



『脳小血管病の新たな発症メカニズム』を解明

～ 血管性認知症の治療に繋がる発見 ～

新潟大学保健学研究科（専門分野：神経内科学）野崎洋明（のざき ひろあき）助教、脳研究所分子神経疾患資源解析学分野の加藤泰介（かとう たいすけ）特別研究員、脳研究所神経内科学分野の小野寺理（おのでら おさむ）教授らの研究チームは、京都府立医科大学神経内科の水野敏樹教授らの研究チームと共同で、脳血管障害による血管性認知症（脳小血管病）の新たな発症メカニズムを明らかにしました。本研究の成果は平成28年5月24日発刊の米国神経学アカデミー学会誌 NEUROLOGY（Impact Factor 8.286）（4月27日オンライン）に掲載され、同号の表紙を飾ります。

● 研究成果のポイント

1. 本邦において、重度の脳小血管病の約5%が HTRA1 遺伝子の異常によって起こることを明らかにしました。
2. 通常ホモ接合で脳小血管病を発症する HTRA1 遺伝子変異が、変異によってはヘテロ接合で発症するメカニズムを明らかにしました。
3. 本研究手法により、HTRA1 遺伝子変異の危険性を予測することができます。
4. HTRA1 蛋白の機能を補う治療法は、血管性認知症の治療に繋がります。

● 研究成果の概要

認知症患者数は年々増加の一途を辿っており、大きな社会問題になっています。脳小血管病とは脳の細い血管の異常によって起こる病気を指す用語で、血管性認知症の主な原因の一つです（図1）。しかし、脳小血管病の発症メカニズムには不明な点が多く、有効な治療方法は確立されていません。我々の研究グループは、2009年に HTRA1 遺伝子の異常が脳小血管病を引き起こすことを明らかにしました（Hara K, Shiga A, et al. New Engl J Med 2009）。HTRA1 遺伝子は蛋白分解酵素の一種である HTRA1 蛋白の設計図です。HTRA1 遺伝子に変異が起こると、HTRA1 蛋白の機能が低下し、脳小血管病を発症します。従来、ヒトが2つ持っている HTRA1 遺伝子のうち、2つとも変異が起こった場合（ホモ接合変異）に発症すると考えられていましたが、最近になって2つのうち1つだけに変異が起こった場合（ヘテロ接合変異）でも発症する患者がいることが欧州のグループから報告されました（Verdura E, et al. Brain 2015）。しかし、その違いを生じるメカニズムや、日本人における HTRA1 遺伝子のヘテロ接合変異の頻度は不明でした。

本研究では、HTRA1 遺伝子のヘテロ接合変異に焦点をあて、日本人の脳小血管病における頻度とその発症メカニズムを明らかにしました。まず、70歳未満で重度の脳小血管病を発症した113



名の日本人患者から同意を得て DNA を収集し、6 名（5.3%）の患者に HTRA1 遺伝子のヘテロ接合変異を発見しました。次に、これらの変異を起こした HTRA1 蛋白が、もう一つの正常な HTRA1 蛋白の機能を阻害する性質を持つことを明らかにしました。さらに HTRA1 蛋白の分子が 3 つずつ結合（3 量体）して活性化することに注目し、変異蛋白が 3 量体を形成するかどうかを調べました。その結果、これらの変異蛋白は 3 量体形成を介する正常な HTRA1 蛋白の活性化を阻害することを明らかにしました（図 2）。

● 今後の展望

本研究により、HTRA1 遺伝子の一部の変異は、ヘテロ接合変異でも、正常な HTRA1 蛋白の機能を阻害することで脳小血管病を起こし、日本人でもその頻度が少なくないことを明らかにしました。今後は、一般人口における病的な HTRA1 遺伝子変異の頻度を明らかにするとともに、本疾患の病態を再現するモデル動物を作成し、脳小血管病に対する予防介入の方法を模索します。

● 研究成果の公表

この研究成果は“Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL”のタイトルで、平成 28 年 5 月 24 日発刊の NEUROLOGY 誌(4 月 27 日オンライン)に掲載されました。

【本件に関するお問い合わせ先】

新潟大学保健学研究科
野崎 洋明（のざき ひろあき） 助教
E-mail: nozaki@clg.niigata-u.ac.jp

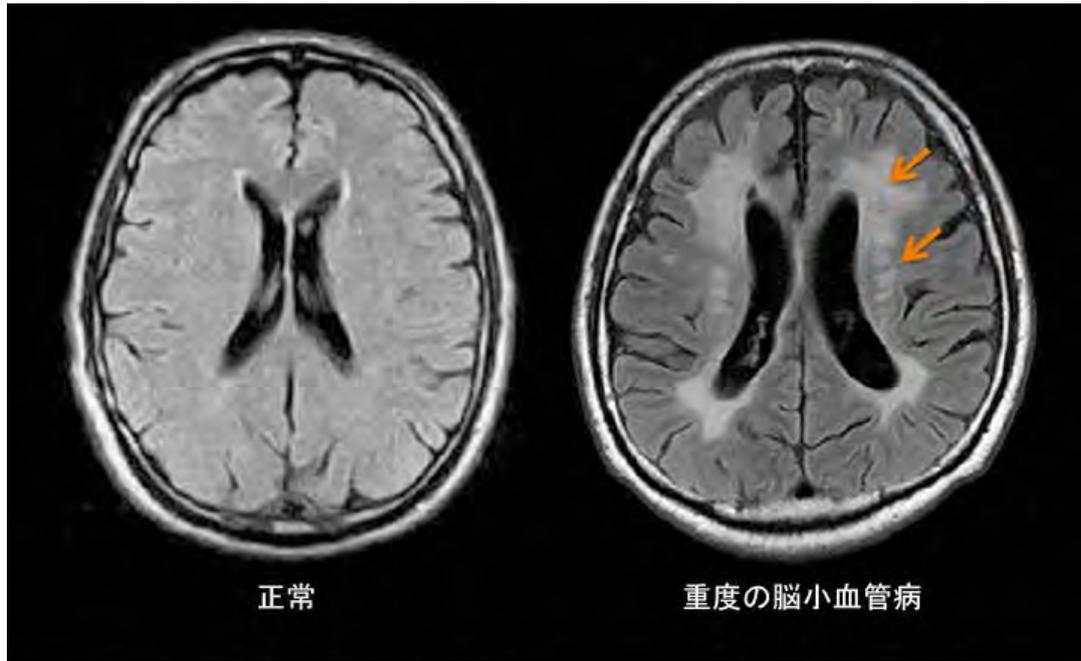


図1 脳小血管病患者のMRI画像

脳小血管病患者では、血流不足により脳の深部に病変（矢印）が形成されます。

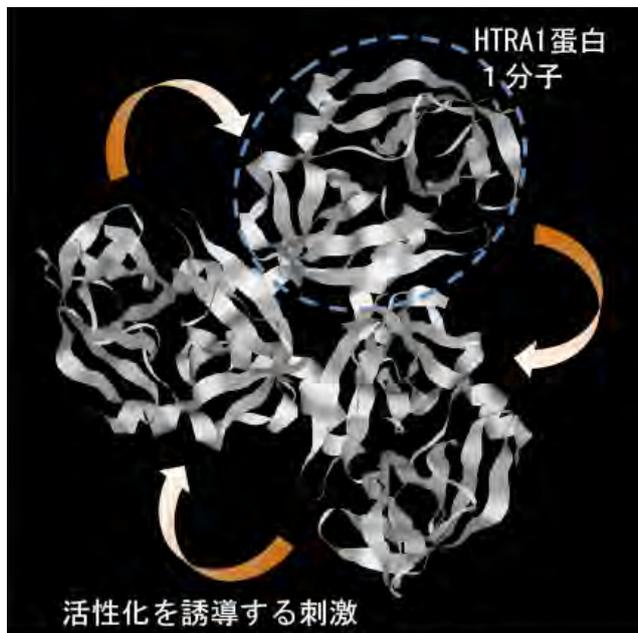


図2 HTRA1蛋白の活性化機構

HTRA1蛋白は3量体を形成し、隣接する分子を活性化します。この機構を阻害する変異はヘテロ接合でも脳小血管病を発症します。