



報道機関 各位

2023年4月18日  
国立大学法人信州大学

## CASK 異常症治療への新たな一歩： AI を用いて小脳低形成が起こるメカニズムを解明

田渕克彦教授（信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所ニューロヘルスイノベーション部門／医学部分子細胞生理学教室）らの研究チームが小脳の低形成を伴う神経発達障害である CASK 異常症（小児慢性特定疾病に指定）の病態メカニズムの一端を解明しました。未だ治療法が確立されていない CASK 異常症治療への新たな一歩と考えています。本研究成果は、現在治療法が存在しない CASK 異常症の小脳低形成に対する治療法開発につながる可能性があります。

### 【研究成果のポイント】

- ・ 小児慢性特定疾病である CASK（キャスク）異常症の小脳低形成は、小脳にある顆粒細胞のアポトーシス（細胞死）が病態に大きく影響していることを見出しました。
- ・ AI 技術を用いた構造解析により、CASK 異常症の患者から発見された CASK のミスセンス変異（遺伝子変異の一種）が、Liprin- $\alpha$ 2 というシナプスタンパク質との結合を阻害していることを見出しました。
- ・ CASK 異常症の小脳顆粒細胞死に Liprin- $\alpha$ 2 を介した分子メカニズムが関与していることが明らかになりました。

### 【概要】

CASK 異常症は小児慢性特定疾病に指定されている小脳の低形成を伴う神経発達障害で、X 染色体上の遺伝子である CASK 遺伝子の異常によって起こり、知的障害や自閉症症状、てんかんなどを伴うことが知られています。本研究では、CASK 異常症のモデル動物を用いて病態の分子メカニズムの解明を試みました。CASK をノックアウトしたマウスから作成した小脳顆粒細胞の培養系を用い、CASK 異常症で小脳の低形成が引き起こされる分子メカニズムについて探索しました。CASK 欠損小脳顆粒細胞は、時間経過とともにアポトーシスを引き起こすことがわかりました。また、ヒトの患者から見つかった、ミスセンス変異を有する CASK 遺伝子を、CASK 欠損小脳顆粒細胞に導入すると、CaM キナーゼ内にある複数の変異で、アポトーシスがレスキューされませんでした。そのため CASK タンパク質においてどのような異常を起こしているかを、機械学習を用いた AI 技術により構築した 3 次元構造モデルで解析したところ、これらの変異が Liprin- $\alpha$ 2 というシナプスタンパク質との結合を阻害していることが判明しました。これにより、CASK 異常症における小脳顆粒細胞のアポトーシスに、Liprin- $\alpha$ 2 を介した分子メカニズムが関与していることが示唆されました。

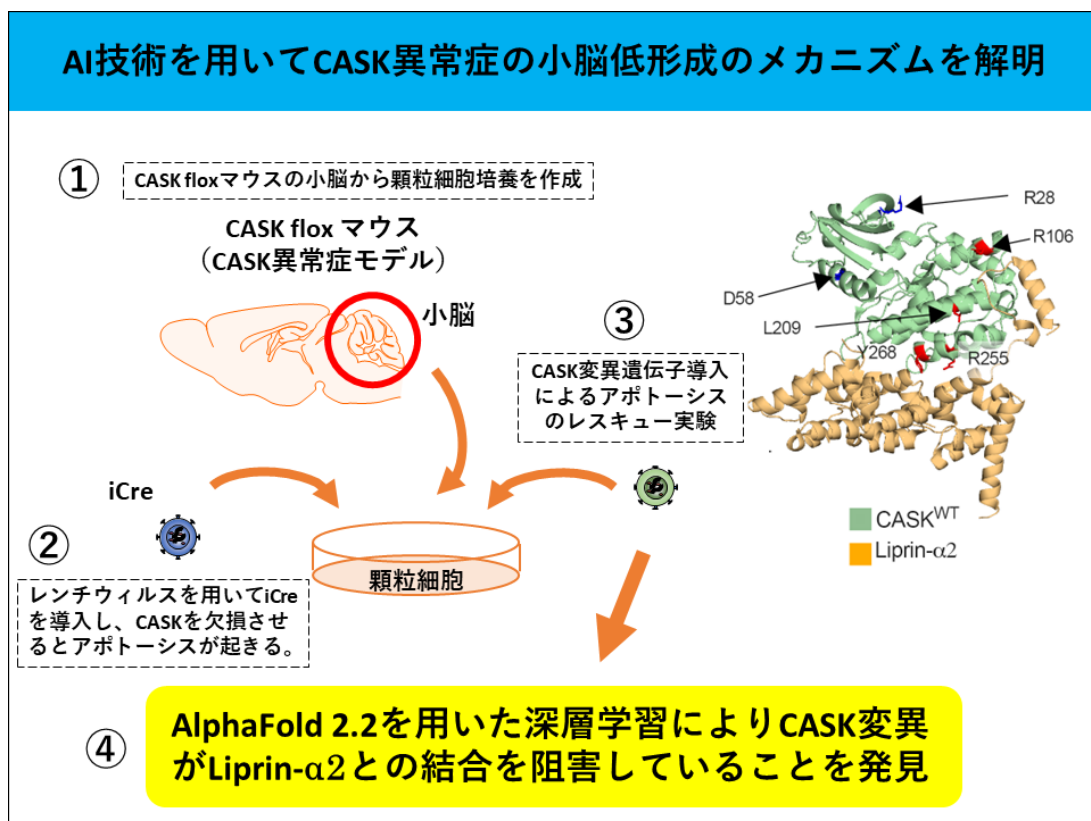
この研究成果は、科学誌 Cells に 2023 年 4 月 18 日付で掲載されました。

## 【背景】

CASK 異常症は、X 染色体上に位置する CASK 遺伝子の異常により発症することが知られていますが、CASK 異常症で小脳低形成が起こるメカニズムは不明であり、現在のところ治療法が存在しません。この問題に対処するために、小脳低形成の病態原理や分子メカニズムを解明することが必要とされています。

## 【研究手法・成果】

本研究では、CASK ノックアウトマウスを CASK 異常症の疾患モデルとして解析を行いました。このマウスの小脳では、小脳顆粒細胞が時間とともに減少し、培養系を用いた実験で、CASK 欠損によりこれらの細胞がアポトーシスを起こしていることを見出しました。様々な遺伝子変異を有する CASK をこれらの細胞に導入する実験を行った結果、CASK の CaM キナーゼ内にある複数のミスセンス変異で小脳顆粒細胞のアポトーシスがレスキューできないことを見出し、AI 技術を用いたタンパク質の 3 次元構造解析により、これらの変異が、シナプスタンパク質である Liprin- $\alpha$ 2 との結合を阻害していることを見出しました。



## 【波及効果・今後の予定】

今回の発見は CASK 異常症の小脳顆粒細胞死のメカニズムとして、Liprin- $\alpha$ 2 が関与していることを示す初めての報告であり、CASK 異常症に対する治療法開発に光明をもたらすことが期待されます。今後は、この知見に基づいた治療法の開発や Liprin- $\alpha$ 2 の機能解析、さらなる分子メカニズムの解明に取り組んでいく予定です。

**【論文タイトルと著者】**

タイトル : Structural analysis implicates CASK-Liprin- $\alpha$ 2 interaction in cerebellar granular cell death in MICPCH syndrome.

著者 : Qi Guo, Emi Kouyama-Suzuki, Yoshinori Shirai, Xueshan Cao, Toru Yanagawa, Takuma Mori, and Katsuhiko Tabuchi

掲載誌 : Cells

URL : <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/8/1177>

DOI : [doi.org/10.3390/cells12081177](https://doi.org/10.3390/cells12081177) (registering DOI)

**【問い合わせ先】**

**〈研究内容に関する問い合わせ先〉**

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

学術研究院 (医学系)

医学部分子細胞生理学教室

教授 田渕克彦

Tel : 0263-37-3775 Fax : 0263-37-3776

メールアドレス : [ktabuchi@shinshu-u.ac.jp](mailto:ktabuchi@shinshu-u.ac.jp)

**〈報道に関する問い合わせ先〉**

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax:0263-37-2182