

ヒト神経脳疾患関連のミスセンス変異における4種のサブタイプを同定

VPS13A 遺伝子は 3,000 を超えるアミノ酸から構成される巨大な橋様脂質輸送体 (BLTP) をコードしており、ヒトではこの遺伝子に変異が生じると慢性・進行性に運動障害や認知障害が増悪する神経変性疾患の VPS13A 疾患 (通称: 有棘赤血球舞踏病) を起こすことが知られています。長田重一教授らの研究グループは、これまでに細胞質に局在する VPS13A タンパク質が細胞膜上に局在している XK と複合体を形成し、ATP 受容体である P2X7 を介して細胞外 ATP 刺激依存的にホスファチジルセリンを細胞膜内層から外層へ露出させるスクランブラーゼ^{*1} 活性を示すことを報告しています。しかし、疾患、複合体及びスクランブラーゼ活性三者の関係は不明でした。

本論文で同グループは、臨床で報告されたナンセンス変異^{*2} を解析し、複合体形成がスクランブラーゼ活性に必要なことを見出し、さらに AlphaFold 3 の予測モデルに基づいた解析により複合体形成に重要な残基対を特定しました。また、患者で報告されたミスセンス変異を網羅的に解析し、VPS13A 遺伝子のミスセンス変異には (1) タンパク質の発現に影響を及ぼす発現低下タイプ; (2) タンパク質は発現するが機能的な複合体を形成できず、スクランブラーゼ活性が無くなる機能低下タイプ; (3) 発現や機能への影響が限定的なタイプ; (4) 優性阻害効果を示し、XK 非依存的に細胞サイズの増大と液胞形成を示す特殊タイプ、以上の4種が存在する事を指摘しました。脳では神経細胞などが損傷すると炎症が惹起されます。以上の結果から同グループは、VPS13A 疾患は VPS13A の変異により細胞膜での脂質スクランブラーゼが作用せず、抗炎症作用を持つホスファチジルセリンを露出できないため、脳で慢性炎症が進行、発症する可能性を指摘しました。

用語解説

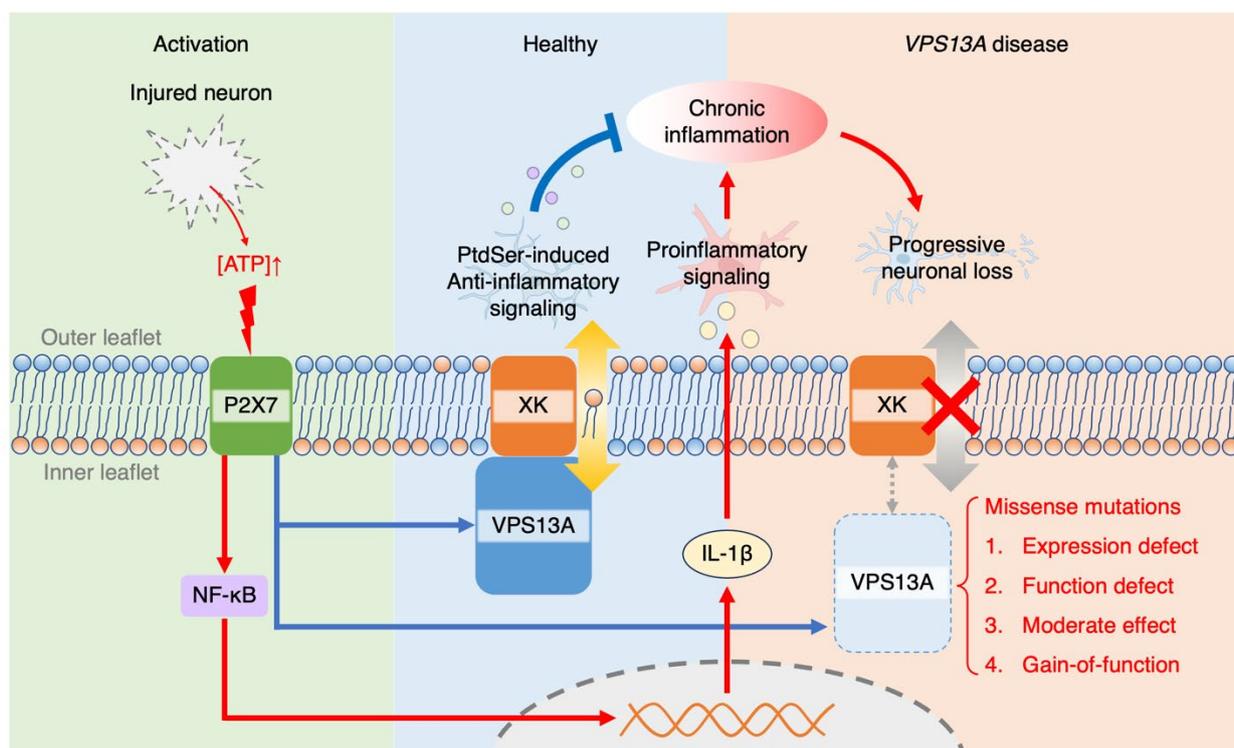
*1 スクランブラーゼ (scramblase)

細胞膜の脂質を“ごちゃ混ぜ (スクランブル) にする酵素。細胞膜は脂質二重層でできているが、外側の層と内側の層で脂質の種類が分かれている (非対称性)。スクランブラーゼが働くと脂質が内外をランダムに行き来することとなり非対称性が崩れる。本論文では、VPS13A 複合体がスクランブラーゼ活性を誘導しており、それがうまく働かないと神経変性疾患につながることを示した。

*2 ナンセンス変異 (nonsense mutation)

タンパク質の合成が途中で強制終了してしまう変異のこと。短く切れたタンパク質 (truncated protein) になってしまう。その結果、重要なドメインが欠ける、正しく折りたためない、すぐ分解されるなど正常な機能が失われてしまう。本論文では、ナンセンス変異を解析することで VPS13A 複合体形成ができるかどうかを調べた。

ちなみに、ミスセンス変異とは、1つのアミノ酸が別のものになること。



図：VPS13A 疾患の病理モデル及び4種の疾患関連ミスセンス変異

ストレスなどで損傷した神経細胞等が ATP を細胞外へ放出すると、細胞膜上の P2X7 が ATP 濃度の局所の上昇を感知し活性化する。P2X7 の下流では NF-κB と VPS13A-XK 複合体がシグナル伝達に応答する。NF-κB の活性化は炎症性因子である IL-1β の分泌を促進するが、VPS13A-XK 複合体のスクランブラーゼ活性によりホスファチジルセリン (PtdSer) が細胞膜の外層に露出されると、PtdSer 誘導性の抗炎症性経路が拮抗に動く事により炎症の発生が抑制される。しかしスクランブラーゼ活性が無くなると炎症性経路だけが残り、慢性な炎症を起こす。本研究では疾患関連のミスセンス変異において4種のサブタイプを同定したが、いずれも直接的あるいは間接的にスクランブラーゼ活性に影響を与えるため、VPS13A 疾患の発症は慢性炎症により神経細胞が進行的に死亡した結果だと考察される。

Article

Journal: *J Clin Invest.* (March 24, 2026 online).

Title: Four subtypes of disease-causing missense mutations underlie pathogenic protein interactions in neurodegenerative VPS13A disease.

Authors: Xing Lin, Yuta Ryoden, Chigure Suzuki, Hiroyuki Ishikawa, Takaharu Sakuragi, Yasuo Uchiyama, and Shigekazu Nagata.

DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI200890>

長田研

https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/shigekazu_nagata/index.htm