

演題名；神経変性疾患-最近の話題 1 「NBIA と鉄代謝」

氏名；宮嶋裕明
所属；浜松医科大学第一内科

要旨

神経変性症の代表的疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病では、その病態において生理的に発現したタンパク質の アミロイドや シヌクレインが、鉄、銅などの金属の存在下で重合して可溶性のオリゴマーあるいはプロトフィブリルを形成し、シナプスの機能障害、神経細胞死を引き起こすことが明らかになってきた。また、それらのタンパク質がシナプスにおける微量金属代謝において重要な役割を果たしていることが分かり、神経変性症における微量金属の役割が注目されている。

一方、微量金属代謝異常に伴う神経変性症では、成人の鉄代謝異常に伴う神経変性症が確立されてきた。これは、大脳基底核への鉄沈着をきたしジストニア、パーキンソニズムなどの神経症候を呈する神経変性症 Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)で、大きく二つの疾患群に分けられ、現在までに 10 の原因遺伝子が同定されている。ひとつの疾患群は、アストロサイトを中心とした神経細胞-グリア細胞の鉄代謝サイクルに関連し、もうひとつの疾患群は、神経細胞内のミトコンドリアを中心とした脂質代謝、エネルギー産生、オートファジーに関連した 8 疾患である。

NBIA の原因タンパク質と機能

NBIA は大きく二つに分類される。ひとつは、細胞内から細胞外への鉄の排出、あるいは細胞内の鉄貯蔵に関連した 2 疾患で、脳だけでなく体内の組織にも過剰な鉄沈着を認める。無セルロプラスミン (CP) 血症 Aceruloplasminemia [原因はセルロプラスミン遺伝子 *CP*]、欧米の頻度では NBIA 全体の約 <1%、および神経フェリチン症 Neuroferritinopathy (最近は単にフェリチン症とも呼称されている) [原因はフェリチン軽鎖遺伝子 *NFL*]、<1% である。

もうひとつの一群は、神経細胞内のミトコンドリア-リソソーム系における脂質代謝、エネルギー産生、autophagy に関連した 8 疾患である。

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) [*PANK2*]、50% ; Phospholipase A2-associated neurodegeneration (PLAN/INAD/PARK14) [*PLA2G6*]、20% ; Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN/SPG43) [*C19orf12*]、10% ; Static encephalopathy of childhood with

neurodegeneration in adulthood, Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (SEND/SPAN) [*WDR45*]、7% ; Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN/SPG35) [*FA2H*]、<2% ; Coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration (CoPAN) [*COASY*]、<1% ; Kufor-Rakeb syndrome (KRS/PARK9) [*ATP13A2*]、<1% ; Woodhouse-Sakati syndrome (WSS) [*DCAF17*]、<1%。これらの NBIA がなぜ脳に著明な鉄沈着をきたすのかは十分解明されていない。ただ、細胞内の鉄のほとんどはミトコンドリアとリソソームに存在している。SEND/SPAN の解析から、細胞内の鉄動態はミトコンドリアとリソソームの機能 (Autophagosome/Lysosome Pathway) と密接に関連していると考えられる。

【文献】

1. Miyajima H. Aceruloplasminemia. Neuropathol 35: 83-90, 2015.
2. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Diagnosis and management. J Mov Disord 8: 1-13, 2015.