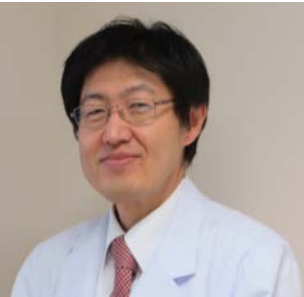




認知症とパーキンソン症状を主症状とする新しい神経変性疾患と発症に関与する遺伝子を発見



研究者所属・職名 : 大学院医学研究院・准教授

ふりがな やべ いちろう

氏名 : 矢部 一郎

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\) 「家族性進行性核上性麻痺における遺伝子解析研究に基づいた進行性核上性麻痺の病態解析」\(2016-2019\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「Bassoon proteinopathyの病態解析研究」\(2020-2022\)](#)

分野 : 神経内科学

キーワード : 進行性核上性麻痺、タウオパチー、タウ蛋白質、Bassoon

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

神経変性疾患には治療法がない難治性疾患が多数含まれ、まだ病態がわかっていないものも多い現状にある。研究者のグループは、家族歴のある (= 同じ症状の近親者がいる) 認知症とパーキンソン症状を主な症状とする神経変性疾患を医師として診療した。その症状からこの疾患をパーキンソン症候群 (進行性核上性麻痺) の疑いがあると診断したが、診療した患者さんでお亡くなりになった方の脳を神経病理学的に検討すると、海馬、淡蒼球、視床下核、黒質などと呼ばれる脳の部位を中心に神経変性が認められたが、アルツハイマー型認知症などの今まで知られている疾患の特徴は認められず、3リピートと4リピートのタウ蛋白質の蓄積が認められた。この所見から、この病気はタウ蛋白質の蓄積する新しい疾患 (タウオパチー) と考えられた。これを受け、まず家族歴のある本疾患の病態解明を目指して遺伝子解析を行い、その結果を踏まえて今までパーキンソン症候群 (進行性核上性麻痺) 疑いと診断していた家族歴のない患者を対象に遺伝子解析を行った。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

DNAを用い、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析という手法を主に用いた。また、ラットのBassoon (BSN) 遺伝子にわれわれが発見した遺伝子変異を導入しHEK293細胞に発現させ、タウ蛋白質の挙動を観察した。

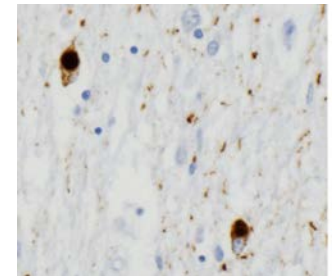


図1 脳内に蓄積したタウ



認知症とパーキンソン症状を主症状とする新しい神経変性疾患と発症に関与する遺伝子を発見

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

家族歴のある患者を対象に過去に進行性核上性麻痺の原因遺伝子として報告されている遺伝子やパーキンソン病や認知症の原因遺伝子などを含む50遺伝子を候補遺伝子として解析したが、それらの遺伝子には原因となる変異を認めなかった。

そこで、次世代シーケンサーを用いて更に解析をすすめ、BSN遺伝子に発症者に特有のミスセンス変異が存在することを発見した。BSN遺伝子からできるBSN蛋白質は、神経終末アクティブゾーンに存在するとともに大きな蛋白質である。このBSN遺伝子について、過去にパーキンソン症候群（進行性核上性麻痺）の疑いがあると臨床診断されていた家族歴のない患者を対象に解析したところ、約10%の患者において3種類のミスセンス変異が認められた。これらの遺伝子変異は健常者データベースには記載がないか、あっても0.5%以下のまれな変異で、BSN遺伝子は中枢神経に特化して発現する蛋白質を合成することから、この疾患の発症に深く関与することが推定された。

次に、遺伝子変異を導入したラットBSN遺伝子と導入していないラットBSN遺伝子を発現させた細胞でタウ蛋白質を比較検討すると、遺伝子変異を導入した方の細胞で不溶性のタウ蛋白質が多く存在する可能性が認められた。この結果は新しいタウオパチーの病態メカニズムを示唆するものである。また、BSN遺伝子は加齢とともに減少することや、加齢に伴いタウ蛋白質が脳に蓄積することも報告されていることから、脳の老化と関連している可能性も考察される。

認知症とパーキンソン症状を引き起こす 新たな神経変性疾患とその発症に関与する遺伝子の同定



図2 本研究の概略図

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

この研究成果は神経終末アクティブゾーンと神経変性の関与の可能性を報告した世界で初めての報告であり、パーキンソン症状や認知症などを呈する神経変性疾患の病態解明や正確な診断法の開発、ひいては新しい治療法の開発の一助となることが期待される。

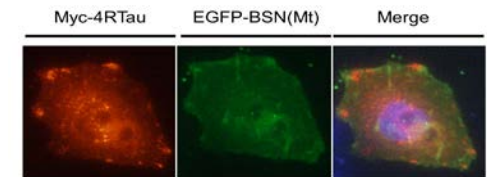


図3 BSN発現細胞