

[記者発表資料]

2013年6月12日
東京大学医学部附属病院

**原因不明の神経難病，多系統萎縮症の
重要な遺伝的因子を発見・治療法実現へ道を拓く
～大規模な国際多施設共同研究により初めて実現～**

多系統萎縮症は神経難病の一つですが、これまで、病気の発症のメカニズムが全く不明であり、有効な根本的治療法が存在しませんでした。このたび、東京大学医学部附属病院 神経内科 教授 辻省次らの研究チームは、日本、ヨーロッパ、北米の国際多施設共同研究による遺伝子解析を行い、家族性・孤発性に共通して病気を発症しやすくなる遺伝子（COQ2 遺伝子）が存在することをこの疾患で初めて発見しました（The New England Journal of Medicine 米国東部時間6月12日午後5時（日本時間13日午前6時）発表）。COQ2 遺伝子は、コエンザイムQ10を生合成するために必須の酵素であり、その働きが低下することが病気の発症に関連すると考えられることから、実現可能性の高い治療法の開発が期待できます。

【発表者】

東京大学医学部附属病院 神経内科 教授 辻 省次
東京大学医学部附属病院 神経内科 特任助教 三井 純

【研究の背景】

多系統萎縮症は、進行性の神経難病である脊髄小脳変性症の中で最も頻度の高い疾患です。ふらつき、しゃべりにくさなどの小脳の障害による症状、震えや筋肉のこわばり、動きづらさなどのパーキンソン症状、血圧の変動や排尿・排便の障害などの自律神経障害による症状など、多くの神経系統に障害をきたします。現在、日本では人口10万人当たり10人程度の患者さんがいると推定されています（患者数として1万2千人程度）。発症年齢は平均50歳台後半と働き盛りの壮年層に多く、比較的急速に進行することから、社会的な損失も大きい神経疾患の一つです。これまで、孤発性の疾患の発症機構を解明することは非常に困難でしたが、最近になって実用化された次世代シーケンサーを用いた大規模ゲノム解析を行うことにより、多系統萎縮症の発症に関与する遺伝子を発見しました。この研究成

果は、国内の大規模多施設研究体制、さらに、フランス、ドイツ、イタリア、オーストラリア、米国の研究との大規模多施設研究体制による協力態勢のもとに実現できたものです。本研究で発見されたCOQ2遺伝子は、コエンザイムQ10を生合成するために必須の酵素であり、その働きが低下することが病気の発症に関連すると考えられることから、実現可能性の高い治療法の開発が期待できます。

【研究の内容】

多系統萎縮症は孤発性の疾患です。しかし、頻度は非常にまれですが、家族内に複数の発症者が観察されることがあります（多発家系と表現します）。本研究では、1. 孤発性の多系統萎縮症の試料の大規模収集、2. 多発家系の試料の収集を進めてきました。まず、多発家系について、発症者が共有しているゲノム領域を特定しました（候補領域の決定）。次に、次世代シーケンサーを用いて、全ゲノムの塩基配列解析を行いました。その結果、2つの多発家系において、発症者が、候補領域内に存在する遺伝子（COQ2遺伝子）にホモ接合性あるいはヘテロ接合性の変異を有していることが判明し、これが、病因遺伝子となっていることが明らかになりました。COQ2遺伝子は、体内でコエンザイムQ10を生合成するために必要な酵素です。実際に、発症者の組織内におけるコエンザイムQ10量を測定するとその含量が低下していることが分かりました。

次に、日本、ヨーロッパ、北米の研究グループにより提供された孤発性の多系統萎縮症患者グループと、対照となる健常者グループに対して、COQ2遺伝子の塩基配列の解析を行い、患者グループでCOQ2の変異が高頻度に観察されるかどうかを検討しました（関連解析）。その結果、日本人においては、V343Aという変異が健常者群では3%であるのに対し、患者群では9%と3倍ほど高いこと、このV343A変異はCOQ2の活性を軽度低下させることが判明しました。このV343A変異は日本人だけに観察され、比較的頻度が高いことから、治療法との関連で注目されます。さらに、V343A変異以外にも、COQ2の機能を強く障害する複数の低頻度変異が見いだされ、これらは、健常者グループでは極めてまれ（0.1%）であり、患者グループでは10倍以上頻度が高い（1.06%）ことが分かりました。

COQ2遺伝子は多系統萎縮症の発症メカニズムとして、全く予想されていなかった遺伝因子ですが、今回の研究結果から、発症メカニズムの少なくとも一部にCOQ2遺伝子が関わっていることが見いだされました。コエンザイムQ10は、生体内で様々な機能を持っていることが知られていますが、特に重要な機能としてミトコンドリアにおけるエネルギー産生系に関わっていること、抗酸化作用を持っていることが知られています。今回の知見による新たな視点をもとに、神経難病の多系統萎縮症に対して実現可能な治療法の開発が急速に進むことが期待できます。

【発表雑誌】

The New England Journal of Medicine

論文タイトル「Mutations of C0Q2 in Familial and Sporadic Multiple System Atrophy」

※米国東部時間 6 月 12 日午後 5 時（日本時間 13 日午前 6 時）発表

【関連リンク】

東京大学医学部附属病院

所在地：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

東京大学大学院医学系研究科／医学部附属病院 神経内科

所在地：同上

<http://square.umin.ac.jp/neurotky/>

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 神経内科

教授 辻 省次

E-mail : tsuji@m.u-tokyo.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井，渡部

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
