

## 進行性核上性麻痺の分子遺伝学的研究最前線

高野弘基

**要旨** PSP (progressive supranuclear palsy) と MAPT (microtubule binding protein tau) 遺伝子イントロン9のA0-A4多型のA0アリルとの相関が確認され、PSPの遺伝因子としてMAPT遺伝子が研究されている。MAPT遺伝子を含む約1.4 Mbの領域にH1とH2型に区別される連鎖不平衡が存在し、H1型とPSPの相関が示された。欧米白人では、PSPの原因が存在する領域としてH1上のMAPT遺伝子イントロン0からイントロン9の約58 kbが報告されているが、H1とH2型を含む集団での相関解析であり評価は難しい。日本人でも同領域にPSPと相関する多型が見出された。日本人はほぼ100%がH1型であるため、H1型とPSPとの相関解析は不可能であったが、H1上でのPSPとの相関解析を行うには適している。

(キーワード：進行性核上性麻痺, タウ遺伝子, 遺伝学的相関解析)

### RECENT GENETIC RESEARCH IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY

Hiroki TAKANO

(Key Words : PSP, MAPT, tau, H1 haplotype)

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) の原因は不明である<sup>1)</sup>。基本的には孤発性の疾患であるが、稀に家族内発症をみることもあり遺伝因子の関与が推定される。遺伝性疾患でも、浸透率が低く晩発する疾患の場合には孤発性にみえる可能性がある。例えば、プリオン遺伝子コドン Met232Arg 変異によるクロイツフェルト-ヤコブ病はほとんどが孤発性にみえる。本稿では、PSPとタウ (microtubule binding protein tau, MAPT) 遺伝子多型の関連を概説する。

#### ヒト MAPT 遺伝子

ヒト MAPT 遺伝子は、第17番染色体長腕 17q21.31上に存在し、タウ蛋白をコードしている。NCBIで公開されているヒトゲノム塩基配列の build 35版では、塩基番号41, 327, 623から41, 458, 611の約130 kbに渡る。成人ヒト中枢神経組織では、エクソン2, 3, 10の選択的スプライスにより、6種類の mRNA が産生される。エクソン10を含むものと含まないものの2群に大別され、

それぞれに対してエクソン2と3を含むもの、両者を含まないもの、エクソン2のみを含むものの3種類が存在する。

MAPT 遺伝子は、第17染色体に連鎖するパーキンソンニズムをともなう前頭側頭葉型痴呆 (Frontotemporal dementia with parkinsonism ; FTDP-17) の原因遺伝子である<sup>2)-4)</sup>。この事実は、タウ蛋白の機能異常それ自体がタウ病理を引きおこし、神経変性に至らしめるということを示している点で重要である。現在までに30種類以上の一塩基変異が報告されているが、アミノ酸置換をともなう変異と、エクソン10のスプライスに影響を与える変異の2群に分けられる。興味深いのは、エクソン10のスプライスに影響を与える変異は、エクソン10を含む mRNA と含まない mRNA の比率に変化を引きおこすという効果のみで、FTDP-17という神経変性疾患を成立させていると考えられることである。これより、MAPT 遺伝子 mRNA 選択的スプライス制御機構のわずかな変調でも神経変性を引き起こす可能性が指摘される。

新潟大学医歯学総合病院 神経内科  
別刷請求先：高野弘基 新潟大学 脳研究所 神経内科学分野  
〒951-8585 新潟市旭町通り1-757  
(平成17年7月8日受付)  
(平成17年8月19日受理)

MAPT 遺伝子内もしくは近傍において転写やスプライスに影響を与える多型などの遺伝因子はタウ病理や神経変性の成立に関与する可能性があるといえる。

### MAPT 遺伝子多型

ヒトのゲノム DNA の塩基配列は個人間で若干の違いは存在する。集団の 1% 以上の頻度で存在する塩基配列の変化 (variation) を多型と定義するが多い。変異は、大きな表現型 (遺伝子型に対応する) の変化や、病気を起こす原因となる variation をいう。多型には幾つかの種類が存在する。1つは、2個から4個の単位の配列が数回から数十回繰り返す、「繰り返し配列」の繰り返し回数の個人差で、マイクロサテライト多型といわれる。3万から10万塩基に1ヵ所あるとされ、約10万がヒトゲノムに存在するとされる。もう1つは塩基配列の1ヵ所の塩基が別な塩基に変わっている、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) と呼ばれるものである。平均約1,000塩基ごとに1ヵ所みられ、ヒトゲノム全体では200万以上はあるとみられる。多くの多型の生物学的役割は不明であるが、遺伝子の発現に影響をおよぼすことも推定される。遺伝子のプロモーター領域 (遺伝子の発現量を制御する領域) にあるものは発現に影響し、イントロンにあるものはスプライスに影響するなど考えられる。コード領域に存在することもある。これら多型が、ある病気になりやすいなどの個人差の少なくとも一部を説明できるのではないかと考えられる。MAPT 遺伝子には FTDP-17 を引き起こす変異以外に多型と考えられる variation も多数存在する。そのような MAPT 遺伝子多型が、タウ病理を示す疾患の成立に関与しているのではないかと仮説は十分に成り立つことである。

### PSP と MAPT 遺伝子多型

PSP と MAPT 遺伝子多型との相関を初めて示したのは、1996年の Conrad らによる研究である<sup>5)</sup>。彼らは、MAPT 遺伝子のイントロン9に、TG 繰り返し配列マイクロサテライト多型を見出した (図1)。A0 アリルは11リピートであり、A1, A2, A3, A4 はそれぞれ12, 13, 14, 15リピートである。患者-対照研究で、A0 アリルを

ホモ接合 (A0/A0 ゲノタイプ) で持つ人の割合は、対照では57.4% (61人)、アルツハイマー病では49.7% (173人)であったが、PSP では95.5% (22人)であった。つまり、A0/A0 ゲノタイプは有意に PSP と相関した (P=0.0010, オッズ比=15.6, 95%信頼区間=1.96-123.60)。その後、同様の研究結果が相次いで報告され、A0 アリルと PSP の相関は確立した。A0 アリルそのものが原因である可能性と A0 アリルと連鎖不平衡にある別の variation が原因である可能性がある。これらの結果は、欧米白人においてのみ見出されている。日本人においては、解析例の全例が A0/A0 ゲノタイプであり、つまり多型を示さず、相関解析そのものが不可能であった<sup>6) 7)</sup>。

### MAPT 遺伝子ハプロタイプ H1H2 と PSP

A0-A4 多型周辺の MAPT 遺伝子多型と PSP との相関を解析する研究が、1999年に Baker らにより発表された<sup>8)</sup>。エクソン1の A5G, イントロン2の C+18T, イントロン3の A+9G, エクソン9の A125G, エクソン9の T209C, エクソン9の G254A, イントロン11の G+34A, イントロン13の T+34C の8個の SNPs とイントロン9に存在する238bpの挿入欠失多型 (del-in9) が解析された。これらの多型は MAPT 遺伝子のコード領域約61.7 kb に渡る (図1)。エクソン9の G254A を除くすべての多型が、A0 アリルと同様 (多型の頻度分布やオッズ比において) に PSP に相関した。相関は、こ

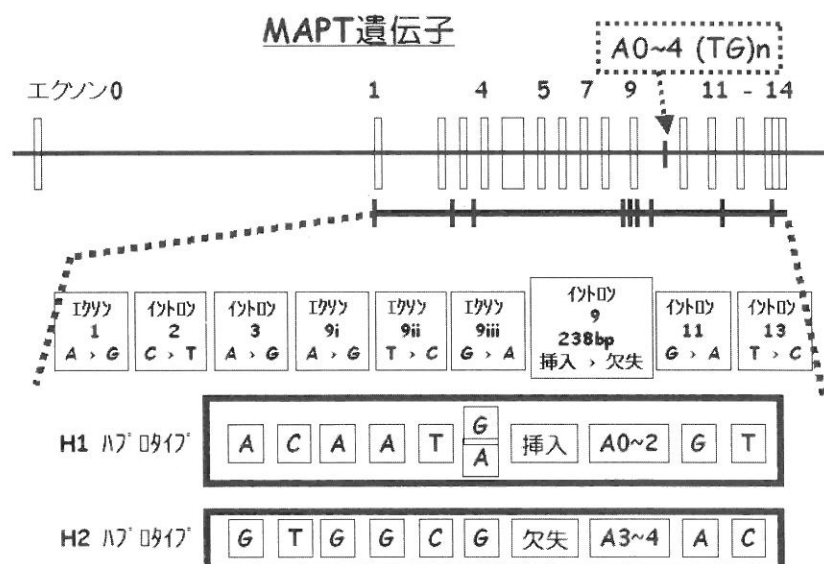


図1 MAPT 遺伝子の完全連鎖不平衡ハプロタイプ H1 と H2。エクソン1からイントロン13の領域の SNP とイントロン9の挿入欠失多型は完全連鎖不平衡にあり、H1 と H2 のハプロタイプの2つに区別される。

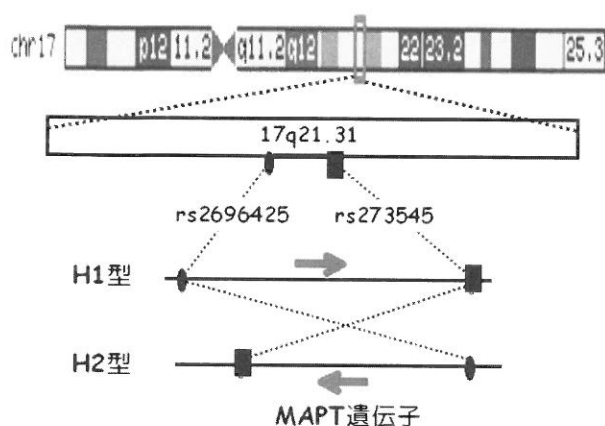


図 2 17q21.31領域の約900 kb 逆位多型と H1 H2 ハプロタイプ。

これらの多型が完全連鎖不平衡にあるためであった。つまり、これらの多型の1つでも決定すれば、残りの多型も決定されるということである。del-in9が挿入型であれば、エクソン1のA5G多型はAであり、イントロン2のC+18TはCであるという具合にすべて決定されるということである。したがって、この領域のハプロタイプは大きくは2種類しか存在せず、del-in9挿入型で決定されるハプロタイプはH1、del-in9欠失型で代表されるハプロタイプはH2と定義された。A0-A2はH1上に存在し、A3とA4はH2上に存在する。エクソン9のG254A多型はH1上においてのみ多型を示し、H2上では常にGアレルである。相関解析では、H1ハプロタイプのホモ接合(H1/H1ゲノタイプ)とPSPの相関は有意( $P=0.00098$ , オッズ比=4.08, 95%信頼区間=1.89-8.79)であった。つまり、A0アレルとPSPとの相関の本態はH1ハプロタイプの連鎖不平衡によるものと考えられる。

#### MAPT 遺伝子連鎖不平衡ハプロタイプ H1H2 の広がり

MAPT 遺伝子領域が H1 型と H2 型に区別される強力な連鎖不平衡状態にあることは、この領域での多型を用いて相関解析することに重大な問題を投げかける。この連鎖不平衡のために有意に PSP と相関する多型があるわけで、疾患の真の原因となる variation を見出すことが困難となる。したがって、まずは連鎖不平衡の範囲を知ることが重要である。

Pittman らの解析では、MAPT 遺伝子を含む rs732589 (塩基番号 40826543) から rs70602 (42214676) の約 1.4 Mb の領域が連鎖不平衡にある ( $D' > 0.6$ ) ことが示された<sup>9)</sup>。Oliveria らの解析でも、rs11012 (40869224) から rs199439 (42148686) の約 1.3 Mb の領域に連鎖不平

衡がみられている<sup>10)</sup>。MAPT 遺伝子ハプロタイプ H1 と H2 の連鎖不平衡領域は常識に広範囲におよんでおり、Corticotropin-releasing hormone receptor 1, Presenilin homolog 2, N-ethylmaleimide-sensitive factor などいくつかの遺伝子を含んでいる。したがって、この領域全体にわたって PSP との相関がみられることになる。Pastor らのスペイン人での検討でも、相関がみられる領域は、rs393152 (41074926) から rs70602 で上記とほぼ同様であった<sup>11)</sup>。つまり、この領域で PSP と相関する多型を単純に検索しても、連鎖不平衡によるハプロタイプ H1 との相関をみているだけという可能性がある。

#### H1 特異的多型による相関解析

少なくとも H1 においては、さらに多型が存在する。つまり、ある多型は前述のエクソン 9 の G254A のように H1 上においてのみ多型を示す (H1 特異的多型)。Pittman らの解析では、rs732589 (40826543), rs1880748 (41144579), rs110402 (41235818), rs2240756 (41632395) は H1 上でのみ多型を示すことが明らかにされていた<sup>9)</sup>。前 2 つは PSP との相関はなかったが、MAPT 遺伝子を挟む後 2 つの SNPs は PSP と相関した。さらに、Pittman らは MAPT 領域を 25 個の多型で詳細に検討し、 $r^2 > 0.8$  という厳格な基準を用いて、6 個の連鎖不平衡領域に分けた<sup>12)</sup>。それぞれの領域を代表する多型として、rs1467967 (41342006, イントロン 0), rs242557 (41375573, イントロン 0), rs3785883 (41410269, イントロン 3), rs2471738 (41431900, イントロン 9), del-in9 (イントロン 9), rs7521 (41461242, エクソン 14 の約 2.4 kb 下流) を選んだ。rs1467967 と del-in9 以外は、H1 特異的多型であり、H1 には多様性があることが示された。PSP との相関解析では、H1 と H2 を識別する del-in9 での相関は当然見られたが、rs242557 と rs2471738 でも相関がみられた。Pittman らは、この約 56 kb の領域に PSP の遺伝因子が存在する可能性が高いと結論している<sup>12)</sup>。

#### 日本人 PSP での研究

A0-A4 多型については、日本人ではほとんどの解析例で A0 であった。また、del-in9 で判断した場合には、H1 ハプロタイプが 100% と報告されている<sup>13)</sup>。われわれは、日本人において MAPT 遺伝子の塩基配列を解析して、各々の多型もすべて H1 型であることを確認している。しかしながら、日本人において MAPT 遺伝子多型が存在しないということではなく、イントロン 0 rs242562 A/G, エクソン 4A C482T, エクソン 6 C139T (His47Tyr), イントロン 9 C-47A 等の多型が見られている。また、EM

法によるハプロタイプ解析でも多様なハプロタイプが存在し、H1同士での組み換えとH1の多様性の証と考える。PSPとの相関解析という点では、イントロン0 rs242562 A/G, エクソン4A C482Tで相関が観察されている。この領域は、Pittmanらの推定する約56 kbの領域と矛盾はしない。

### おわりに

H1型とPSPが相関するということが自体は間違いないと考えられる。この知見は、H1とH2の両者を含む集団を解析対象とすることによって得られたものである。日本人のようにほぼ全員がH1という集団では相関解析自体が不可能であり、H1とPSPとの相関を見出すことは不可能である。しかしながら、H1において真の原因となるvariationを見出そうとすると、H1とH2の両方を含む集団での解析は困難となる。H1のみの集団において解析するほうが効果的といえる。その点で、日本人における解析が重要となるだろう。

### 文献

- 1) Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG et al : The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* **124** : 1438-1449, 2001
- 2) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P et al : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* **393** : 702-705, 1998
- 3) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M et al : Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95** : 7737-7741, 1998
- 4) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E et al : Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* **43** : 815-825, 1998
- 5) Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ et al : Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* **41** : 277-281, 1997
- 6) Okuizumi K, Takano H, Seki K et al : Genetic polymorphism of the tau gene and neurodegenerative diseases with tau pathology among Japanese. *Ann Neurol* **44** : 707-708, 1998
- 7) Conrad C, Amano N, Andreadis A et al : Differences in a dinucleotide repeat polymorphism in the tau gene between Caucasian and Japanese populations : implication for progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* **250** : 135-137, 1998
- 8) Baker M, Litvan I, Houlden H et al : Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* **8** : 711-715, 1999
- 9) Pittman AM, Myers AJ, Duckworth J et al : The structure of the tau haplotype in controls and in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* **13** : 1267-1274, 2004
- 10) Oliveira SA, Scott WK, Zhang F et al : Linkage disequilibrium and haplotype tagging polymorphisms in the Tau H1 haplotype. *Neurogenetics* **5** : 147-155, 2004
- 11) Pastor P, Ezquerra M, Perez JC et al : Novel haplotypes in 17q21 are associated with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* **56** : 249-258, 2004
- 12) Pittman AM, Myers AJ, Abou-Sleiman P et al : Linkage disequilibrium fine-mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Med Genet* [Epub ahead of print], 2005
- 13) Evans W, Fung HC, Steele J et al : The tau H2 haplotype is almost exclusively Caucasian in origin. *Neurosci Lett*. **369** : 183-185, 2004