

家族性進行性核上性麻痺 (PSP) の原因遺伝子の探索と 孤発性 PSP 及び類縁疾患との関連解析

研究代表者 矢部 一郎¹⁾

研究分担者 矢口 裕章¹⁾、池内 健²⁾、佐々木秀直¹⁾

1) 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

2) 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

研究要旨

進行性核上性麻痺(PSP)は孤発性疾患であるが、まれに家系内に複数の発症者をみた家系も報告されている。われわれは、先行研究により孤発性 PSP と診断された患者の約 10% に Bassoon (*BSN*) 遺伝子変化を認めることを見出し報告した。*BSN* 遺伝子に遺伝子変化を導入した HEK293T 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が蓄積することも確認された。この結果を踏まえて、共同研究としてより多数例を対象に *BSN* 遺伝子解析を実施したところ、258 例中 29 例(11.2%)に rare variant を認めた。

A. 研究目的

われわれは最近、家族歴を有する進行性核上性麻痺の家系例と孤発性進行性核上性麻痺症例を対象に連鎖解析とエクソーム解析、および神経病理学的解析を行い起因遺伝子候補 Bassoon(*BSN*)遺伝子を同定し報告した(Yabe I et al Sci Rep 2018)。進行性核上性麻痺については、JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)と名付けられた全国規模のコンソーシアムがすでに存在し、日本医療研究開発機構研究費にて「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明班」(研究代表者 新潟大学 池内 健 教授)が運営されている。その他、池内教授研究室では大脳皮質基底核変性症の診断基準策定を目指す研究である Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration; J-Vac study (研究代表者 NHO 東名古屋病院 饗場郁子 先生)において遺伝子解析やバイオマーカー探索を担っている。北海道大学神経内科もこれらの研究に参画しており、これらの研究では血液、髄液、DNA および RNA 検体が臨床情報と共に集積されており、一

部に剖検例も存在する。本研究は JALPAC および J-Vac study に集積された検体を主に対象として、*BSN* 遺伝子変異の本病態に関与する頻度と機序を解明することや、新たなバイオマーカーを見出すことを目的に実施する。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

本研究は北海道大学医学研究院倫理委員会を含む参加施設倫理委員会承認済みの研究である。

JALPAC および J-Vac 研究で蓄積された 258 検体を対象に遺伝子解析を実施した。

C. 研究結果

258 例中 29 例 11.2%に *BSN* 遺伝子 rare variant が確認された。その中には北海道大学での先行研究で見出された P3866A、G3627V、R3146C 変異が含まれていた。この結果は先行研究とほぼ同様の結果であった。

D. 考察

BSN 遺伝子から翻訳される *BSN* 蛋白は神経終末アクティブゾーンに piccolo 蛋白と共に存在する巨大タンパク質である。発現解析において、この遺伝子がタウオパチー発症に深く関与することが推定された。家族例の病理学的所見では、障害部位は進行性核上

性麻痺に類似するが3+4リピートタウが蓄積し tufted astrocyte が認められてないことから、進行性核上性麻痺とは異なるタウオパチーと考えられるが、先行研究では進行性核上性麻痺と臨床診断された孤発例患者 41 名を対象に解析したところ、4名の患者において3種類のミスセンス変異が認められた。これらの遺伝子変化は健常者データベースには記載が無いが、あっても 0.5%以下のまれな変化であった。今回の共同研究においても rare variant が 11.2%において検出され、先行研究と同様の結果であることが確認された。見出された変異のうち P3866A 変異については、遺伝子変化を導入した変異型ラット *BSN* 遺伝子と野生型ラット *BSN* 遺伝子を導入した HEK293T 細胞でタウ蛋白を比較検討し、遺伝子変化を導入した細胞で不溶性のタウ蛋白が多く存在することが確認されているが、他の変異については病原性が確認されていない。今後見出された変異の病原性の確認や、神経病理学的特徴を明らかにすることを目指す。

E. 結論

258 例中 29 例 11.2%に *BSN* 遺伝子 rare variant が確認された。その中には北海道大学での先行研究で見出された P3866A、G3627V、R3146C 変異が含まれていた。この結果は先行研究とほぼ同様の結果であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep* 8; 819, 2018

2. 学会発表

Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Shirai S, Takahashi I, Kano T, Fujioka S, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. A part of tauopathy may be caused by

mutations in bassoon. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5/23-5/26, 2018

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし