

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班
平成 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】MSA の素因遺伝子 - 治療への新展開

【演 者】辻 省次

【所 属】東京大学医学部附属病院神経内科

脊髄小脳変性症の病態解明と治療法開発については、これまで遺伝性脊髄小脳変性症を中心にして、多くの疾患で病因遺伝子、病態機序が解明され、さらには、解明された病態機序に介入する治療法の開発研究へと発展してきている。一方、脊髄小脳変性症の約 2/3 を占める孤発性脊髄小脳変性症については、病因、病態機序の解明が遅れていた。

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) に遺伝的要因が関与するか、という点については、1. 頻度の点では稀であるが、家族性に発症する例があること、2. 欧米では、パーキンソニズムを主症候とする MSA-P が多いのに対して、わが国では小脳失調を主症候とする MSA-C が多いことなどの点から、遺伝的要因の関与が示唆されていた。また、これまでの研究から、疾患発症に対する影響度の大きい遺伝的要因を有する場合、家族内に複数の発症者が観察されやすくなることが示されている。

以上の背景より、MSA 発症に対する影響度の大きい遺伝的要因の解明を目指して、MSA の多発家系の病因遺伝子の解明と、そこで見出された遺伝子に着目した孤発性 MSA の大規模関連解析を行った。

これまでに 6 家系の家族性 MSA (全例が同胞発症例、1 家系に近親婚あり) を集積しており、ゲノムワイドの SNP typing を行い、常染色体劣性遺伝を仮定したパラメトリック連鎖解析およびノ

ンパラメトリック連鎖解析を行い、候補遺伝子領域を 80Mb 程度に絞り込んだ。近親婚のある 1 家系の発症者について全ゲノム配列解析を行い、見出された 3,492,429 個の variants について A. 候補領域内に存在する、B. 遺伝子上に存在する、C. 非同義置換をもたらす変異である、D. 健常者集団には観察されない、などの filter により、COQ2 遺伝子上のホモ接合性変異を同定した。他の 5 家系について COQ2 遺伝子を解析したところ、もう 1 家系で COQ2 遺伝子上に、異なる複合ヘテロ接合性変異を見出した。

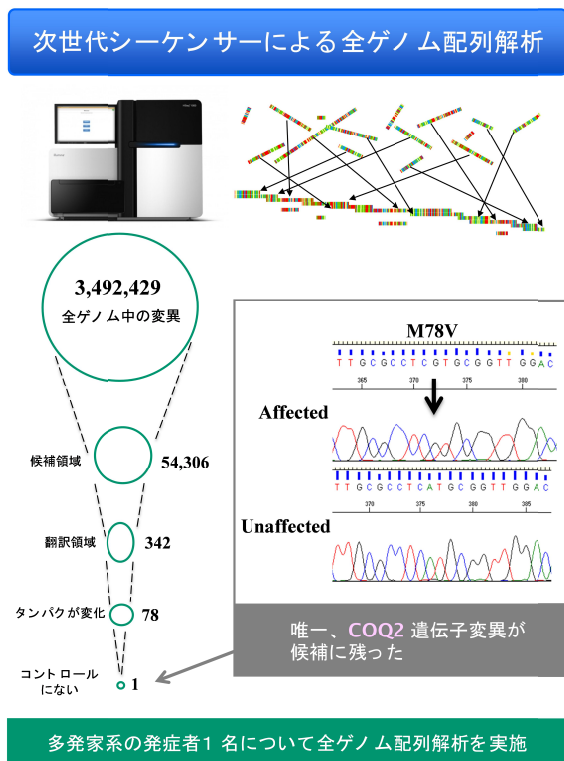
次に、孤発性 MSA 758 例 (欧米の MSA 395 例を含む)、健常者集団 1,129 例 (欧米の 609 例を含む) について、COQ2 遺伝子の変異解析を実施した。その結果、比較的頻度の高い variant として、日本人に特異的に V343A 変異が見出され、odds 比が 3.05 (95% CI 1.65-5.85, $p < 1.5 \times 10^{-4}$) であった。さらに、頻度は低いものの COQ2 活性を強く障害する deleterious 変異が見出され、それらをプールした odds 比は、11.97 (95% CI 1.60-531, $p < 0.039$) であった。

COQ2 は coenzyme Q10 の合成に必須である、para-hydroxybenzoate—polyprenyltransferase をコードしており、ホモ接合性の COQ2 変異を有する症例の剖検脳で、coenzyme Q10 の顕著な低下が観察された。

coenzyme Q10 はミトコンドリアにおいて、complex I, II から、complex III への電子伝達に

関わっており、coenzyme Q10 の低下は、電子伝達系の活性の低下、ATP 産生の低下をもたらすと考えられる。また、神経細胞では多量の活性酸素種が発生しており、coenzyme Q10 はその除去にも関わっていると考えられていて、coenzyme Q10 の低下は、酸化ストレスに対する脆弱性をもたらす可能性があると考えられている。

日本人では、COQ2 変異を有する MSA 症例は、MSA 症例全体の 9.3%であり、特にこれらの症例に対しては、coenzyme Q10 の大量投与による治療の効果が期待できることから、臨床治験によるその治療効果の評価を行うことが早急に望まれる。



【参考資料】

Multiple-System Atrophy Research Collaboration (Mitsui *et al.*). Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. **New Engl J Med** 2013;369(3):233-44.