

前頭側頭型認知症原因因子 CHCHD10 の新たな生理機能と認知症発症との関係解明

草苺伸也

東京医科大学 薬理学分野

【研究の背景】

認知症のひとつである前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia:FTD) は、他の認知症に比べ 65 歳未満の若年層での発症割合が高く、前頭葉および側頭葉の萎縮・変性による認知機能障害のほか、顕著な人格変化や行動異常を呈す。FTD 患者の一部は家族性に発症し、FTD 患者家系を対象とした研究により、発症に関わる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 年に新たな FTD 原因遺伝子として同定された CHCHD10 は、ミトコンドリアに局在し、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¹⁻³⁾。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⁴⁾、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たが、CHCHD10 遺伝子破壊マウスでは FTD 様症状は認められず⁵⁾、これまでの発症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った。最近、FTD 発症に関わる CHCHD10 変異体を発現させたノックインマウスやトランスジェニックマウスにおいてミトコンドリアの機能異常に起因する運動障害や心筋症が認められるなど^{6,7)}、遺伝子変異による細胞毒性の獲得を示唆する知見が報告されつつあるが、神経細胞死メカニズムは未だよくわかっていない。

【目 的】

我々はすでに、培養細胞を用いた解析から CHCHD10 が遺伝子変異によって細胞毒性を獲得することを明らかにしているが、その分子メカニズムは不明な点が多い。本研究では、CHCHD10 遺伝子変異による神経細胞死および FTD 発症の詳細な分子メカニズムを明らかにし、FTD 治療薬および治療法の確立を目指す。

【方 法】

プロテオミクス解析により、FTD 発症に関わる CHCHD10 変異体に結合する分子を探索し、CHCHD10 遺伝子変異による神経細胞死に関わる制御因子の同定を試みた。さらに、同定した関連因子に対する CHCHD10 の作用について、そのメカニズム解析を行った。

【結 果】

プロテオミクス解析の結果、50 以上の CHCHD10 結合分子候補が得られた。これら候補分子について、細胞ライセートを用いて共免疫沈降による検証を行ったところ、複数の細胞死制御関連因子が CHCHD10 に結合することが明らかとなった。また、興味深いことに FTD 発症に関わる CHCHD10 変異体では、野生型に比べこれらの因子との結合が増強する傾向が認められた。さらに、CHCHD10 との結合に必要な細胞死制御因子内の結合ドメインを明らかにした。

【考 察】

複数の細胞死制御関連因子が CHCHD10 に結合し、さらに FTD 発症に関わる CHCHD10 変異体では野生型に比べこれらの因子との結合が増強することから、CHCHD10 変異体はこれらの制御因子を介して神経細胞死を誘導する可能性が考えられた。また、CHCHD10 との結合に必要な細胞死制御因子内の結合ドメインの同定により、この結合ドメインに作用する化合物を探索することで、FTD 治療薬として有効な薬物の確立が可能になるものと考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在、FTD の発症メカニズムには不明な点が多く残されており、根本的治療薬の確立には至っていない。このため、本研究成果は FTD の発症メカニズム解明と治療薬の確立への一助になるものとする。また、ミトコンドリアの機能異常は、心筋症や細胞のがん化など様々な疾患の発症および病態に関与することが報告されており、本研究成果は認知症のみならず、多様な疾患への発展性を有すると考えている。

【参考・引用文献】

1. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chaussenot A, Genin EC, Lacas-Gervais S, Fragaki K, Berg-Alonso L, Kageyama Y, Serre V, Moore DG, Verschueren 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. Chaussenot 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. 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.
6. Anderson CJ, Bredvik K, Burstein SR, Davis C, Meadows SM, Dash J, Case L, Milner TA, Kawamata H, Zuberi A, Piersigilli A, Lutz C, Manfredi G. (2019) ALS/FTD mutant CHCHD10 mice reveal a tissue-specific toxic gain-of-function and mitochondrial stress response. *Acta Neuropathol* 138(1):103-121.
7. Shammas MK, Huang X, Wu BP, Fessler E, Song IY, Randolph NP, Li Y, Bleck CK, Springer DA, Fratter C, Barbosa IA, Powers AF, Quirós PM, Lopez-Otin C, Jae LT, Poulton J, Narendra DP (2022) OMA1 mediates local and global stress responses against protein misfolding in CHCHD10 mitochondrial myopathy. *J Clin Invest* 132(14): e157504.