

A gain-of-function mutation in NALCN in a child with intellectual disability, ataxia, and arthrogryposis

青 柳 共 太

杏林大学医学部生化学教室

NALCN (Na leak channel, non-selective) は電位依存性Ca²⁺チャンネルや電位依存性および電位非依存性Na⁺チャンネルなどと同じ膜24回貫通型のカチオンチャンネルであり、その配列はショウジョウバエや線虫、カタツムリからほ乳類まで高度に保存されている。ほ乳類においてNALCNは主に神経細胞に発現している。NALCNを強制発現させた細胞を用いた電気生理学的な解析から、NALCNはNa⁺、K⁺、Ca²⁺など陽イオンを非選択的に透過させることが明らかにされているが、生理的条件下の神経細胞では主にNa⁺を通し、電位依存性Na⁺チャンネルを阻害するテトロドトキシン処理で阻害されないNa⁺背景電流を担うことが報告されている¹⁾。Na⁺背景電流は神経細胞の静止膜電位を一定に保つ上で重要な役割を果たしているため、NALCN遺伝子欠失マウスの神経細胞では静止膜電位の低下が観察される。また、それに伴って神経発火の効率が低下するため、NALCN遺伝子欠失マウスは呼吸ができず生後直後に死亡する²⁾。

これまでに発達遅延や運動失調を示す3つの近親家系においてNALCN遺伝子の変異が報告されていた^{3,4)}。そのうち2家系ではナンセンス変異、1家系ではアミノ酸変異を伴うミスセンス変異が確認されていたが、このうちミスセンス変異がNALCN機能にどのような影響を与えるかについては不明であった。

本研究において、私たちは運動失調や末梢の筋緊張低下を伴う発達遅延を示す女兒について検討を行った⁵⁾。両親および患者女兒の血液を対象としたエクソーム解析の結果、女兒においてNALCNタンパク質の1181番目のArgがGlnに変異するミスセンス変異(R1181Q)を見いだした。そこで次にR1181QがNALCN機能に与える影響について明らかにするために線虫を用いた逆遺伝学的解析を行った。

線虫ではNALCNホモログとしてNCA-1とNCA-2が存在する。NCA-1とNCA-2の両方を欠失した遺伝子欠失変異体(Loss-of-function)である*nca-1 (gk9) ; nca-2 (gk5)*は連続

的な運動が不能となる“fainter”表現型を示す。一方、順遺伝学(forward genetics)により単離された機能獲得性変異体(Gain-of-function)は過剰に体を屈曲させる“coiler”表現型を示す^{6, 7)}。そこで野生型および遺伝子欠失変異体である*nca-1 (gk9) ; nca-2 (gk5)*にR1181Q変異に相当する変異を導入したマウスNALCN遺伝子(NALCN^{R1230Q})を発現させたときの表現型を観察することによりR1181QがNALCN機能に与える影響について解析を行った。その結果、NALCN^{R1230Q}を発現させた野生型および*nca-1 (gk9) ; nca-2 (gk5)*は共に機能獲得性変異体と同様の“coiler”表現型を示すことが明らかとなった。すなわち、女兒において観察されたR1181Q遺伝子変異はNALCN機能を亢進することが明らかとなった。

本研究以降も、発達遅延などの症状を示す患者においてNALCNおよびNALCNと相互作用するUNC79、UNC80への変異が多数報告されているが、それらの変異についてNALCN機能との関連について明らかにしたものは少ない⁸⁻¹⁴⁾。患者において観察される遺伝子変異がタンパク質の機能にどのような影響を及ぼすか明らかにすることは病態を明らかにする上で非常に重要であると考えられる。

Reference

- 1) Ren D, Neuron, vol. 72: 899-911 (2011)
- 2) Lu B, et al, Cell, vol. 129: 371-83 (2007)
- 3) Al-Sayed MD, et al, Am J Hum Genet, vol. 93: 721-6 (2013)
- 4) Koroglu C, et al, J Med Genet, vol. 50: 515-20 (2013)
- 5) Aoyagi K, et al, Hum Mut, vol. 36: 753-7 (2015)
- 6) Yeh E, et al, PLoS Biol, vol. 6: e55 (2008)
- 7) Xie L, et al, Neuron, vol. 77: 1069-82 (2013)
- 8) Chong JX, et al, Am J Hum Genet, vol. 96: 462-73 (2015)
- 9) Stray-Pedersen A, et al, Am J Hum Genet, vol. 98: 202-9 (2016)
- 10) Shamseldin HE, et al, Am J Hum Genet, vol. 98: 210-5 (2016)
- 11) Fukai R, et al, J Hum Genet, vol. 61: 451-5 (2016)
- 12) Karakaya M, et al, Neuropediatrics, vol. 47: 273-7 (2016)
- 13) Lozic B, et al, Ann Clin Transl Neurol, vol. 11: 876-83 (2016)
- 14) Wang Y, et al, Clin Genet, in press