

若年ミオクロニーてんかん原因遺伝子 *EFHC1* がコードするミオクロニン 1 は IP_3 受容体を介してカルシウム動態を制御する

国際学術誌「*Exploration of Neuroscience* (エクスプロレーション オブ ニューロサイエンス)」
電子版に 2025 年 7 月 9 日掲載

【研究のポイント】

- *EFHC1* がコードするミオクロニン 1 は、神経細胞ではなく、脳室の上皮細胞や脈絡叢上皮細胞など運動性繊毛を有する細胞において、イノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP_3) 受容体と共発現し、C 末端領域を介して結合することが明らかになりました。
- ミオクロニン 1 は、さらに IP_3 受容体結合タンパクである PRKCSH (グルコシダーゼ II β サブユニット/80K-H) とも結合することが確認されました。
- *Efhc1* 欠損マウス細胞では、小胞体カルシウム貯蔵量の増加および IP_3 誘発性カルシウム放出の亢進が認められました。
- 一方、ミオクロニン 1 を過剰発現させると、小胞体カルシウム貯蔵量と IP_3 誘発性カルシウム放出はいずれも減少しました。

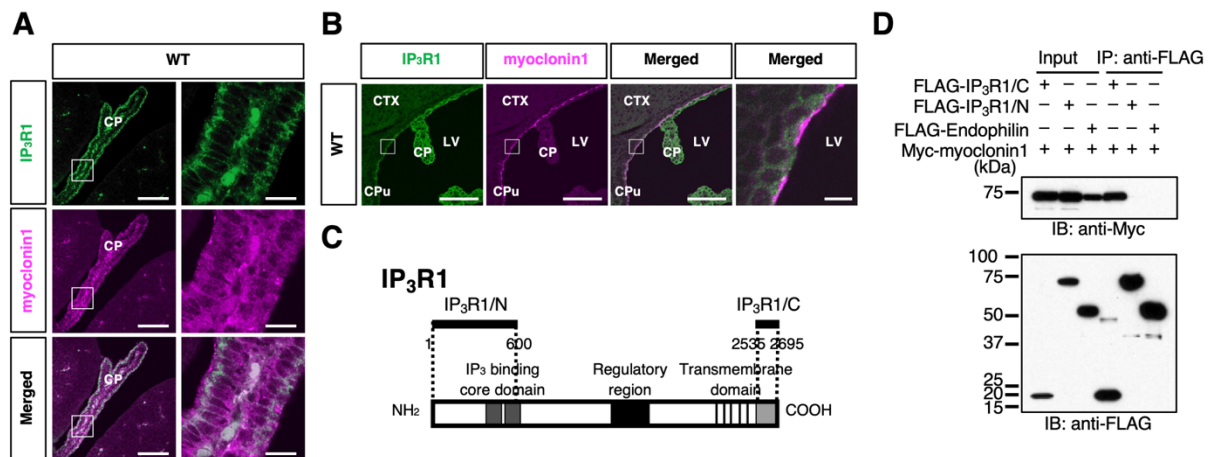
【背景】

EFHC1 遺伝子変異は、若年ミオクロニーてんかん (JME) と呼ばれる遺伝性てんかんに関連しています¹⁾。この遺伝子の産物「ミオクロニン 1」は、神経細胞ではなく脳室を覆う上皮細胞や胎性期の脳室内にある脈絡叢の細胞に多く存在すること^{2,3)}、また *Efhc1* 遺伝子欠損マウスがてんかんを発症すること⁴⁾などを、私たちは以前に報告しました。しかし、これらの異常がどのようにしててんかんを引き起こすかは不明でした。本研究では、マウス脳組織の免疫染色による局在解析、ミオクロニン 1 と IP_3 受容体の共免疫沈降による結合解析、さらに *Efhc1* 欠損細胞やヒト HeLa.S3 細胞を用いた小胞体カルシウム貯蔵量および IP_3 誘発性カルシウム放出の測定などを行い、*EFHC1* 異常によるてんかん発症メカニズムの解明を試みました。

【研究の成果】

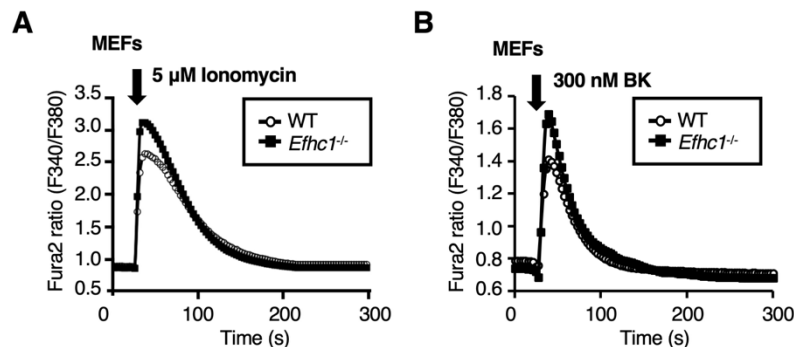
本研究では、*EFHC1* 遺伝子産物ミオクロニン 1 の機能解析を通じて、新たな細胞内カルシウム動態制御機構を明らかにしました。

ミオクロニン 1 は、脳室の脈絡叢および上皮細胞において IP_3 受容体と共発現し、 IP_3 受容体 C 末端領域を介して結合することが確認されました (図 1)。さらに、ミオクロニン 1 は IP_3 受容体 1~3 型全てと相互作用し、加えて IP_3 受容体との結合が報告されている小胞体タンパク質 PRKCSH (グルコシダーゼ II β サブユニット) とも結合することが判明しました。これらの結果から、ミオクロニン 1 は PRKCSH と複合体を形成し、 IP_3 受容体を介したカルシウム動態を制御していると考えられます。



[図 1] 脳室の脈絡叢および上皮細胞でのミオクロニン 1 と IP₃ 受容体の共発現。(A) 胎生 14 日齢の脈絡叢 (CP)、(B) 出生後 15 日齢の上皮細胞、(C) IP₃ 受容体の構造、(D) ミオクロニン 1 と IP₃ 受容体 C 末端との結合。CTX, 大脳皮質; CPu, 背側線条体; LV, 側脳室; IP, 免疫沈降; IB, イムノブロッティング

小胞体は主要な細胞内カルシウム貯蔵庫であり、細胞質の約 1 万倍の高濃度のカルシウムを保持しています。このカルシウムは、シグナル伝達や筋肉収縮などの多様な細胞機能に關与するセカンドメッセンジャーとして、IP₃ 受容体などのカルシウムチャネルを介して放出されます。また、IP₃ 受容体欠損マウスがてんかん発作を起こすことも知られています。そこで、小胞体内のカルシウム濃度および IP₃ 誘発性カルシウム放出を測定したところ、*Efhc1* 欠損マウス由来細胞ではいずれも上昇していました (図 2)。一方、ミオクロニン 1 を過剰発現させると、両者はいずれも低下しました。



[図 2] *Efhc1* 欠損マウス (*Efhc1*^{-/-}) 由来細胞における小胞体内のカルシウム貯蔵量および IP₃ 誘発性カルシウム放出の亢進。(A) 小胞体内のカルシウム貯蔵量、(B) IP₃ 誘発性カルシウム放出。WT, 野生型マウス; MEFs, マウス胎児線維芽細胞; BK, ブラジキニン (細胞内の phospholipase C を活性化し IP₃ を生成)

これらの結果は、ミオクロニン 1 が小胞体カルシウム恒常性維持に關与し、その機能不全が脈絡叢細胞からのシグナル伝達物質分泌不全、シナプス可塑性の変化、さらには異常な神経回路形成などにつながる可能性を示唆しています。

本成果は、*EFHC1* 遺伝子変異による若年ミオクロニーてんかんを含むてんかんの発症メカニズムの理解および新規治療法の開発に貢献すると期待されます。

【今後の展開】

私たちはこれまでに、ミオクロニン 1 に加え ICK/CILK1 の変異も複数の若年ミオクロニーてんかん家系から発見し報告してきました⁵⁾。興味深いことに、この CILK1 も脳室の脈絡叢および上皮細胞で発現しています。さらに、他の研究グループもてんかん患者から複数の繊毛形成関連タンパクの異常を見出しています。これらの知見から、CILK1 を含む繊毛形成関連タンパクが関与する場合にも、脈絡叢や上皮細胞機能の異常を介した共通の発症メカニズムが存在する可能性が示唆されます。今後は、ミオクロニン 1 および CILK1 の機能的関連性ならびにそれらが引き起こす細胞内カルシウム動態異常と神経回路形成異常との関係を明らかにし、てんかんに共通する病態機構の解明を進めていきます。

【補足説明】

1) 2004 年 7 月 19 日プレスリリース: 「若年ミオクロニーてんかん原因遺伝子の発見」

(https://www.riken.jp/medialibrary/riken/pr/press/2004/20040719_1/20040719_1.pdf)

2) 参考文献: Suzuki *et al.* *Biochem Biophys Res Commun.* 367:226-233, 2008.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X07027854?via%3Dihub>)

3) 参考文献: Suzuki *et al.* *Sci Rep.* 10:22076, 2020.

(<https://www.nature.com/articles/s41598-020-79202-4>)

4) 2009 年 1 月 16 日プレスリリース: 「てんかん原因遺伝子異常による発症をマウスで確認」

(<https://www.riken.jp/press/2009/20090116/>)

5) 2018 年 3 月 15 日プレスリリース: 「てんかん原因遺伝子 ICK の発見」

(https://www.riken.jp/press/2018/20180315_1/)

【研究助成】

本研究は、理化学研究所 脳神経科学研究センター、名古屋市立大学、日本学術振興会科研費 (20790866, 22791154)、公益財団法人てんかん治療研究振興財団、名古屋市立大学卓越研究グループ支援事業 2401101 の助成を受けて実施しました。

【論文情報】

- **タイトル** : Epilepsy protein myoclonin1 interacts with inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and reduces calcium ions stored in endoplasmic reticulum
- **著者** : 鈴木 俊光^{1,2†*}, Kripamoy Aguan^{2,3†}, 水野 秀昭^{4,5}, 井上 育代², 御子柴 克彦^{6,7,8}, 宮脇 敦史⁴, 山川 和弘^{1,2*}
([†] 共同筆頭著者、^{*} 責任著者)
- **所属** : ¹名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究センター 神経発達症遺伝学分野、²理化学研究所 脳神経科学研究センター (CBS) 神経遺伝研究チーム、³ノースイースタンヒル大学 (インド)、⁴理化学研究所 CBS 細胞機能探索技術研究チーム、⁵ルーヴェン・カトリック大学 (ベルギー)、⁶カルシウム振動プロジェクト 科学技術振興機構、⁷理化学研究所 CBS 発生神経生物研究チーム、⁸上海科技大学 免疫化学研究所
- **掲載誌** : *Exploration of Neuroscience*
- **公開日** : 2025 年 7 月 9 日
- **DOI** : <https://doi.org/10.37349/en.2025.100699>