

認知症とパーキンソン症状を主症状とする神経変性疾患を発見

～その発症に関与する遺伝子を同定～

ポイント

- ・大部分が難治性で原因も不明である神経変性疾患において、新しい疾患を見出し、この疾患の発症原因が Bassoon 遺伝子の変化である可能性を発見。
- ・この遺伝子変化が、神経変性疾患に関係する不溶性タウ蛋白質の蓄積を誘導する可能性がある。
- ・疾患病態の解明や正確な診断法、新しい治療法の開発の一助となることが期待される。

概要

北海道大学大学院医学研究院の矢部一郎准教授らの研究グループは、認知症とパーキンソン症状を主な症状とする新しい神経変性疾患があることを発見しました。

神経変性疾患は、脳や脊髄の特定の神経細胞群が徐々に死んでいく病気ですが、その病態はよくわかっていません。今回、研究グループが発見したのは、認知症とパーキンソン症状^{*1}を主な症状とし、病理学的に海馬等の神経変性を伴い、3 リポートと 4 リポートのタウ蛋白質^{*2}の蓄積を伴う新しい神経変性疾患です。

この神経変性疾患に対し遺伝子解析を実施したところ、神経終末アクティブゾーン^{*3}で情報伝達を調整する Bassoon 蛋白質を作り出す Bassoon (BSN) 遺伝子の変化を見出しました。さらに、今までパーキンソン症候群（進行性核上性麻痺^{*4}）の疑いがあると臨床診断されていた患者を対象に遺伝子解析を実施したところ、その約 10%に BSN 遺伝子の変化がありました。BSN 遺伝子に遺伝子変化を導入した細胞で検討すると、この遺伝子変化により不溶性のタウ蛋白質が蓄積する可能性が認められました。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を報告した世界で初めての報告であり、疾患病態の解明や正確な診断法、新しい治療法の開発に進展することが期待されます。

なお、本研究成果は、英国時間 2018 年 1 月 16 日（火）公開の Scientific Reports 誌に掲載されました。



【背景、臨床像と目的】

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ります。矢部准教授らの研究グループは、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臨床医として診療しました。その臨床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ましたが、診療した患者のうち亡くなった1名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ました。この患者は、同部に神経原線維性変化^{*5}が顕著でしたがアルツハイマー型認知症で認められるような老人斑^{*6}は認められず、3リピートと4リピートのタウ蛋白質が蓄積していました。

この所見は進行性核上性麻痺などの既知のパーキンソン症候群や認知症とは明らかに異なる知見であり、タウ蛋白質の蓄積する新しい疾患（タウオパチー）と考えられました。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いました。

【研究手法】

患者DNAに対し、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ました。また、ラットの *Bassoon* (*BSN*) 遺伝子に遺伝子変化を導入し HEK293 細胞に発現させ、タウ蛋白質の挙動を観察しました。

本研究は、北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室、同腫瘍病理学教室、同医化学教室、同精神医学教室、市立稚内病院、弘前大学大学院医学系研究科脳神経病理学、福岡大学医学部神経内科、群馬大学医系大学院脳神経内科、東京都医学総合研究所、山梨大学医学系大学院生化学の多施設共同研究として実施されました。

【研究成果】

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ましたが、これらの遺伝子には原因となる変異を認めませんでした。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^{*7}が存在することを発見しました。

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ても大きな蛋白質です。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ました。これらの遺伝子変化は健常者データベースには記載がないか、あっても 0.5%以下のまれな変化で、*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ました。

次に、遺伝子変化を導入したラット *BSN* 遺伝子と導入していないラット *BSN* 遺伝子を導入した細胞でタウ蛋白質を比較検討すると、遺伝子変化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ました。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す。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ます。

【今後への期待】

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ます。

論文情報

論文名 Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome (家族性及び孤発性進行性核上性麻痺類似の症候群症例に認められた bassoon 遺伝子変化)

著者名 矢部一郎¹, 矢口裕章¹, 加藤容崇², 三木康生³, 高橋秀尚⁴, 谷川 聖², 白井慎一¹, 高橋育子¹, 木村麻利¹, 濱 結香¹, 松島理明¹, 藤岡伸助⁵, 加納崇裕¹, 渡部 昌⁴, 中川 伸⁶, 國枝保幸⁷, 池田佳生⁸, 長谷川成人⁹, 西原広史^{2,(現)10}, 大塚稔久¹¹, 田中伸哉^{2,12}, 坪井義夫⁵, 畠山鎮次⁴, 若林孝一³, 佐々木秀直¹ (1北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室, 2北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室, 3弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学, 4北海道大学大学院医学研究院医化学教室, 5福岡大学医学部神経内科, 6北海道大学大学院医学研究院精神医学教室, 7市立稚内病院, 8群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科, 9東京都医学総合研究所, 10慶応義塾大学医学部腫瘍センター, 11山梨大学医学系大学院生化学, 12北海道大学国際連携研究教育局)

雑誌名 Scientific Reports

DOI 10.1038/s41598-018-19198-0

公表日 英国時間 2018年1月16日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 准教授 矢部一郎 (やべいちろう)

T E L 011-706-6028 F A X 011-700-5356

メール yabe@med.hokudai.ac.jp

U R L <http://neurology.med.hokudai.ac.jp/~neuro-w/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 パーキンソン症状とパーキンソン症候群： 動作が遅くなったり，筋肉が固くなったり，歩行バランスが悪くなったりする症状をパーキンソン症状という。パーキンソン症状を呈する最も頻度の高い疾患はパーキンソン病だが，それ以外の疾患でもパーキンソン症状を呈することがある。そのような「パーキンソン病以外でパーキンソン症状を呈する疾患」を，パーキンソン症候群という。パーキンソン症候群に含まれる代表的疾患としては，進行性核上性麻痺や多系統萎縮症などがある。
- *2 タウ蛋白質とタウオパチー： タウ蛋白質とは，神経系の細胞の中にある微小管と呼ばれる器官に結合する蛋白質のこと。アルツハイマー型認知症，前頭側頭型認知症，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症など様々な神経変性疾患で，不溶化したタウ蛋白質が蓄積することが知られている。タウ蛋白質は，特定の末端側にある微小管結合領域の繰り返しの数によって，3リピートと4リピートの2種類に分けられる。アルツハイマー型認知症では3リピートと4リピートの両方の，前頭側頭型認知症では3リピートの，進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症では4リピートのタウ蛋白質が蓄積することが知られている。このようなタウ蛋白質が蓄積する疾患を，タウオパチーという。
- *3 神経終末アクティブゾーン： 神経細胞の線維末端は，別の神経細胞と連結するシナプスを構成しており，このシナプスを介して様々な神経伝達物質を受け渡している。アクティブゾーンは神経細胞の線維末端にあり，神経伝達物質が詰め込まれたシナプス小胞と結合して，別の神経細胞への神経伝達物質の受け渡しに際し，重要な役割を担っている。
- *4 進行性核上性麻痺： パーキンソン症候群の代表的疾患。認知症，眼球運動障害（特に上や下を見る眼球の動きの障害），（手足の筋肉の固さよりも）首を中心とした筋肉の固さが目立つことが多く，脳内に4リピートのタウ蛋白質が蓄積する。典型的な症状を呈さない患者も多いため，正確な臨床診断が難しく，亡くなってからの解剖ではじめて診断されることもある。
- *5 神経原線維性変化： リン酸化されたタウ蛋白質が神経細胞内に蓄積したもの。様々なタウオパチーの脳内に見られる病理学的所見。
- *6 老人斑： アルツハイマー型認知症の脳に見られる病理学的所見。主成分は β アミロイド。
- *7 ミスセンス変異： 遺伝子を構成するDNAの配列が変化することによって，あるアミノ酸が他のアミノ酸に変化する変異。