

<シンポジウム 26—4>変性疾患のシード・凝集・神経回路網伝搬仮説の検証

## ハンチントン病での精神障害発現におけるクロスシーディング仮説 —プリオン病から精神・神経疾患への展望—

田中 元雅 猫沖 陽子 小見 悠介 遠藤 良

(臨床神経 2011;51:1105)

**Key words** : ハンチントン病, 精神障害, プリオン, アミロイド

ハンチントン病は、原因タンパク質であるハンチンチン内に存在するポリグルタミン鎖が異常に伸長し、それがハンチンチンの凝集体形成や神経変性を引き起こすと考えられている。一方で、ハンチントン病は顕著な精神障害をともなうことが知られている。このような神経変性と精神障害が重なる事象は神経変性疾患においてしばしば観察されるが、その分子機序には不明な点が多い。

ハンチントン病などの神経変性疾患には原因タンパク質が凝集体を形成するものが多く、その凝集体は、界面活性剤に抵抗性のある線維状凝集体であるアミロイドを含む。アミロイドは $\beta$ シート構造を基盤とした規則正しい構造によって自己構造伝播能(セルフシーディング活性)をもつ。一方、プリオンの異種間感染において考えられているように、アミロイドは一次構造が異なるタンパク質間であっても、一方のアミロイドを鋳型として他方の凝集性タンパク質の凝集化が著しく促進されることがある(クロスシーディング)。われわれは神経変性と精神障害の両表現型の重なりが、神経変性疾患原

因タンパク質と精神疾患関連タンパク質との共凝集化(クロスシーディング)によって引き起こされるのではないかとの仮説を立て、その分子メカニズムの解明を目指し研究を進めている。特に、家族性の精神疾患の原因となるタンパク質のいくつかは元来凝集しやすい性質を持っており、しかも、家族性の変異によってその凝集性(アミロイド性)が増大することを見出している。またこれまでに、家族性精神疾患の原因タンパク質が、神経変性疾患原因タンパク質の凝集体(アミロイド)を種(たね)としたクロスシーディングによって、凝集形成が誘発され、それによる本来の機能の喪失や新たな機能の獲得が、神経変性疾患にみられる精神障害の発現に深く関わっていることを見出してきた。本研究では、このような、精神障害の発現における“クロスシーディング仮説”を精神障害が顕著な神経変性疾患であるハンチントン病において検証し、より広く、精神疾患におけるタンパク質凝集仮説についても議論したいと考えている。

### Abstract

#### Cross-seeding hypothesis for mental disorders in Huntington disease—Implications from prion diseases to neuropsychiatric diseases

Motomasa Tanaka, Ph.D., Yoko Nekooki, M.S., Yusuke Komi, Ph.D. and Ryo Endo, Ph.D.  
RIKEN Brain Science Institute, Tanaka Research Unit

(Clin Neurol 2011;51:1105)

**Key words**: Huntington disease, Mental disorder, Prion, Amyloid