

実験用ラットを用いて本態性振戦の原因となる遺伝子を発見

-原因不明の“震え”の病態解明に期待-

概要

振戦（不随意の震え）という症状のみが現れ、明らかな原因と考えられる病変は存在しない病態不明の振戦のことを、本態性振戦といます。本態性振戦には、遺伝の関与が示唆されてきましたが、その原因遺伝子は不明でした。今回、我々は、実験動物のラットを用いて本態性振戦の原因遺伝子を発見しました。その遺伝子は、イオンチャネルと脳内分子の分解酵素でした。驚いたことに、個々の遺伝子変異のみでは、本態性振戦は発症しません。ふたつの遺伝子変異が合わさると、本態性振戦が発症するのです。本研究は、本態性振戦の遺伝要因を明らかにしました。今後は、このモデルラットを用いて、本態性振戦の発症機序が明らかにされることが期待されます。

1. 背景

原因が明らかでないが、症状として“震え”を示す患者さんは、本態性振戦と診断されます。本態性振戦は、成人で最も頻繁にみられる神経疾患で、人口の2.5～10%でみられるという統計もあります。主に、上半身（腕や頭部）が震え、患者は、字が書きづらい、道具がうまく扱えないなどといった症状に悩まされます。本態性振戦の原因として、遺伝の関与が指摘されてきました。しかし、本態性振戦にかかわる具体的な遺伝子は、発見されていませんでした。

2. 研究手法・成果

今回、われわれは、本態性振戦のモデルラット¹⁾を開発し、その原因遺伝子を見つけました。ひとつはイオンチャネル、もうひとつは脳内でグルタミン酸に次いで多く存在しているアセチルアスパラギン酸²⁾という物質の分解酵素です。驚いたことに、個々の遺伝子異常だけでは、本態性振戦は発症しません。ふたつの遺伝子異常が合わさったときに、はじめて本態性振戦が発症します。

本態性振戦モデルラット



3. 波及効果

これらふたつの遺伝子（イオンチャネルと分解酵素）は、ヒトも持っており、ラットと同様の働きをしていると考えられています。そのため、ヒトの本態性振戦患者においても、これらの遺伝子に変異がある可能性があります。

我々は、本態性振戦の発症の遺伝基盤として、” digenic inheritance”^d (ふたつの遺伝要因による遺伝) という概念を提唱します。この概念を適用することで、ヒトの本態性振戦の原因遺伝子究明や、新たな診断法が確立されることが期待されます。また、イオンチャネルを活性化する薬を開発すれば、治療薬として利用できると期待されます。

4. 今後の予定

本態性振戦の患者さんを対象に、今回発見された遺伝子に変異があるかどうか調べます。また、本態性振戦モデルラットを用いて、本態性振戦の病態発症機序を明らかにできると考えています。実際、このラットを用いて、本態性振戦の発症には、延髄と小脳をつなぐ神経回路が関与していることがわかりました。この神経回路を対象することで、新たな治療法が開発できると期待されます。

<論文タイトルと著者>

論文タイトル: Hcn1 is a tremorgenic genetic component in a rat model of essential tremor

著者: 大野行弘¹、清水佐紀¹、多田羅絢加¹、今奥琢士¹、石井孝弘²、笹征史³、芹川忠夫⁴、庫本高志⁴

所属:¹大阪薬科大学、²京都大学・医・神経生物、³渚クリニック、⁴京都大学・医・動物実験施設

<用語解説>

- a. 本態性: 原因不明であること意味する言葉
- b. ラット: マウスと並ぶ哺乳類の実験動物。マウスよりも大型。ヒトに慣れ扱いやすい。薬理、毒性、安全性などの創薬研究などでひろく利用されている。
- c. アセチルアスパラギン酸: N-acetyl-aspartate (NAA)。脳内で最も多量に存在する分子のひとつ。神経細胞のミトコンドリアで合成され、神経細胞の代謝活性のマーカーとして利用される。
- d. Digenic inheritance: 疾患の発症を説明する遺伝モデルで、2つの遺伝子で説明するモデル。他に、monogenic (ひとつの遺伝子)、oligogenic (数個の遺伝子)、polygenic (多数の遺伝子) で説明するモデルがある。