

中枢神経系の症状を引き起こす結節性硬化症は、原因遺伝子 *TSC1* と *TSC2* の変異によって引き起こされる。これまでに、*TSC1* タンパク質と *TSC2* タンパク質の複合体は、mTORC1 リン酸化酵素複合体の活性を制御することでタンパク質合成を中心とした細胞内代謝を調節することが明らかにされている。神経における *TSC1/2* による mTORC1 の制御機構が明らかになりつつある一方、神経において mTORC1 の下流で制御される分子の挙動は十分に理解されていない。そこで本研究では、神経において *TSC1/2*-mTORC1 シグナル経路は特定の標的遺伝子群の発現をタンパク質合成の段階で制御することによって脳の発生と機能に寄与し、これらの標的遺伝子群の発現異常によって結節性硬化症が引き起こされると仮説を立て、神経において *TSC1/2*-mTORC1 シグナル経路依存的にタンパク質の合成が制御されている遺伝子を探索した。見出された遺伝子から合成されるタンパク質を解析した結果、神経系細胞では見出された遺伝子から生産される二種類のアイソフォームの量が mTOR 抑制により減少することが明らかになった。一方、非神経系細胞では一種類のアイソフォームのみが mTOR の制御を受けた。これらの結果から、特定のアイソフォームの生産が神経特異的に制御されていることが示唆された。

本研究による探索によって見出された遺伝子から複数のアイソフォームが産出されており、神経系細胞 Neuro-2a においてアイソフォーム 1 および 2 の両方が mTOR 阻害剤 Torin1 によって減少していた (A)。同様の解析を非神経系細胞である HEK293T において行ったところ、Torin1 処理によってアイソフォーム 1 の量は減少していたものの、アイソフォーム 2 の量は減少していなかった (B)。

