



# プレスリリース

Press Release

Date : 2015. 3. 12

表題：心臓奇形、がんの原因遺伝子が脳機能を制御することを発見

## 趣旨

細胞の増殖・分化に係わる遺伝子 Shp2 に変異がおこると、心臓の奇形、骨格異常、特徴的な顔貌、皮膚症状、易発がん性、精神遅滞などの特徴を示すヌーナン症候群の原因となります(図1)。今回、私たちの研究グループは、この Shp2 の機能を、脳の神経細胞だけで破壊したマウスを作成・解析しました。その結果、神経細胞の Shp2 が神経伝達を調節し、行動や学習の制御に係わることを新たに見出しました。ヌーナン症候群と同様の症状を示す症候群は複数存在し、これらはまとめて Ras-MAPK 症候群とよばれます(図10)。本研究の成果は、これらの症候群でみられる中枢症状の理解や治療薬の開発に重要な知見を与えると期待されます。本研究の成果は、平成27年2月23日 米国科学誌 *Molecular and Cellular Biology* にオンライン掲載されました。

## 概要

国立大学法人群馬大学(高田邦昭学長)・保健学研究科(渡邊秀臣研究科長)の大西浩史教授、同生体調節研究所(岡島史和所長)の草苺伸也研究員、国立大学法人神戸大学(福田秀樹学長)・医学研究科(片岡徹研究科長)の的崎尚教授らの研究グループは、学校法人日本医科大学(田尻孝学長)の齋藤文仁准教授、鈴木秀典教授らとの共同研究で、ヌーナン症候群の原因遺伝子 Shp2 が、脳において行動制御や記憶形成に係わることを新たに発見しました。

Shp2 はタンパク質脱リン酸化酵素の一種で、Ras-MAPK 経路の重要な制御因子です(図2)。Ras-MAPK 経路は特に細胞の増殖や分化の制御に重要であることが知られており、Shp2 も、細胞の増殖や分化が劇的に進行する個体の発生・発達の過程で重要な役割を果たします(図2)。それゆえに、遺伝子変異により Shp2 の機能が暴走すると、心臓奇形や骨格異常、白血病などを伴うヌーナン症候群の原因となることが知られています(図1, 図3上段)。また、細菌のヘリコバクター・ピロリは、胃がんの危険因子となることが知られていますが、細菌のもつ毒素(CagA)が Shp2 を刺激することががん化の原因の1つと考えられており(図3下段)、このことから Shp2 が細胞増殖・分化の調節に重要であることがわかります。中枢神経系の発達においても、Shp2 は神経前駆細胞の分化を調節して、最終的に神経細胞になるか、それ以外の

細胞(アストロサイト)になるか、その運命決定に大きく係わることが報告されています(図4上段)。その一方で、Shp2は増殖・分化を終えた神経細胞にも多く存在しますが、その機能的意義については明らかではありませんでした(図4下段)。

今回、私たちの研究グループでは、Shp2が成熟後の脳内神経細胞ではたす役割について解析をおこないました。遺伝子の機能を検討するためには、マウスなどの実験動物で遺伝子を破壊(ノックアウト)してその影響を解析する方法があります。しかし、Shp2は発生過程に重要な分子であるため、通常の遺伝子ノックアウトでは個体として発生できず、脳の機能を解析することができません。そこで私たちは遺伝子組換え技術を使い、発生過程を終えた成熟後の前脳神経細胞でShp2がノックアウトされるマウスを作製しました(図5)。このマウスは正常に出生、発育し、脳の基本的な構造も正常でした。また、脳組織の解析から、前脳特異的にShp2が減少していることが確認できました(図6上段)。このマウスを解析したところ、多動行動(図6下段)や過度の驚愕反応(図7上段)、社会性行動の低下などの行動異常が認められました。また記憶学習テストでは、一時的な記憶呼び出しの障害と考えられる結果が得られました(図7下段)。また、マウスを新しい環境(新奇環境)において刺激したときにおこる脳内Ras-MAPK経路の活性化が、ノックアウトマウスでは低下していることがわかりました(図8上段)、さらに神経-神経間の連絡システムであるシナプスの機能を解析した結果、変異マウスでは神経伝達の効率が低下し、短期的な神経伝達効率の増強反応(短期可塑性)が減弱していることがわかりました(図8下段)。

### 社会的意義とこれからの展望

今回の研究成果から、脳における神経伝達の制御や、個体の行動、記憶・学習への関与など、これまでに知られていなかったShp2の新しい機能が見えてきました。ヌーナン症候群のように、Ras-MAPK経路に異常がおこると、細胞増殖や分化が盛んな発生・発達過程へ影響するため、奇形症候群の原因となり、また、白血病などが起こりやすくなります(図9上段)。発生・発達過程で生じた問題は、例えば重度の心臓奇形のように外科的手術などでの対応が必要となります。一方、今回の研究からShp2が成熟神経細胞で神経伝達を制御し、行動や学習に関与していることがわかりました。ヌーナン症候群などでみられる、認知・学習機能の問題の少なくとも一部は、Shp2のこのような機能と関連する可能性があり、例えば薬剤などにより後天的に改善をはかることができる可能性があります(図9下段)。

ヌーナン症候群とよく似通った病態の特徴を示す症候群は複数知られており、これらはまとめてRas-MAPK症候群とも呼ばれています(図10)。今回の発見を手がかりに、今後、他のRas-MAPK症候群原因遺伝子についてもシナプス制御との関連を研究することで、これらRas-MAPK症候群の(あるいはそれ以外の場合も含め)認知、学習障害、精神遅滞などについての理解が深まり、臨床応用への手がかりとなることが期待されます。

**本件に関するお問い合わせ先：**

(研究について)

国立大学法人群馬大学大学院保健学研究科

生体情報検査科学講座 教授 大西 浩史 (おおにし ひろし)

電話：027-220-8978

e-mail：ohnishih@gunma-u.ac.jp

(取材対応窓口)

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

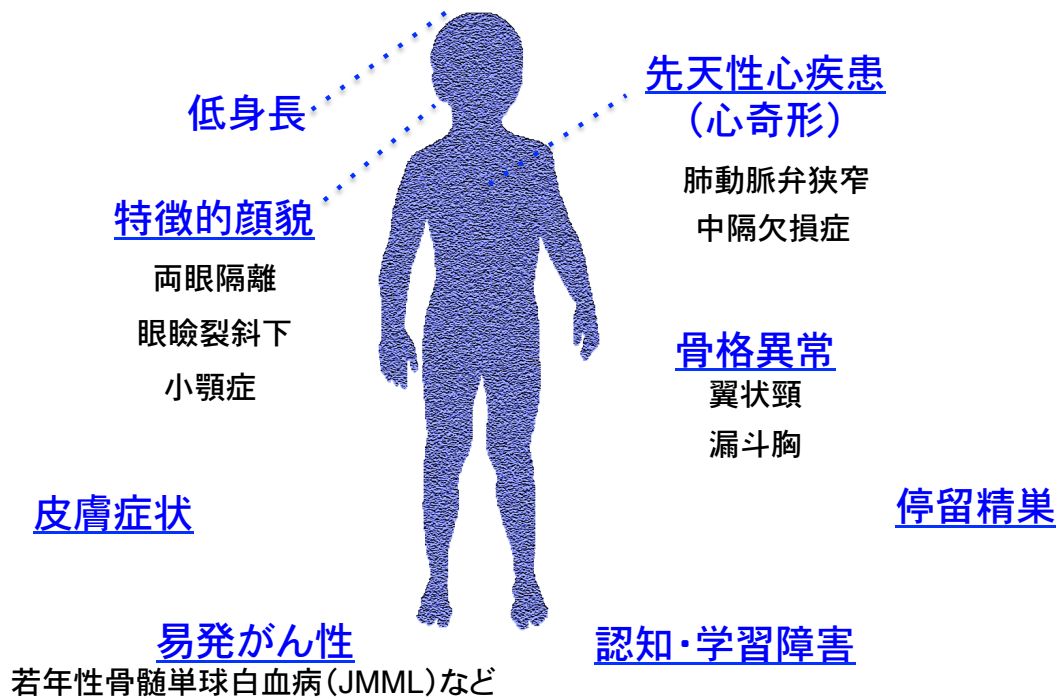
電話：027-220-7895

F A X：027-220-7720

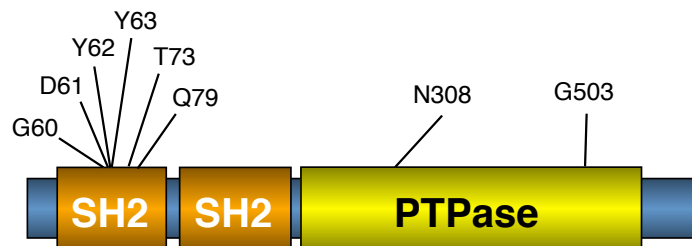
E-mail：m-koho@jimugunma-u.ac.jp

## ヌーナン症候群 (Noonan syndrome)

- 先天性奇形症候群 常染色体優性遺伝  
1,000-10,000人に1人(?)
- 若年性骨髄単球白血病などを合併



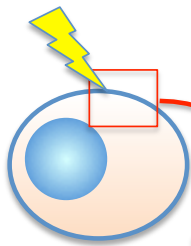
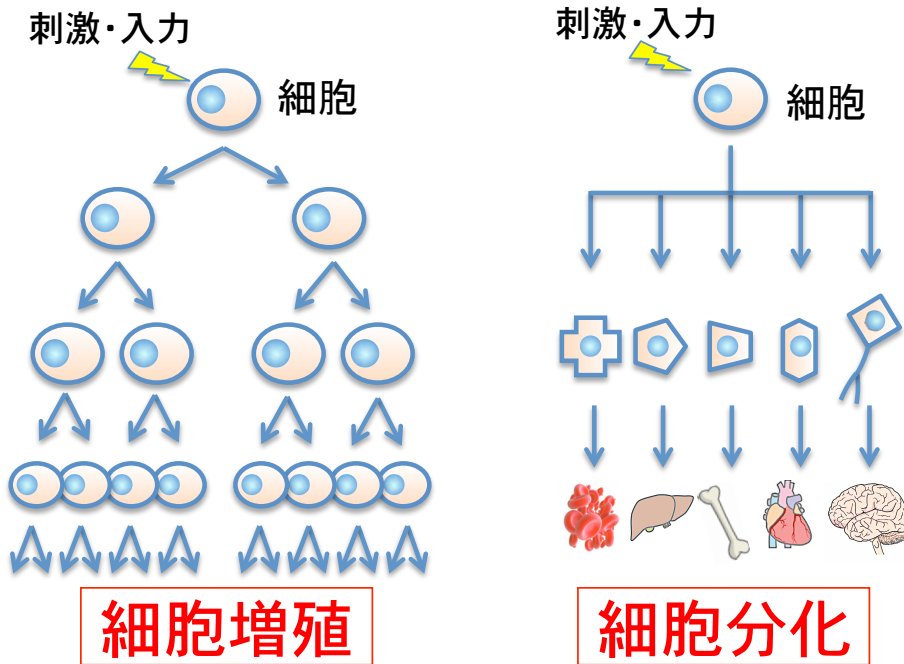
## ヌーナン症候群の原因となる Shp2遺伝子 (PTPN11) の変異



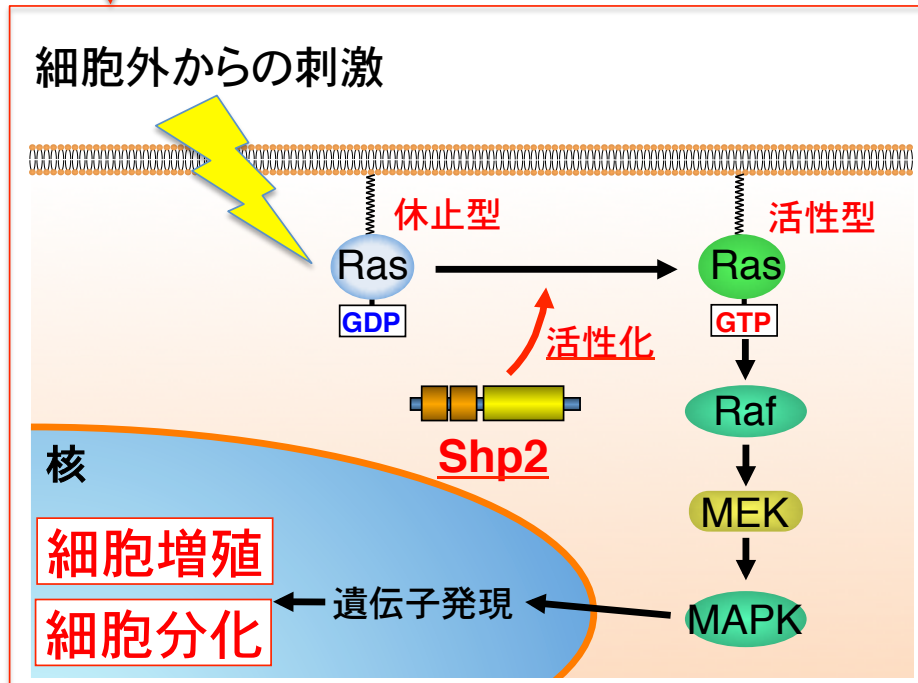
Noonan型変異(活性化ミュータント)

SH2: Srcホモロジー2ドメイン

PTPase: タンパク質チロシン脱リン酸化酵素ドメイン



## 細胞増殖・分化を調節する Ras-MAPKシグナル



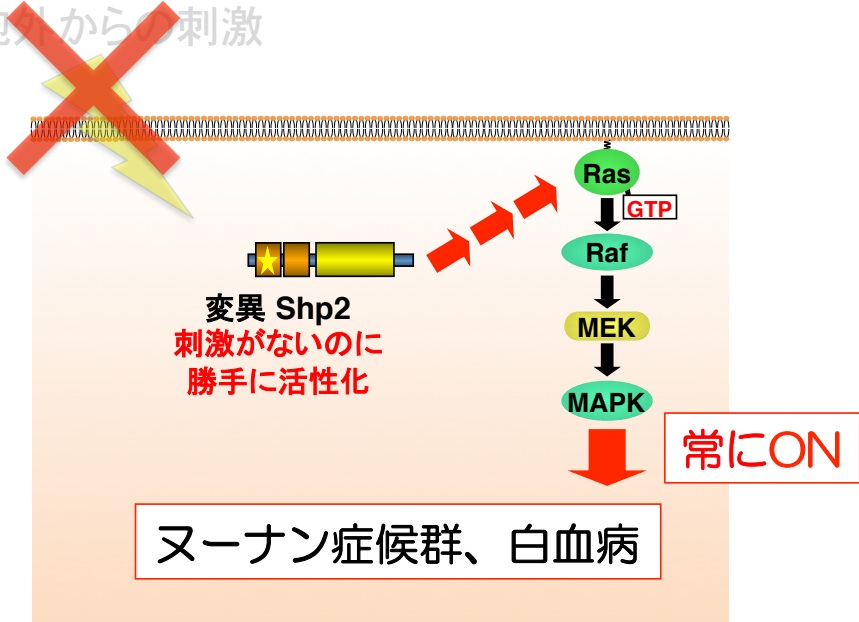
Shp2はRas-MAPKシグナルを調節する

図3

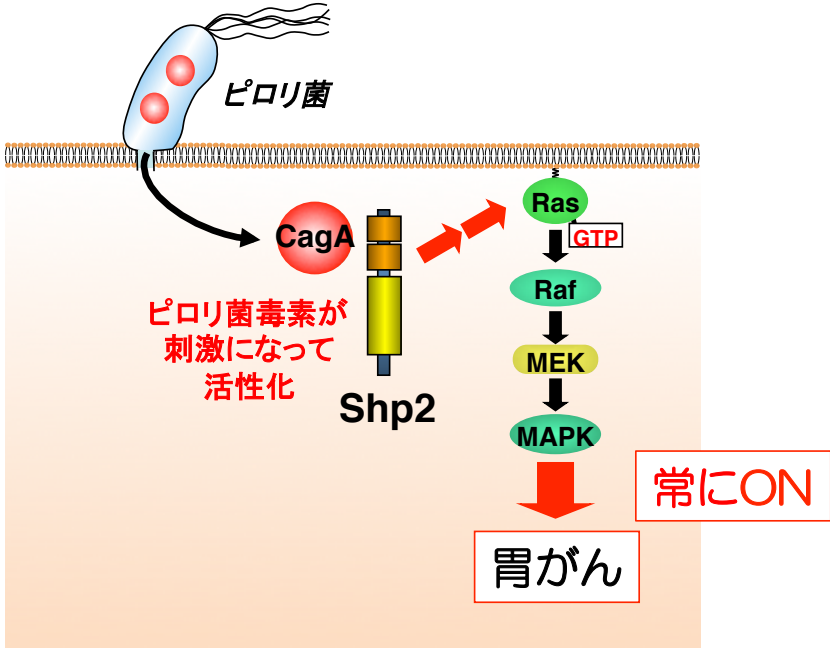
研究の背景

# Shp2の暴走は ヌーナン症候群やがんの原因となる

細胞外からの刺激

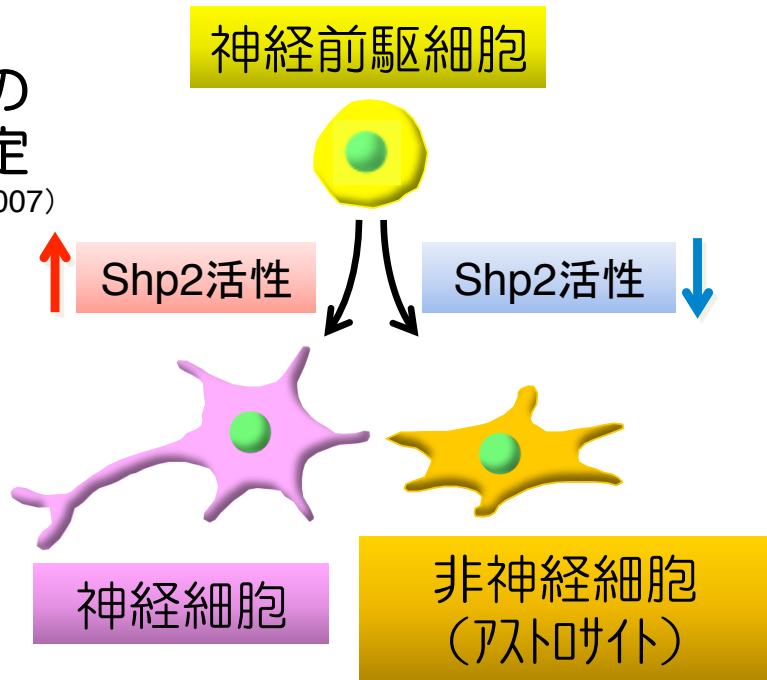


## ピロリ菌による胃がんの発生にも関与



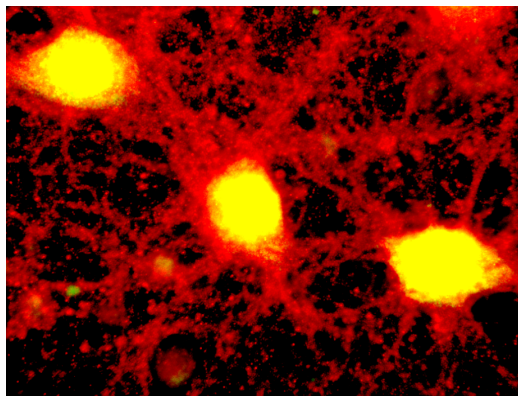
(Hatakeyama, Azuma et al., PNAS, 2009) など

神経前駆細胞の  
分化・運命決定  
(Gauthier et al., *Neuron*, 2007)



一方・・・

増殖・分化を終えた神経細胞にも  
Shp2が豊富に発現している

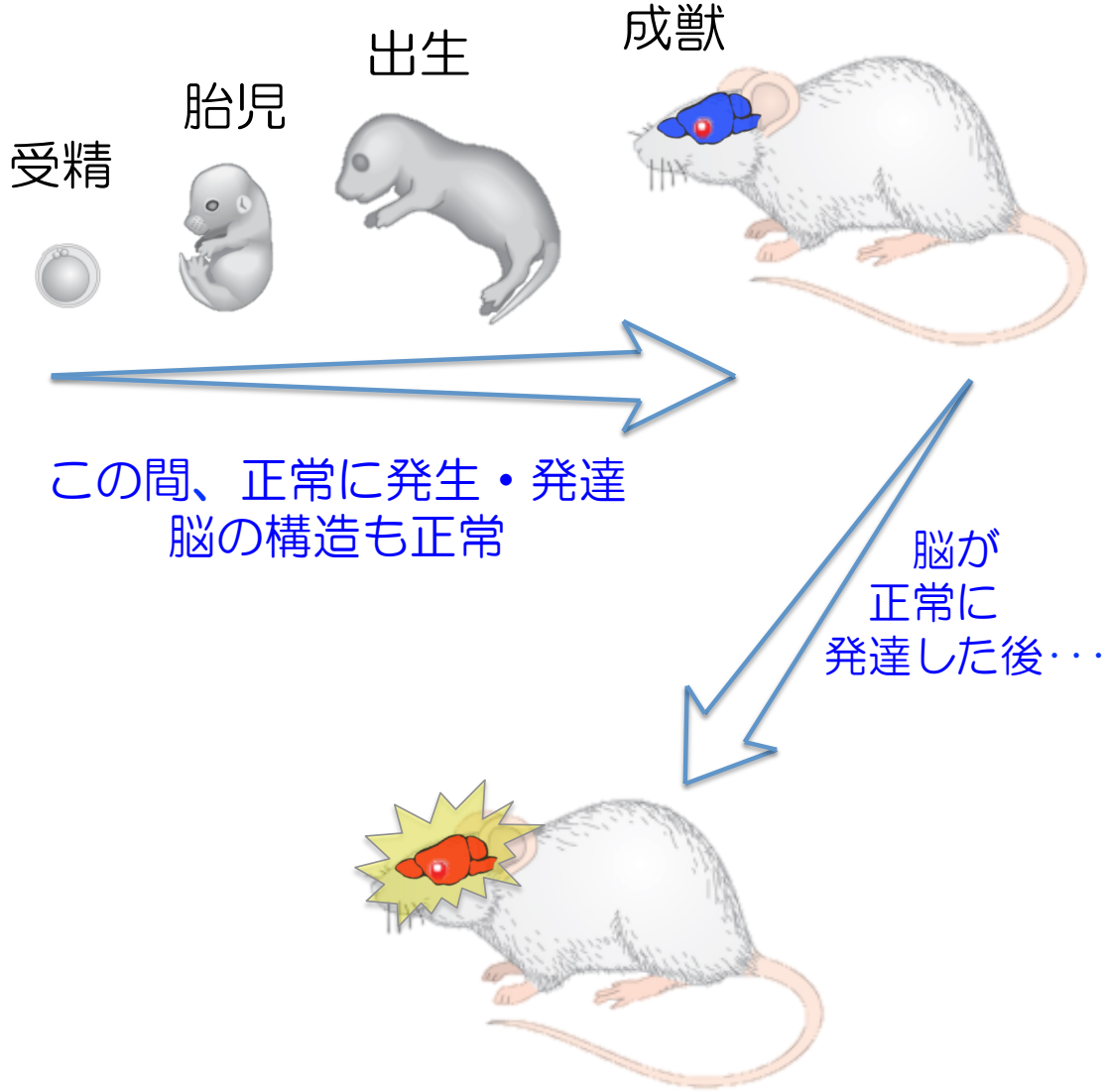


培養神経細胞  
(培養14日目)

Red: Shp2  
Green: NeuN(神経マーカー)  
\*重なった部分は黄色に見える

成熟神経細胞 (増殖・分化を終えた細胞) での  
Shp2の機能は何か?

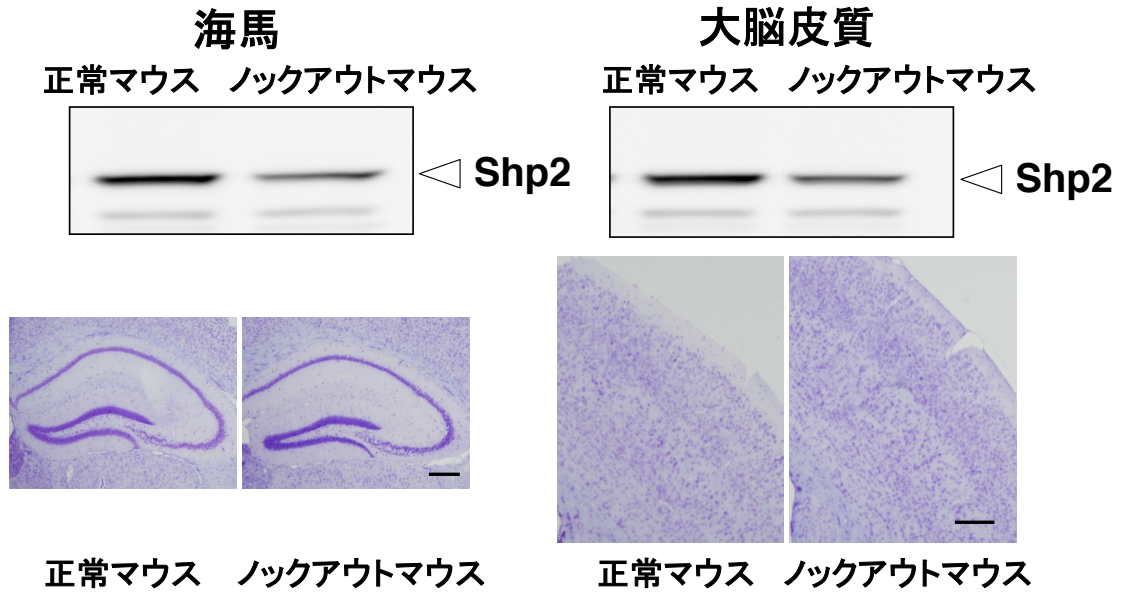
# 今回の研究で使った遺伝子改変マウス



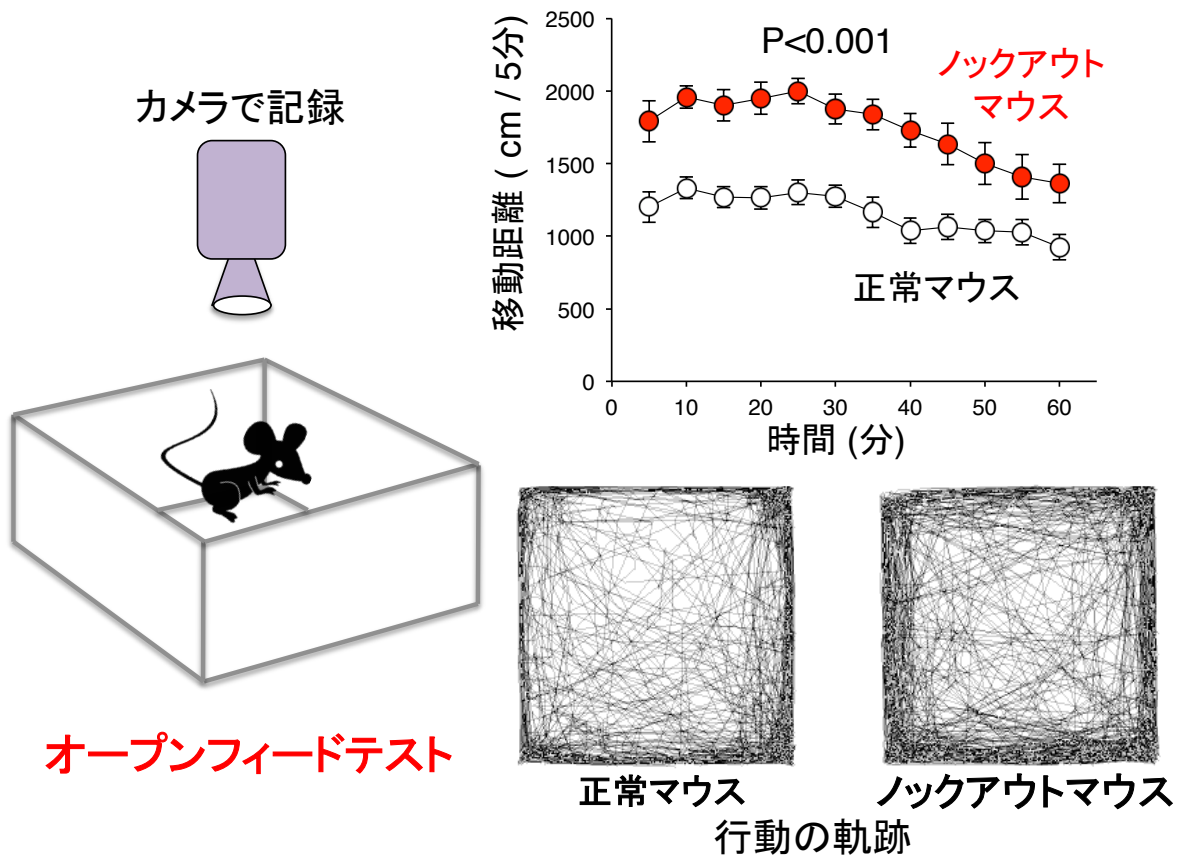
脳の神経細胞でのみShp2機能が欠損  
成熟前脳特異的Shp2ノックアウトマウス



ノックアウトマウスの脳構造は正常



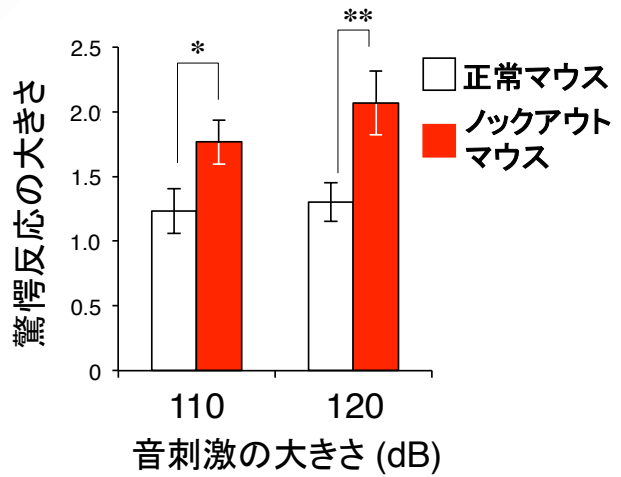
ノックアウトマウスは異常な多動行動を示す



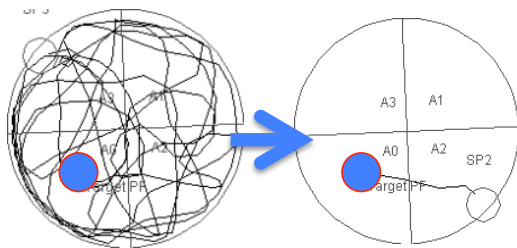
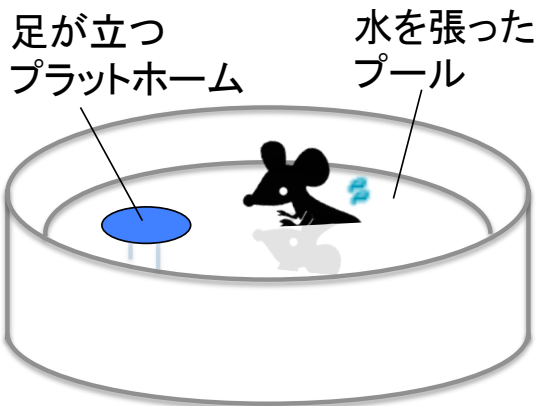
ノックアウトマウスは強い驚愕反応を示す



驚愕反応テスト



ノックアウトマウスは空間記憶形成過程に異常がある



モリス水迷路テスト

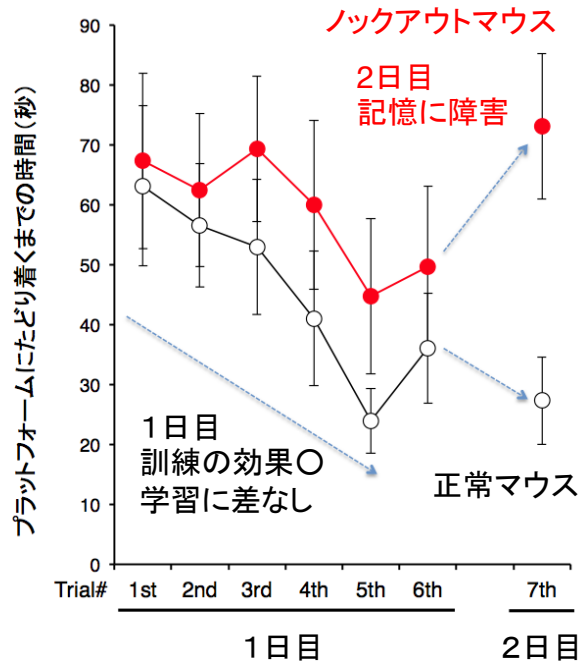
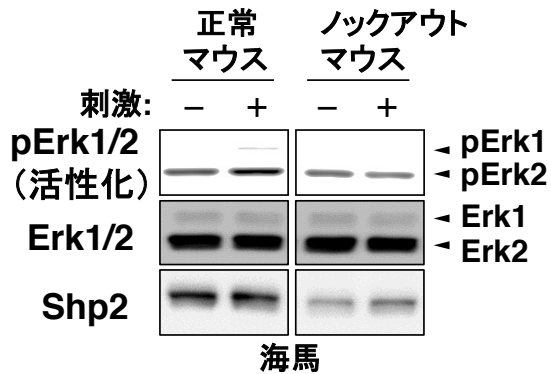


図8

新奇環境刺激による脳内MAPK (Erk) 活性化の減弱



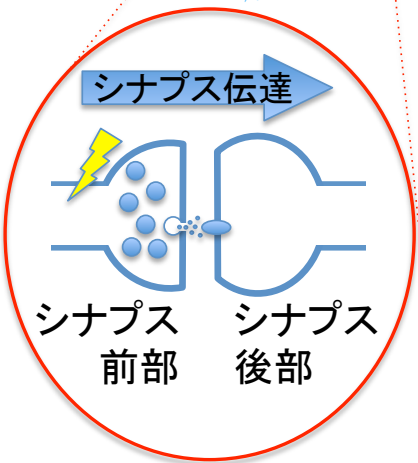
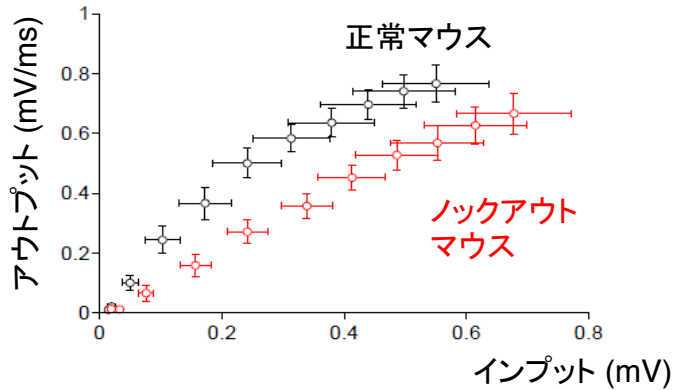
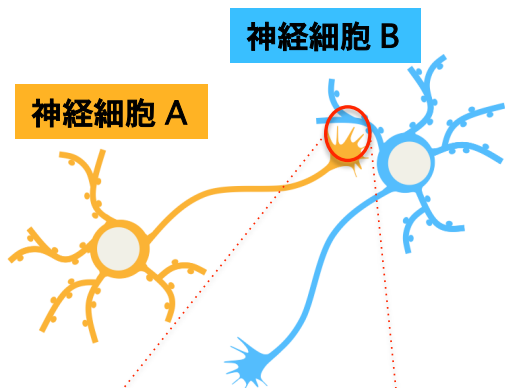
新奇環境刺激



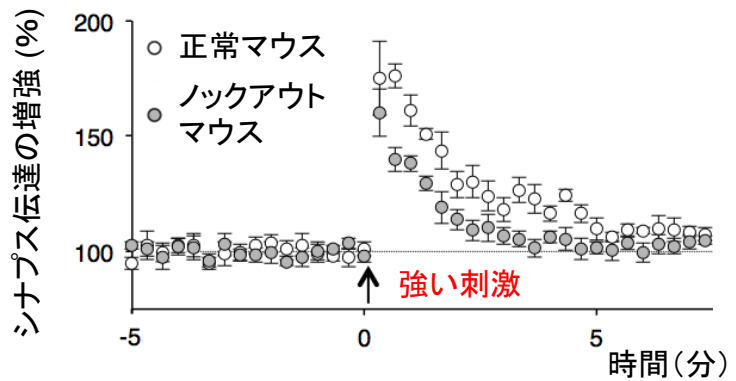
ノックアウトマウスでは新しい環境の刺激で起こる脳内での活性化がみられない

ノックアウトマウスは脳のシナプス伝達に異常を示す

シナプス伝達効率の低下



シナプス短期可塑性の低下



Shp2は発生・発達過程に重要

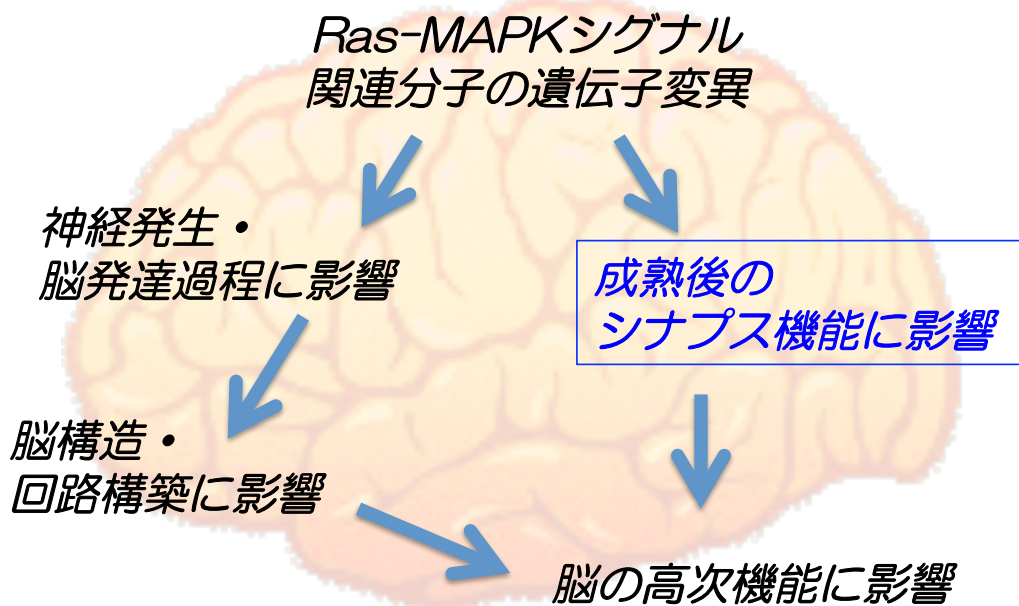


遺伝子変異

→ 細胞増殖・分化の異常

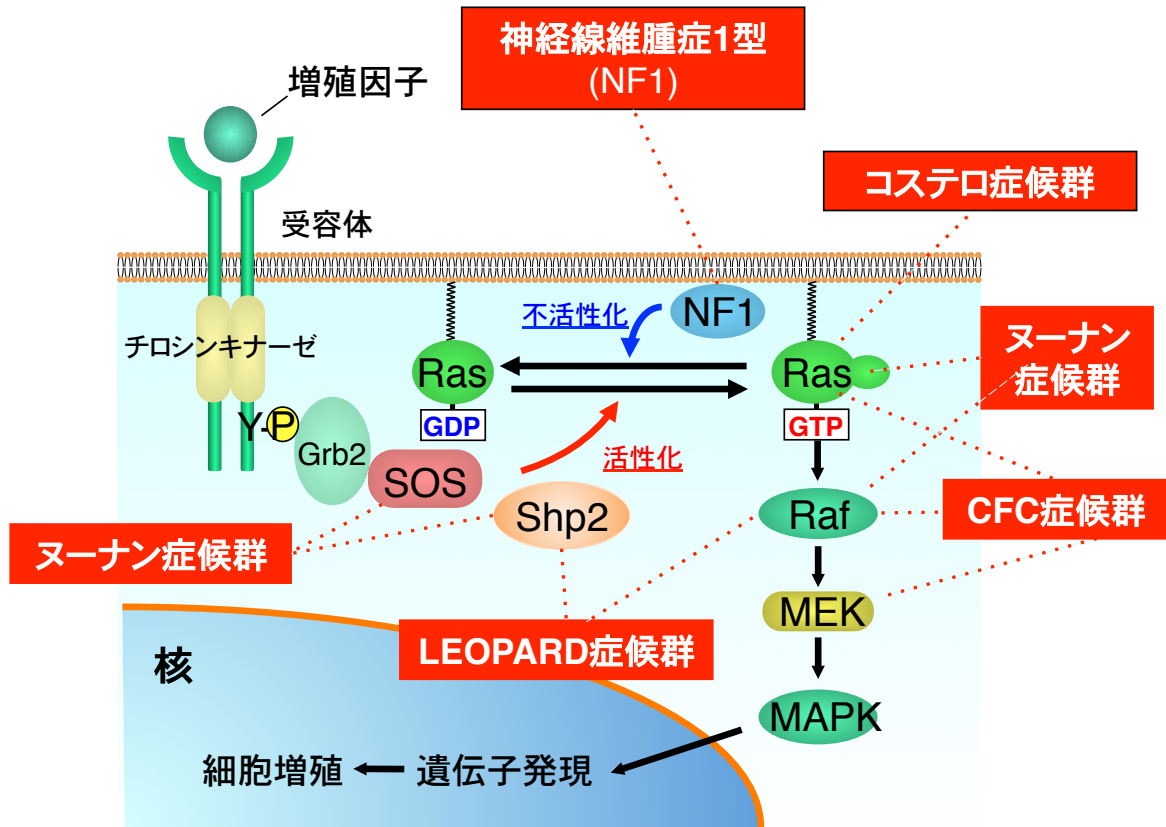
→ 奇形・易発がん性

脳におけるShp2



成熟後のシナプス機能の変化（異常）は  
後天的に回復をはかるための標的として期待できる

# Ras-MAPK症候群



今後

他のRas-MAPK症候群、あるいはそれ以外の  
 認知障害、学習障害、精神遅滞等との  
 関連についての研究が必要