

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09663

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Pathomechanism study of progressive supranuclear palsy based on genetic analysis in familial progressive supranuclear palsy

研究代表者

矢部 一郎 (Yabe, Ichiro)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：60372273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は家族歴を有する進行性核上性麻痺(PSP)の家系を対象に連鎖解析とエクソーム解析を行い、Bassoon (BSN) 遺伝子の変異によりタウオパチーが発症する可能性があることを発見した。同時に、BSN遺伝子変異による病理像は3リピートと4リピートのタウ蛋白質が蓄積するタウオパチーであり、臨床像とあわせてこれまでの既存の報告にない病態であることも示し、加えて臨床的に孤発PSP症例のうちおよそ10%にBSN遺伝子変異を有することも報告した。それらの結果を踏まえ分子生物学的手法を用いて、BSN遺伝子変異がタウ蛋白質を不溶性分画に移行させる病原性があることも示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界で初めてBSN遺伝子と神経変性の関係を見出した研究である。本研究を引用しBassoon proteinopathyという疾患概念も提唱されつつある(Schattling B, et al. Nat Neurosci 2019; 22: 887-896)。加えて、多系統萎縮症や多発性硬化症などの他の神経変性疾患との関連も示唆されつつある。これらのことから神経変性病態解明に向けて新たな機序が見出される可能性があり、その意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：We performed a retrospective pathological and genetic study of a family with PSP-like phenotypes and a genetic study of probands in four pedigrees with PSP-like syndrome and 41 sporadic PSP-like syndrome cases. We identified a missense mutation of the bassoon (BSN) gene in a family with PSP-like syndrome. The neuropathological findings showed a novel three+four repeat tauopathy. In addition, three missense BSN mutations, which were rare in healthy subject databases, were found in four sporadic cases. Western blot analysis of tau following the overexpression of wild-type or mutated BSN revealed the possibility that wild-type BSN reduced tau accumulation, while mutated BSN lost this function. Our study demonstrated the clinical and pathological features of PSP-like syndrome due to BSN mutations. The neurodegenerative disorder associated with this proband's pedigree is a novel tauopathy, differing from known dementia and parkinsonism syndromes, including PSP.

研究分野：神経内科学、神経遺伝学、神経病理学

キーワード：進行性核上性麻痺 タウオパチー タウ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行性核上性麻痺は難治性神経変性疾患であり、神経病理学的にタウ蛋白質が蓄積することが知られているが、その病態機序は不明である。

2. 研究の目的

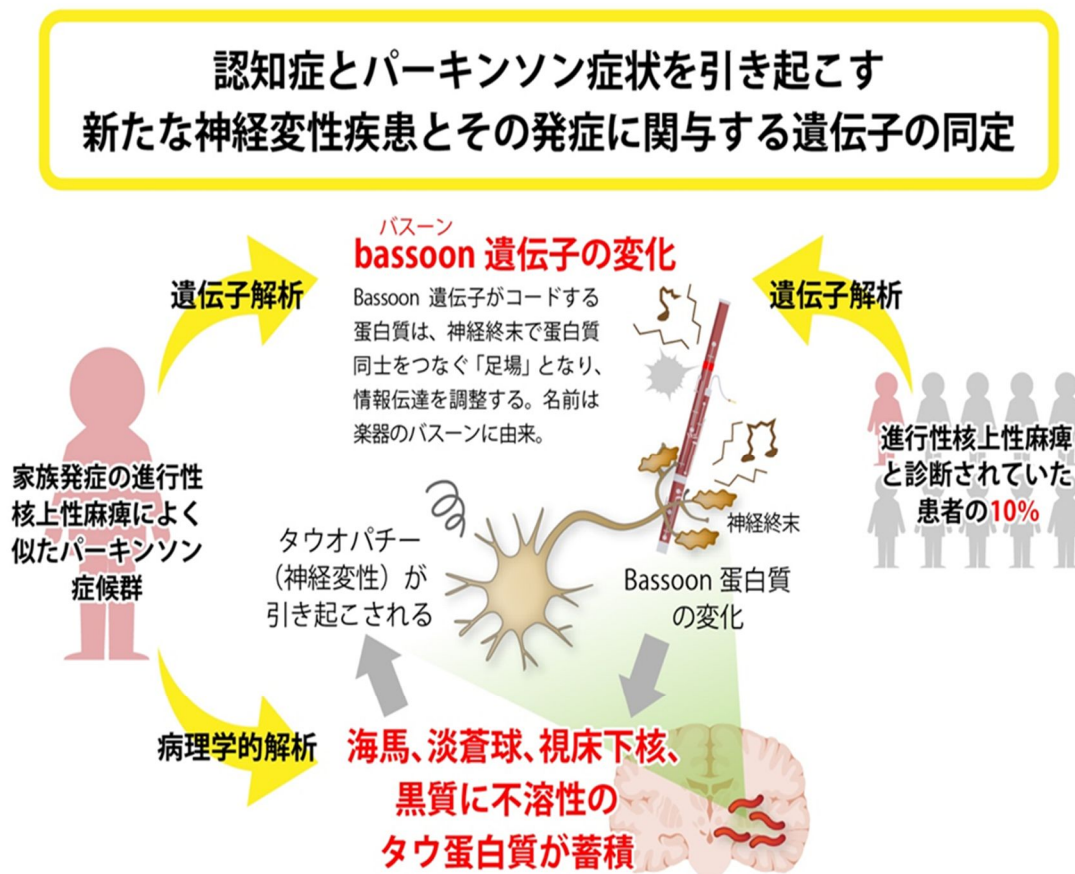
自験例の進行性核上性麻痺症例を対象に遺伝学的解析研究を行い、素因遺伝子を解明する。

3. 研究の方法

自験例の家族性進行性麻痺家系を対象に全エクソーム解析を行い、素因遺伝子を明らかにする。その結果を踏まえて、孤発性進行性核上性麻痺における同遺伝子の変異頻度をあきらかにする。同定した遺伝子の機能解析を行う。

4. 研究成果

研究成果の概要を図に示す。本図は研究成果をプレスリリースする際に作成したものである。



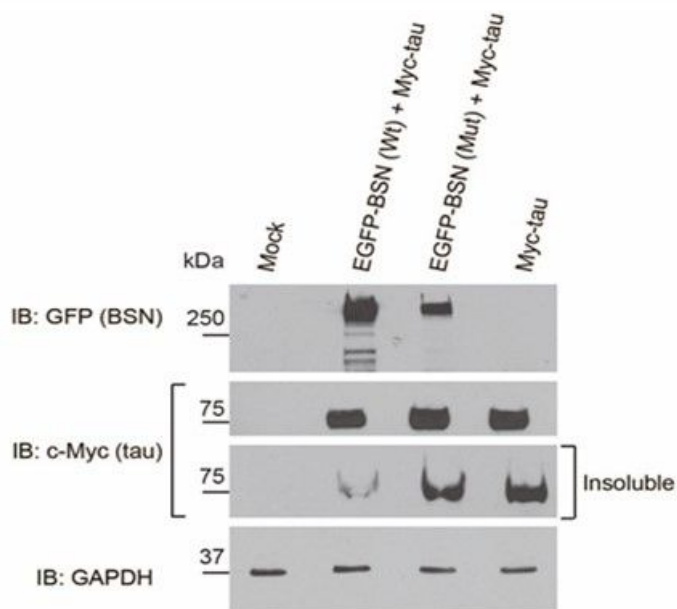
(1) 家族性進行性核上性麻痺家系において、*MAPT*、*DCTN1* 変異など進行性核上性麻痺と関連が推定されている 50 遺伝子について解析を行い、これらの遺伝子に変異が無いことを示した。

(2) 家族性進行性核上性麻痺家系において、全エクソーム解析を行い、*BSN* 遺伝子変異が発症に関与していることを明らかにした。

(3) 神経病理学的解析を行い、自験家族性進行性核上性麻痺症例は淡蒼球 黒質 ルイ体変性や側頭葉内側変性が顕著であり、そこに 3+4R タウ蛋白質が蓄積するタウオパチーであることを明らかにした。

(4) 孤発性進行性核上性麻痺患者の 10%に *BSN* 遺伝子変異を認めることを発見した。

(5) HEK293 細胞を用いた細胞発現実験により *BSN* 遺伝子変異がタウ蛋白質を不溶性分画に移行させる病原性があることも示し、*BSN* がタウ蛋白質の制御に関与している可能性があることを発見した。(下図)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 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.	4. 巻 8
2. 論文標題 Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 819
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-19198-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 矢部一郎
2. 発表標題 遺伝性神経筋疾患の診療と研究
3. 学会等名 遺伝性神経筋疾患研究会 in Gifu. 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢部一郎
2. 発表標題 遺伝性神経筋疾患の診療と研究
3. 学会等名 第20回北海道神経変性疾患研究会 特別講演1（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢部一郎
2. 発表標題 Bassoon遺伝子変異は一部のタウオパチー発症に関与する
3. 学会等名 第33回老年期認知症研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yabe I
2. 発表標題 Identification of a gene associated with progressive supranuclear palsy. Newly emerging concepts on PSP and CBD
3. 学会等名 60th Annual Meeting of Japanese Neurological Association
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢部一郎、矢口裕章、加藤容崇、三木康生、高橋秀尚、白井慎一、高橋育子、藤岡伸助、渡部 昌、中川 伸、國枝保幸、池田佳生、長谷川成人、西原広史、大塚稔久、田中伸哉、坪井義夫、畠山鎮次、若林孝一、佐々木秀直
2. 発表標題 Bassoon遺伝子変異は一部のタウオパチー発症に関与する。Latebreaking symposium.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Fujioka S, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H
2. 発表標題 Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome
3. 学会等名 23rd World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢部一郎 他
2. 発表標題 家族性進行性核上性麻痺症候群家系の遺伝子解析結果に基づいた孤発性進行性核上性麻痺の遺伝子解析研究
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----