

パーキンソン病の解明に役立つメダカの作製に成功 -メダカが神経変性疾患の研究に貢献できる可能性-

【概要】

パーキンソン病は運動機能障害を起こす原因不明の神経変性疾患です。ドーパミンの補充療法で一時的に症状が改善しますが、病気そのものの進行を抑える治療法は未だにありません。最近の疫学研究では、ゴーシェ病の原因遺伝子である *GBA* の変異がパーキンソン病の強いリスクとなることが分かっており、今回の研究では *GBA* 変異メダカを作製し、病態を観察しました。同変異体では、パーキンソン病患者で特徴的に見られる α シヌクレインの蓄積が認められ、タンパク質分解系であるオートファジー・ライソソーム系の異常が原因であることが考えられました。*GBA* 変異メダカはパーキンソン病とゴーシェ病の研究に有用な新規モデルと考えられ、今後これら疾患の病態解明と治療法開発に利用されることが期待されます。また、メダカが神経変性疾患の解明と治療法の開発に貢献できる可能性を示したという点で意義深いと言えます。

【背景】

パーキンソン病は主に 50 歳以上の方が発症し、徐々に運動機能障害が進行する原因不明の神経変性疾患です。我が国には約 15 万人の患者がいるとされ、今後社会の高齢化が進むにつれ、さらに患者数の増加が予想されています。病理学的には中脳黒質のドーパミン神経細胞の脱落が見られ、神経細胞内封入体であるレビー小体が認められることが特徴です。レビー小体の主要構成成分は α シヌクレインであることが分かっています。パーキンソン病はドーパミンの補充療法で一時的に症状が改善しますが、病気そのものの進行を抑える治療法は未だにありません。最近、ゴーシェ病の原因遺伝子とされている *GBA* の変異が、パーキンソン病発症の最も強い危険因子であることが分かりました。*GBA* 遺伝子のヘテロ接合型変異を持っている方はパーキンソン病を約 5 倍発症しやすく、ホモ接合型変異を持っている方（ゴーシェ病患者）は約 20 倍パーキンソン病を発症しやすいという報告があります。なお日本人においては、パーキンソン病患者の約 1 割がこの *GBA* 変異を持っていると報告されています。メダカは飼育や遺伝子改変が容易で、多産であることなど、モデル動物として多く利点を持っています。これまで、マウスでは様々なパーキンソン病モデルの作製が試みられてきましたが、病態を良く再現するモデルの作製に成功していません。本研究では、メダカをモデル動物として用い、*GBA* 変異がパーキンソン病を引き起こす機序の解明を試みました。

【研究手法・成果】

TILLING ライブラリーをスクリーニングすることにより *GBA* ナンセンス変異体を作製しました。広く病気のモデル動物として使われるマウスでは、*GBA* 欠失体は出生間もなく致死的となり解析が困難であるのに対し、*GBA* 欠失メダカは月単位で生存し、病態の進行を観察することができました（図 1）。*GBA* 欠失メダカの脳を詳細に調べた結果、パーキンソ

ン病患者で特徴的に見られる α シヌクレインの蓄積が確認されました (図 2)。また、GBA 欠失メダカの脳にはオートファゴソームが蓄積した軸索の腫脹が散見され、同部位に α シヌクレインの蓄積が起こっていることが分かりました。また、神経細胞においてオートファジーの基質である p62 の蓄積、ライソソーム酵素であるカテプシン D の染色性の低下とライソソームの形態異常が観察され、オートファジー・ライソソーム系の障害が認められました (図 3)。

【今後の展望】

GBA 欠失メダカは、*GBA* 変異がパーキンソン病を引き起こす機序の解明に有用なモデルと考えられます。また、同時に同変異体はゴーシェ病としても新規のモデルと考えられます。今後、同変異体への薬剤投与による病態の変化や、他遺伝子変異体との交配・表現型解析により、パーキンソン病とゴーシェ病の更なる病態解明や新規治療法の開発に役立てられることが期待されます。

【論文】

Uemura N, Koike M, Ansai S, Kinoshita M, Ishikawa-Fujiwara T, Matsui H, Naruse K, Sakamoto N, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Yamakado H, Takahashi R. “Viable Neuronopathic Gaucher Disease Model in Medaka (*Oryzias latipes*) Displays Axonal Accumulation of Alpha-Synuclein”, *PLoS Genet.* 11(4): e1005065 doi:10.1371/journal.pgen.1005065

【用語解説】

ゴーシェ病：ライソソーム蓄積病で最も頻度の高い疾患。*GBA* 遺伝子変異により、*GBA* の基質であるグルコセラブロシドが蓄積することが原因と考えられている。症状として肝脾腫、骨折、血球減少などが見られ、重症型では神経症状も見られる。

TILLING (targeting induced local lesions in genomes) ライブラリー：ENU という変異原をオスのメダカに暴露させるとその精子の DNA にランダムに点変異が入る。この次世代のオス約 6000 匹の体細胞 DNA と精巣をライブラリーとしている。

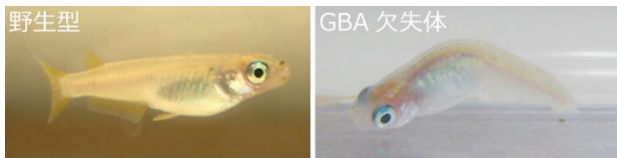


図1. GBA 欠失メダカは腰が曲がった姿勢を示す。

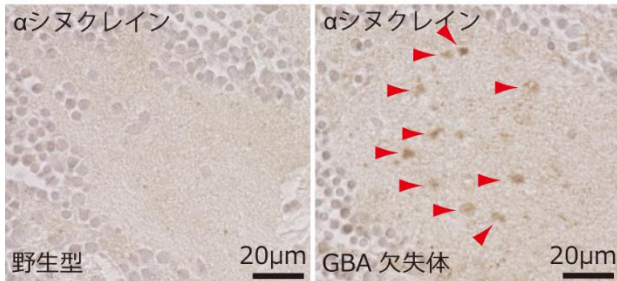


図2. GBA 欠失メダカは脳にαシヌクレインの蓄積を示す。

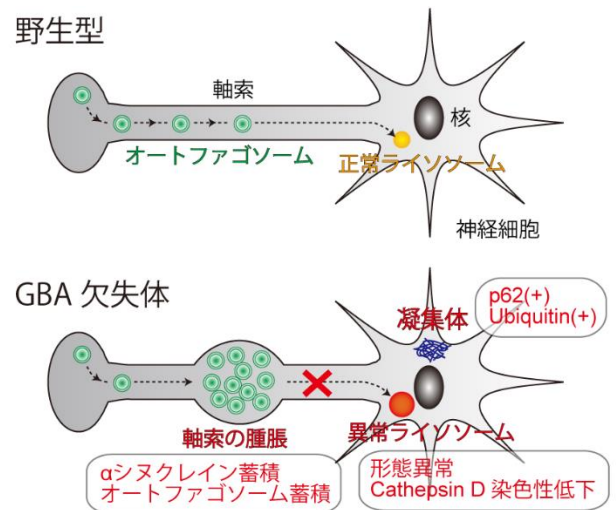


図3. 病理学的解析結果のまとめ