

＜シンポジウム (3)—11—1＞神経変性疾患の病態解明・その病態とバイオマーカーの開発を目指して

「蛋白がん」としての神経変性疾患

長谷川成人¹⁾ 野中 隆¹⁾ 増田 雅美¹⁾ 辻 浩史¹⁾²⁾ 玉岡 晃²⁾
吉田 眞理³⁾ 村山 繁雄⁴⁾ 新井 哲明⁵⁾ 秋山 治彦⁶⁾

(臨床神経 2012;52:1325-1326)

Key words : タウ, α シヌクレイン, TDP-43, プリオン

特定の細胞群が原因不明の変性をおこし、冒された部位の違いによって様々な症状を呈する神経変性疾患は、その症状、病態が時間経過にともなって徐々に悪化する「進行性」であることが重要な特徴である。しかしながらこの「進行性」の意味やメカニズムについてはこれまでほとんど議論されてこなかった。診断や治療を考えるばあい、病気の進行と密接に関係する生化学マーカーの検出や、病気の進行原因の解明、さらにはその進行を制御することが重要であり、初期に進行の原因を取り去ることができれば根本治療も可能と考えられる。

私は細胞内に生じた異常蛋白質が、プリオンと同様の特殊な構造、性質から自身を鋳型に正常蛋白を異常蛋白に変換して増殖し、がん細胞が転移するように、シナプスを介して他の細胞に広がることで、系統的、回路選択的な神経変性が進行するという「蛋白がん」仮説を提唱し、その検証をおこなっている。異常分子単独では増殖できないので厳密にはがん細胞とことなるが、個体から個体への感染因子を意味する「プリオン」という表現を避けたいことと、がん細胞の広がりと進行

の関係、転移先で元の性質を残している点、がん細胞の種類や悪性度の違いで進行や臨床像がことなる点など、共通する部分も多いと考え、「がん」という表現を使っている。最初にできるがんの部位やその性質により、症状や進行の程度がことなるのと同じように、脳のどの部位の神経細胞、グリア細胞に、どの種類の蛋白質が、どのような構造変化をおこすかによって、病変の広がりや変性する細胞の選択性が決まり、臨床症状の違いとなって現れる可能性が考えられる。

主要な神経変性疾患の細胞内異常蛋白質であるタウ、 α シヌクレイン、TDP-43について、患者剖検脳の生化学解析、試験管モデル、細胞モデル、動物モデルをもちいた実験から、細胞内異常蛋白分子と病変が拡大する理論的背景と実験的証拠を提示し、神経変性疾患の進行機構とその制御について考察したい。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

¹⁾公益財団法人東京都医学総合研究所・病態細胞生物研究室〔〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6〕

²⁾筑波大学・神経内科

³⁾愛知医科大・加齢医学研究所

⁴⁾東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク

⁵⁾筑波大学・精神科

⁶⁾公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症プロジェクト

(受付日：2012年5月25日)

Abstract

Prion-like protein propagation in neurodegenerative diseases

Masato Hasegawa¹⁾, Takashi Nonaka¹⁾, Masami Suzukake¹⁾,
Hiroshi Tsuji¹⁾²⁾, Akira Tamaoka²⁾, Mari Yoshida³⁾,
Shigeo Murayama⁴⁾, Tetsuaki Arai⁵⁾ and Haruhiko Akiyama⁶⁾

¹⁾Department of Neuropathology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuda

³⁾Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

⁴⁾Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

⁵⁾Department of Psychiatry, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuda

⁶⁾Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

(Clin Neurol 2012;52:1325-1326)

Key words: Tau, α Synuclein, TDP-43, Prion
