

Press Release

2020 年 12 月 28 日

京都大学アイセムス（物質－細胞統合システム拠点）

ABCA13 の異常によるコレステロール輸送障害は 統合失調症を引き起こす

京都大学アイセムス（物質－細胞統合システム拠点）の植田和光特定教授と農学研究科の木岡紀幸教授、大学院博士課程学生中塔充宏さんの研究グループは、神経細胞でコレステロール^{※1}を運ぶ ABCA13 の異常が統合失調症を引き起こすことを、細胞を用いた実験とモデルマウスを用いて明らかにしました。12 月 8 日に米国学術誌 Journal of Biological Chemistry にて公開されました。

<概要>

ABCA13 は、細胞膜を介して物質輸送を行う ABC タンパク質^{※2}の一種であり、ヒトがもつ 48 種の ABC タンパク質のうちで最も大きい(5,058 アミノ酸)ものです。これまで遺伝的多型の研究などから、精神疾患との関連が示唆されていましたが、直接的な関連やその機能に関しては、明らかになっていませんでした。

今回、研究グループは、マウスの ABCA13 の遺伝子を単離し、ヒト培養細胞にて働かせ、その機能を解析しました。その結果、精神疾患との関連が示唆される変異を導入した ABCA13 は、細胞膜から小胞へとコレステロールを輸送する活性を、失ってしまうことが明らかになりました。

さらに、ABCA13 遺伝子が働かないように操作したノックアウトマウスを樹立しました。その生存期間や見た目は、通常のマウスとは変わりがなく、さらにその行動を解析しました。統合失調症の指標であるプレパルス・インヒビション^{※3}について、解析したところ、異常が見られました。通常のマウスは、大きな音を出す前に小さな音を聞かせると、それほど驚くことはありませんが、ABCA13 遺伝子のノックアウトマウスでは、音に驚きやすいといった行動がみられました。

さらに、研究グループは、マウスの脳の神経細胞における ABCA13 遺伝子の働きを解析し、この遺伝子が働かないと、神経細胞の小胞内にコレステロールが蓄積しないことを明らかにしました。

今後、ABCA13 遺伝子の働きをさらに解析することで、統合失調症、うつ病などの精神疾患に対する新しい治療戦略の開発につながることを期待されます。

用語解説

※1 コレステロール

これまでコレステロールの生理的役割は、細胞膜を物理的に強くすることや細胞膜のイオン透過性を抑制する静的なものだと考えられてきた。しかし、最近、細胞膜を介したシグナル伝達などの調節に関わる「細胞膜内シグナル分子」として機能するという、コレステロールの動的な役割が示唆され始めた。

※2 ABCタンパク質

ATPの加水分解エネルギーを利用し細胞膜を介した物質輸送を行うタンパク質のこと。脂質、

糖、ビタミンなどの代謝に関わる物質や、外来の薬物、イオン、ペプチドなど、様々な物質を輸送することが知られている。地球上の生物全てが持っている。

※3 プレパルス・インヒビション

強い感覚刺激を動物に突然与えることで生じる瞬目反射などの驚愕反応が、直前に比較的弱い刺激を与えることで抑制される現象。最もよく用いられる統合失調症の精神生理学的指標の一つ。

研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費（基盤S）「脂質輸送型ABC蛋白質の謎に迫る」の一環として行われました。

論文タイトル・著者

“ABCA13 dysfunction associated with psychiatric disorders causes impaired cholesterol trafficking”

（参考訳：ABCA13 の異常によるコレステロール輸送の障害は精神疾患を引き起こす）

著者：Mitsuhiro Nakato, Naoko Shiranaga, Maiko Tomioka, Hitomi Watanabe, Junko Kurisu, Mineko Kengaku, Naoko Komura, Hiromune Ando, Yasuhisa Kimura, Noriyuki Kioka, and Kazumitsu Ueda

Journal of Biological Chemistry | DOI: 10.1074/jbc.RA120.015997