らかとなった。この結果から、CHCHD10 による細胞死は、一般的なアポトーシスとは異なるシグナル経路で誘導される可能性が示唆される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在、FTD の発症メカニズムに不明な点が多く残されており、このため根本的治療薬および治療法の確立には至っていない。このため、本研究成果は FTD 発症メカニズム解明への一助となるものとする。また、今回、確立した CHCHD10 による細胞死誘導は、有効的な治療薬のスクリーニングに利用可能であることから、FTD 治療薬の確立に貢献できるものとする。

## 【参考・引用文献】

1. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chausseot A, Genin EC, Lacas-Gervais S, Fragaki K, Berg-Alonso L, Kageyama Y, Serre V, Moore DG, Verschuere A, Rouzier C, Le Ber I, Augé G, Cochaud C, Lespinasse F, N'Guyen K, de Septenville A, Brice A, Yu-Wai-Man P, Sesaki H, Pouget J, Paquis-Flucklinger V (2014) A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain* 137: 2329-2345.
2. Pfanner N1, van der Laan M, Amati P, Capaldi RA, Caudy AA, Chacinska A, Darshi M, Deckers M, Hoppins S, Icho T, Jakobs S, Ji J, Kozjak-Pavlovic V, Meisinger C, Odgren PR, Park SK, Rehling P, Reichert AS, Sheikh MS, Taylor SS, Tsuchida N, van der Bliek AM, van der Klei IJ, Weissman JS, Westermann B, Zha J, Neupert W, Nunnari J (2014) Uniform nomenclature for the mitochondrial contact site and cristae organizing system. *J Cell Biol* 204: 1083-1086.
3. Genin EC, Plutino M, Bannwarth S, Villa E, Cisneros-Barroso E, Roy M, Ortega-Vila B, Fragaki K, Lespinasse F, Pinero-Martos E, Augé G, Moore D, Burté F, Lacas-Gervais S, Kageyama Y, Itoh K, Yu-Wai-Man P, Sesaki H, Ricci JE, Vives-Bauza C, Paquis-Flucklinger V (2015) CHCHD10 mutations promote loss of mitochondrial cristae junctions with impaired mitochondrial genome maintenance and inhibition of apoptosis. *EMBO Mol Med* 14; 8: 58-72.
4. Chausseot A, Le Ber I, Ait-El-Mkadem S, Camuzat A, de Septenville A, Bannwarth S, Genin EC, Serre V, Augé G; French research network on FTD and FTD-ALS., Brice A, Pouget J, Paquis-Flucklinger V (2014) Screening of CHCHD10 in a French cohort confirms the involvement of this gene in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging* 35: 2884.e1-4.
5. Zhou ZD, Saw WT, Tan EK (2017) Mitochondrial CHCHD-Containing Proteins: Physiologic Functions and Link with Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* 54(7): 5534-5546.
6. Burstein SR, Valsecchi F, Kawamata H, Bourens M, Zeng R, Zuberi A, Milner TA, Cloonan SM, Lutz C, Barrientos A, Manfredi G (2018) In vitro and in vivo studies of the ALS-FTLD protein CHCHD10 reveal novel mitochondrial topology and protein interactions. *Hum Mol Genet* 27(1):160-177.