

平成26年 4月28日

報道機関 各位

## PQBP1 遺伝子変異が関与する知的障害の原因を解明

東京医科歯科大学・難治疾患研究所および同・脳統合機能研究センターの岡澤均教授らの研究グループは、富山大学大学院・医学薬学研究部（薬学）水口峰之教授との共同研究により、知的障害の原因解明につながる研究成果を発表しました。共同研究グループは、知的障害の発症に polyglutamine-tract binding protein 1 (PQBP1) 遺伝子の変異が関与することに着目し、PQBP1 タンパク質の機能障害が生じる原因を解明しました。本研究の成果は、英国の電子版科学誌 Nature Communications（ネイチャーコミュニケーションズ）に掲載されます。

本件について、下記のとおり報道発表いたします。

## 記

## 1. 発表内容

別紙資料のとおり

## 2. この研究に関する取材・問い合わせ先

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・難治病態研究部門

教授・岡澤均（おかざわ ひとし）

Tel: 03-5803-5847, FAX: 03-5803-5847

Email: okazawa.npat（ここに@を入れてください）mri.tmd.ac.jp

## 3. 報道解禁時間

日本時間 2014年4月30日（水）午後6時

※報道解禁時間は、Nature Communications から指定されています。

本件の取り扱いには上記解禁時間以降にお願いいたします。

## 別紙資料 1

## 背景

近年に行われた大規模な遺伝子解析によって、知的障害の原因遺伝子が多数発見されています。この中で、Polyglutamine tract-binding protein 1 (PQBP1) 遺伝子は、もっとも頻度の高い原因遺伝子の一つであると考えられています。一方、PQBP1 遺伝子変異がなぜ知的障害の原因となるのかについては解明されていませんでした。

## 研究内容

東京医科歯科大学と富山大学の共同研究グループは、PQBP1 タンパク質の立体構造を X 線結晶構造解析によって決定しました（図 1）。その結果、PQBP1 の YxxPxxVL 配列（YxxPxxVL モチーフ）が、PQBP1 と U5-15kD タンパク質の結合に必須であることを明らかにしました（図 2）。本研究により、YxxPxxVL モチーフが失われると PQBP1 が RNA スプライシング因子である U5-15kD に結合できない、つまり PQBP1 が正常に機能しないことが示されました。さらに共同研究グループは、YxxPxxVL モチーフが知的障害の原因となる PQBP1 変異体では欠損していることを発見しました。したがって、PQBP1 遺伝子の変異によって生じる知的障害は、YxxPxxVL モチーフが欠損することで PQBP1 が RNA スプライシングに於いて正常に機能しないことが原因と考えられます。RNA スプライシングは脳神経機能分子を含む様々な遺伝子の発現に重要な役割を果たすことが知られており、今後の研究進展により、知的障害の分子メカニズム理解と治療開発につながることを期待されます。

本研究は東京医科歯科大学（岡澤均教授）と富山大学（水口峰之教授）の共同研究によって行われ、Nature Communications 誌（英国時間 2014 年 4 月 30 日発行）に掲載されます。また本研究は、文部科学省新学術領域研究「天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現」、文部科学省新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」、文部科学省新学術領域研究「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」の支援により実施され、及び脳科学研究戦略推進プログラムの一環として行われました。

## 論文タイトル

Mizuguchi M, Obita T, Serita T, Kojima R, Nabeshima Y, Okazawa H.

Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD.

Nature Communications (2014, in press)

