

中枢神経系の発生や機能維持に重要な仕組みの一端を解明
～オリゴデンドロサイトの分化・成熟へのタンパク質メチル化の効果～

研究成果のポイント

1. タンパク質のアルギニンをメチル化^{注1)}する酵素 PRMT1 が、神経系細胞の分化や成熟に必須であることを発見しました。
2. 特に、中枢神経系の重要な構成要素であるグリア細胞の一つオリゴデンドロサイト^{注2)}の分化・成熟・ミエリン^{注3)}形成に必須である事を明らかにしました。
3. PRMT1 によるメチル化の重要性を解明したことで、オリゴデンドロサイトの分化やミエリン形成過程の分子的理解が一層深まることが期待されます。

国立大学法人筑波大学 生命領域学際研究センター 深水昭吉教授らは、タンパク質メチル化酵素である PRMT1 遺伝子を中枢神経系特異的に欠損したマウスを解析し、本タンパク質がオリゴデンドロサイトの分化・成熟に必須であることを明らかにしました。

PRMT1 は、細胞内シグナル伝達、転写制御、DNA 修復機構などに関わることが知られています。これまでに、胎生期では PRMT1 が中枢神経系で非常に強く発現していることが分かっていたのですが、その役割は未解明でした。本研究グループは、PRMT1 を中枢神経系特異的に欠損したコンディショナルノックアウトマウス(PRMT1-CKO マウス)を作製し、PRMT1 がオリゴデンドロサイトの分化・成熟に必須であることを明らかにしました。

この発見は、これまで不明だった生体内におけるタンパク質のアルギニンメチル化酵素の重要性を示す新たな知見を提供するものです。

本研究の成果は、米国の2016年1月29日付で米国生化学・分子生物学会(ASBMB)の「Journal of Biological Chemistry」で公開されました。

* 本研究は、

科学研究費補助金補助研究 基盤(A)「アルギニンメチル化酵素と栄養補給路の機能的ネットワークの解明」(研究期間:平成25年度～28年度、研究体表者:深水 昭吉)の助成を得て実施されました。

研究の背景

中枢神経系の重要な構成要素であるグリア細胞の一つオリゴデンドロサイトは、神経細胞のメンテナンスやミエリンの形成に重要な役割を果たしています。オリゴデンドロサイトは、神経細胞と同様に神経幹細胞から分化しますが、その仕組みは明らかにされていません。近年、オリゴデンドロサイトの分化に、タンパク質の翻訳後修飾が重要である可能性が示されつつありますが(Dupree H. et al., Neuron 2007)、その制御因子を含め不明な点が多く残されています。タンパク質のアルギニンメチル化の主要な酵素であるPRMT1は、生体内に広く存在し、胎生期マウスの中枢神経系での強い発現が認められます。しかし、全身性のPRMT1遺伝子欠損マウスは

胎生早期に致死となるため(Pawlak et al., Mol. Cell. Biol. 2000)、現在に至るまで生体内におけるPRMT1の機能は、中枢神経系細胞の発生や分化への関与も含めて未解明でした。

研究内容と成果

本研究では、中枢神経系における PRMT1 の機能を調べるため、中枢神経系特異的に PRMT1 遺伝子を欠損するマウス(PRMT1-CKO)を作製し、解析を行いました。その結果、PRMT1-CKO マウスは、野生型マウスと同様に出生するものの、その後の成長遅延に加え、震えや運動失調を呈し(図1)、生後 2 週間ほどで死亡することが明らかとなりました。また、PRMT1-CKO 産仔の脳組織の解析から、本来ならば神経細胞に巻きついているミエリンがほぼ完全に消失していることが判明しました(図2)。さらに、PRMT1-CKO 産仔の脳では、神経細胞や他のグリア細胞であるアストロサイトの減少は認められなかったものの、成熟したオリゴデンドロサイトや、その分化段階にある細胞の減少が認められました。

以上の結果から、アルギニンメチル化酵素 PRMT1 はオリゴデンドロサイトの分化・成熟に必須であり、中枢神経系の発生や機能維持に重要であることが証明されました(図3)。この成果は、PRMT1 の中枢神経系での機能を明らかにしたことに加え、これまで不明であった生体内におけるタンパク質のアルギニンメチル化酵素の重要性を示す新たな知見を提供するものです。

今後の展開

脳の形成と機能維持には、構成する細胞群の正しい発生や成熟、また、細胞間の相互作用のバランスが必要です。しかし、中枢神経系細胞の分化、成熟の制御機構については、未だ不明の点が多く残されています。今回、中枢神経系におけるタンパク質メチル化の役割の一端が解明されたことは、PRMT1 が担うメチル化反応の機能的ネットワークの解明を含め、オリゴデンドロサイトの分化やミエリン形成過程への分子基盤の理解へと繋がるのが期待されます。

用語解説

注1) アルギニンメチル化

アルギニンメチル化は、翻訳後修飾(タンパク質は生合成された後に生化学的に修飾され、働きが大きく変化する)の一つであり、タンパク質アルギニンメチル化酵素(PRMT)が S-アデノシルメチオニン(SAM)をメチル基供与体としてメチル基を転移する反応である。ヒストンや多くの非ヒストンタンパク質がアルギニンメチル化されることによって、多岐に渡る細胞機能が制御されている。

注2) オリゴデンドロサイト

脳には、神経細胞に加えて、脳環境の恒常性に寄与しているグリア細胞が存在する。グリア細胞は、神経細胞の活性やシナプスの形成制御など、脳の活動に重要な役割を担っている。グリア細胞の一つであるオリゴデンドロサイトは、神経細胞の軸索に巻きついてミエリンを形成する。

注3) ミエリン

神経細胞の軸索を何重にも取り巻いている密な膜構造で、脂質に富み絶縁体として働く。ミエリンは軸索全体を覆っているのではなく、一定の間隔を開けており、この絶縁体の隙間を電気信号が飛び飛びで伝わる「跳躍伝導」によって、神経伝達速度を飛躍的に向上させている。また、ミエリンは信号伝達のほかに、神経細胞への栄養補給の役割も担っている。



図1 PRMT1-CKOマウス新生仔は成長遅延を示す

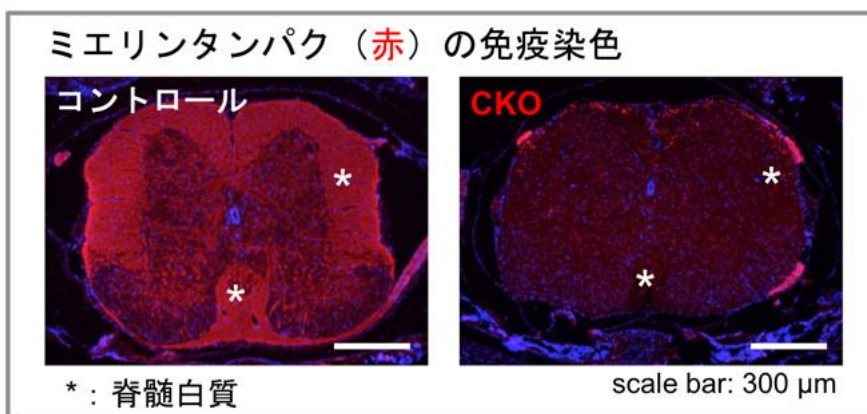


図2 PRMT1-CKOマウスでは、ミエリンタンパクが顕著に減少する

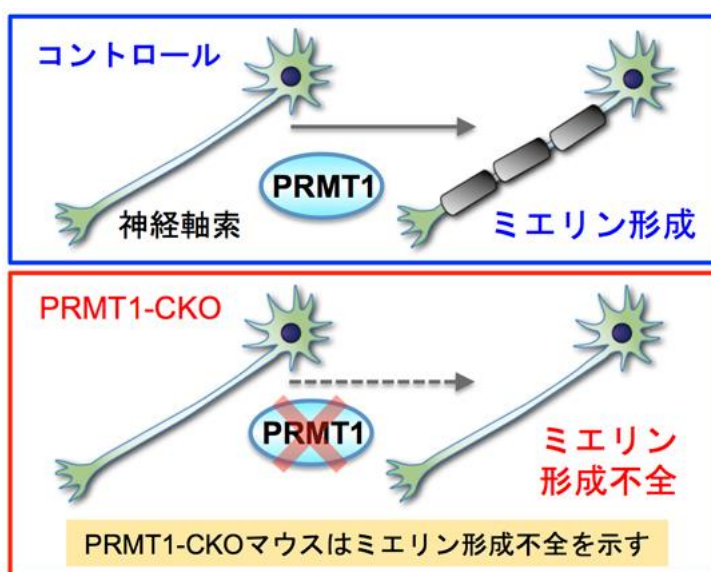


図3 PRMT1 は成長過程のミエリン形成に必須である

参考文献

1. He, Y., Dupree, J., Wang, J., Sandoval, J., Li, J., Liu, H., Shi, Y., Nave, K. A., and Casaccia-Bonnel, P. (2007) The transcription factor Yin Yang 1 is essential for oligodendrocyte progenitor differentiation. *Neuron* **55**, 217-230
2. Pawlak, M. R., Scherer, C. A., Chen, J., Roshon, M. J., and Ruley, H. E. (2000) Arginine N-methyltransferase 1 is required for early postimplantation mouse development, but cells deficient in the enzyme are viable. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 4859–4869

掲載論文

【題名】 Severe hypomyelination and developmental defects are caused in mice lacking protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in the central nervous system

(和訳) 中枢神経系特異的 PRMT1 欠損マウスは生後の発育遅延とミエリン形成不全を引き起こす

【著者名】 Misuzu Hashimoto¹, Kazuya Murata², Junji Ishida^{2,3}, Akihiko Kanou³, Yoshitoshi Kasuya⁴, and Akiyoshi Fukamizu^{1,2,3}

¹ Ph.D. Program in Human Biology, School of Integrative and Global Majors, University of Tsukuba, Japan.

² Life Science Center, Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA), University of Tsukuba, Japan.

³ Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, Japan.

⁴ Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

【掲載誌】 Journal of Biological Chemistry(2016年1月29日)

DOI 10.1074/jbc.M115.684514

問い合わせ先

深水 昭吉(ふかみず あきよし)

筑波大学 生命領域学際研究センター(TARA) 教授