



神経変性疾患であるALS/PDCは、 ウイルス感染を契機に発症するのか？

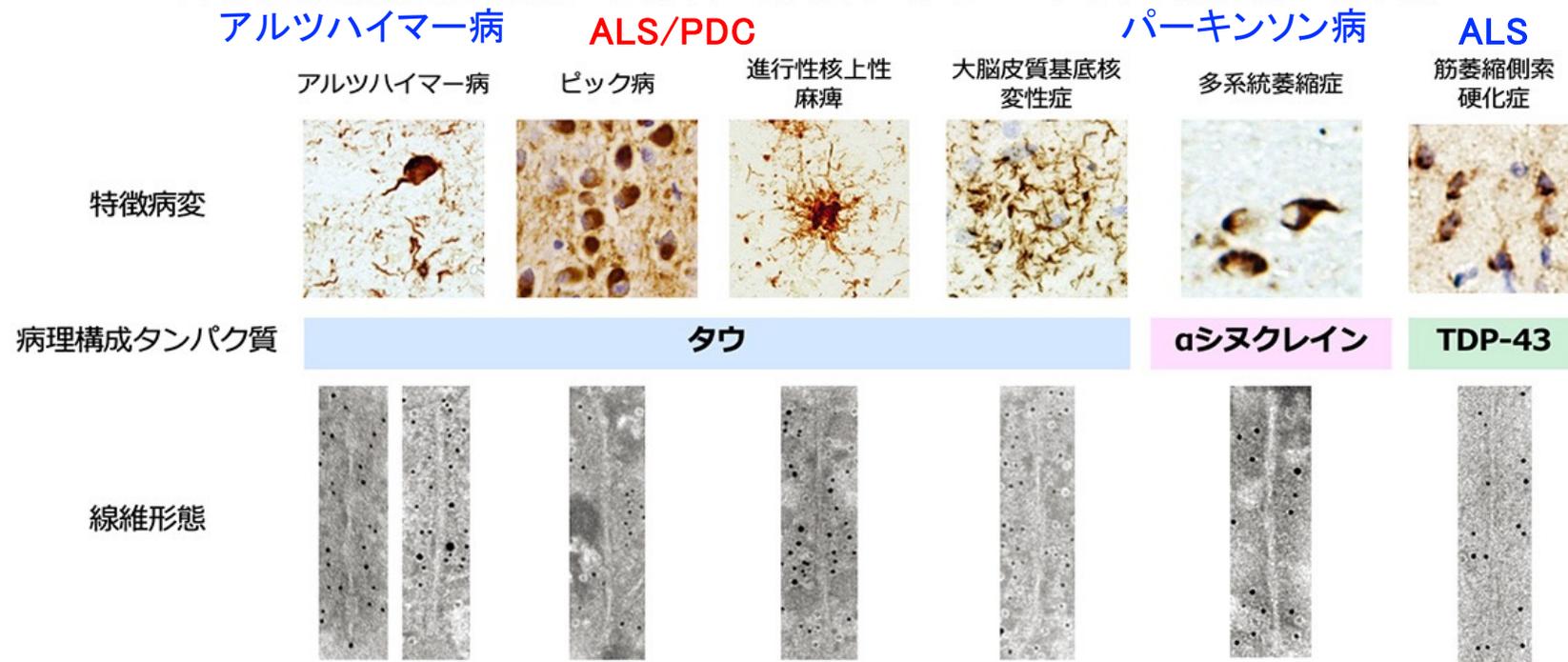
三重大学大学院地域イノベーション学研究所
招聘教授 小久保康昌

2024.2.15. 定例記者懇談会

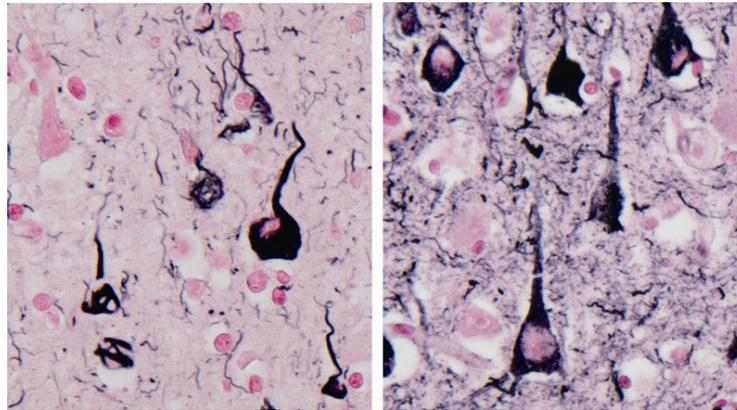
神経変性疾患の分類



神経変性疾患患者脳に蓄積する異常型タンパク質の構造学的特徴

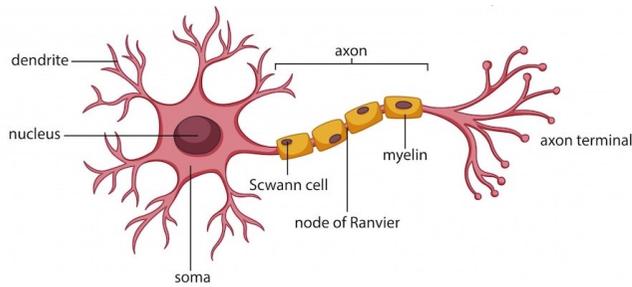


タウ蛋白

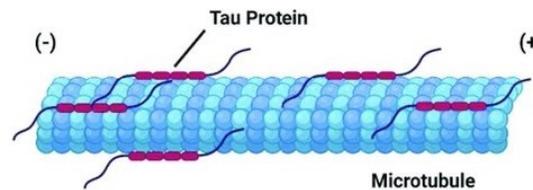


神経細胞に蓄積した
タウ蛋白

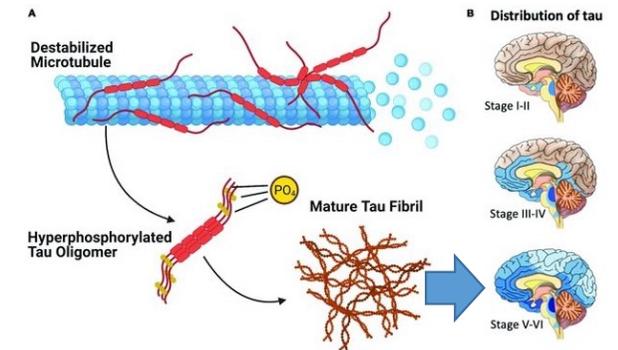
タウオパチー: タウ蛋白が凝集する疾患群



タウ蛋白: 軸索 微小管結合安定蛋白



過剰リン酸化タウ蛋白凝集



神経細胞死

https://jp.freepik.com/premium-vector/diagram-of-neuron-anatomy_2480497.htm

<https://plaza.rakuten.co.jp/xylosoxidation/diary/201406240000/>

https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/a_00092.html

https://www.researchgate.net/publication/351717649_The_Sulfation_Code_of_Tauopathies_Heparan_Sulfate_Proteoglycans_in_the_Prion-Like_Spread_of_Tau_Pathology/figures?lo=1

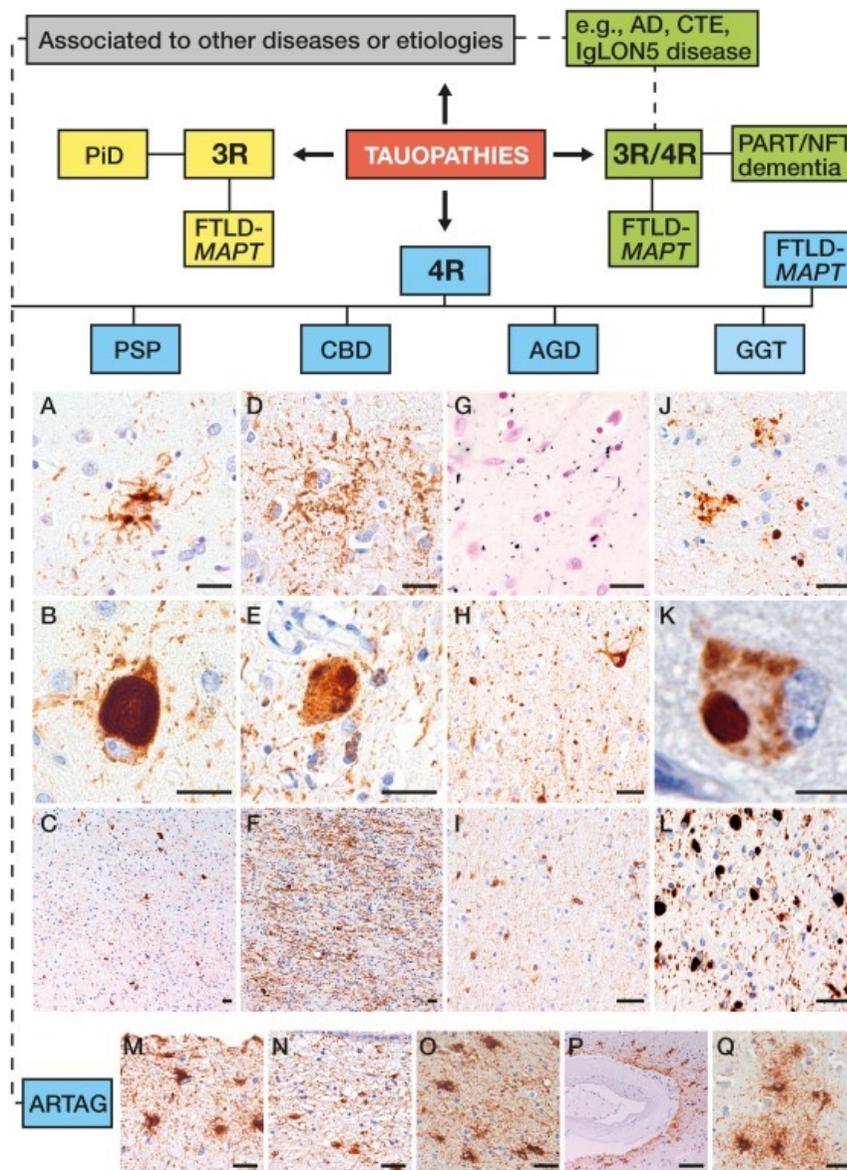
さまざまなタウパチー

代表疾患

4R タウパチー: 進行性核上性麻痺 (PSP)

3R タウパチー: ピック病 (PiD)

3R + 4R タウパチー: アルツハイマー病
ALS/PDC



Cryo 電顕; 蛋白質3次元構造決定

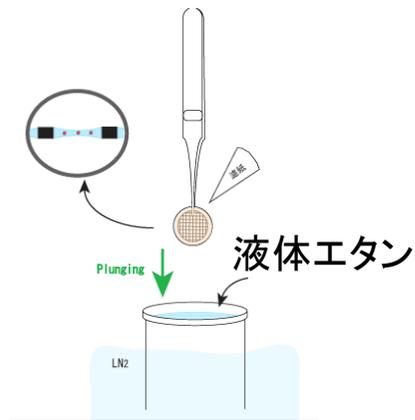


Cryo: 極低温
(-170°C 以下)

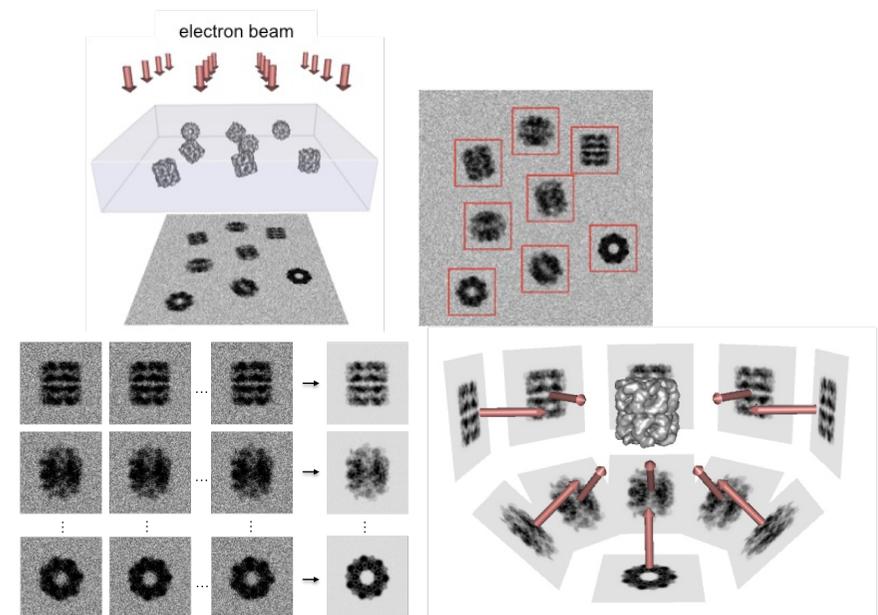
https://www.hitachi-hightech.com/jp/science/technical/tech/microscopes/electron-microscope/technique/chapter10_1.html

固定、染色なしで氷に包埋

氷包埋グリッド断面図



電子ビーム



<https://people.csail.mit.edu/gdp/cryoem.html>

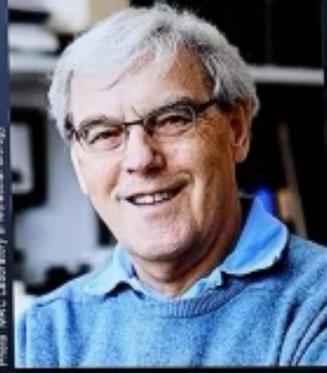
Cryo 電顕 2017年 ノーベル化学賞



The Nobel Prize in Chemistry 2017

 **Nobelpriset i kemi 2017**

 KUNGL. VETENSKAPS AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

 <small>Photo: ETHZ, European Molecular Biology Laboratory</small>	 <small>Photo: Columbia University, Medical Center</small>	 <small>Photo: MRC Laboratory of Molecular Biology</small>
Jacques Dubochet Université de Lausanne, Switzerland	Joachim Frank Columbia University, New York, USA	Richard Henderson MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK

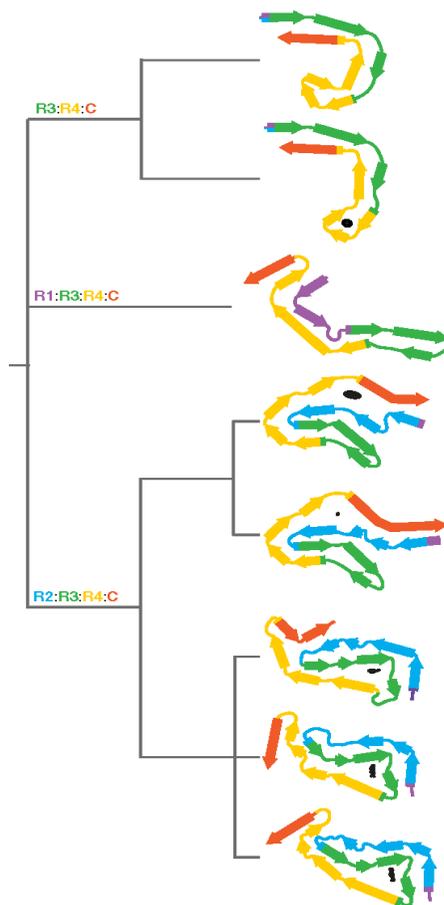
"för utveckling av kryoelektronmikroskopi för högupplösande strukturbestämning av biomolekyler i lösning"
"for developing cryo-electron microscopy for the high-resolution structure determination of biomolecules in solution"

<https://www.ft.com/content/ba8069a6-a8e6-11e7-ab55-27219df83c97>

Cryo 電顕によるタウ蛋白質の新しい分類



疾患毎で3次元構造
が異なる



アルツハイマー型認知症

CTE/SSPE

ピック病

進行性核上性麻痺

ALS/PDCについて

ALS: 筋萎縮性側索硬化症
PDC: パーキンソニズム認知症複合

- ・世界中で紀伊半島、グアム島、パプア州にのみ存在
- ・脳、脊髄に特異なタウ蛋白が蓄積する**独特の稀少難病**
- ・ALS、パーキンソン症状、認知症が合併



Google map

紀伊半島南岸に多発

1960年代
世界の**100倍の有病率**



二大多発地

Kokubo et al. Neurol. 2021

・ALS/PDC 臨床像の解明; 三大症状の複合



この三つの円の
いずれもが
ALS/PDC

筋萎縮性側索硬化症

共通するのは
タウ蛋白の凝集

パーキンソニズム

認知症

Kokubo, Clin. Neurol. 2001

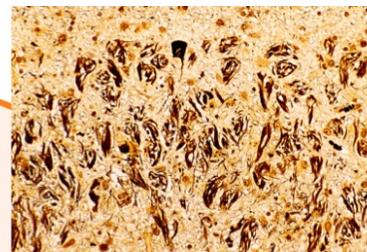
ALS/PDC; 3大蛋白質が複合蓄積する独特な疾患

主要蛋白質はタウ

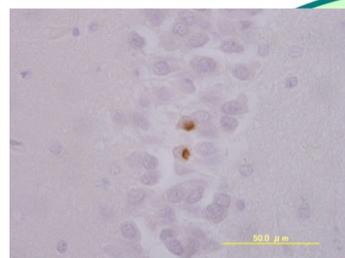
タウ

神経原線維変化の主成分

タウ



ALS/PDC

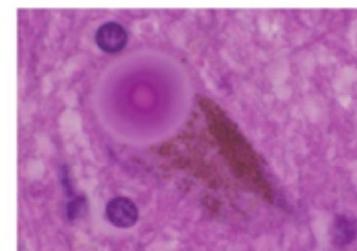


TDP-43

TDP-43

ALS 病理病態

α -synuclein



α -synuclein

Lewy 小体の主成分

・国際共同研究



タウオパチー

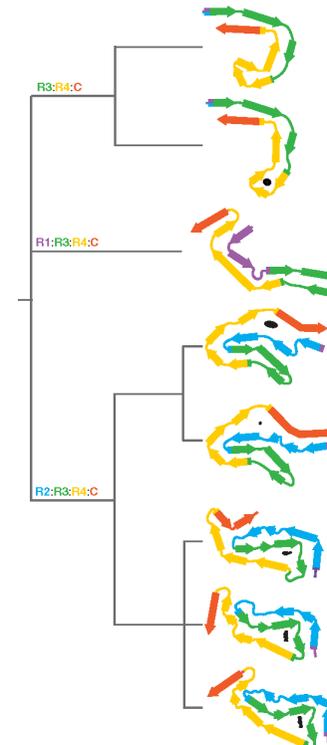
紀伊とグアム ALS/PDC で解析



M. Goedart
(英国 MRC 分子生物学研究所)



長谷川成人先生
(東京都医学総合研究所)



アルツハイマー型認知症

CTE/SSPE

ALS/PDC

ピック病

進行性核上性麻痺

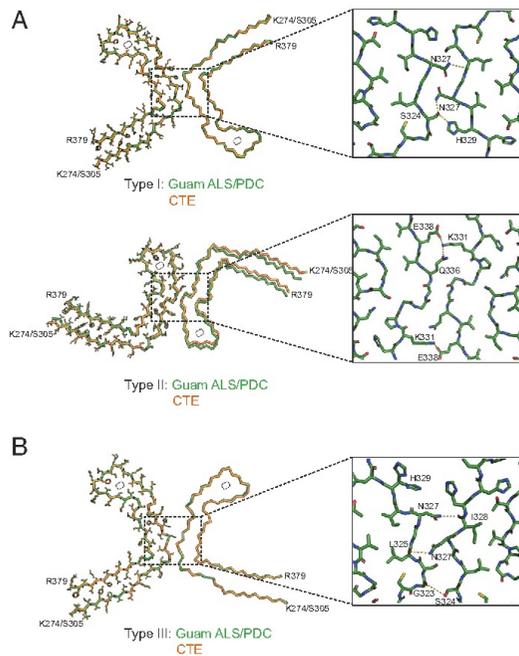


2023.12.

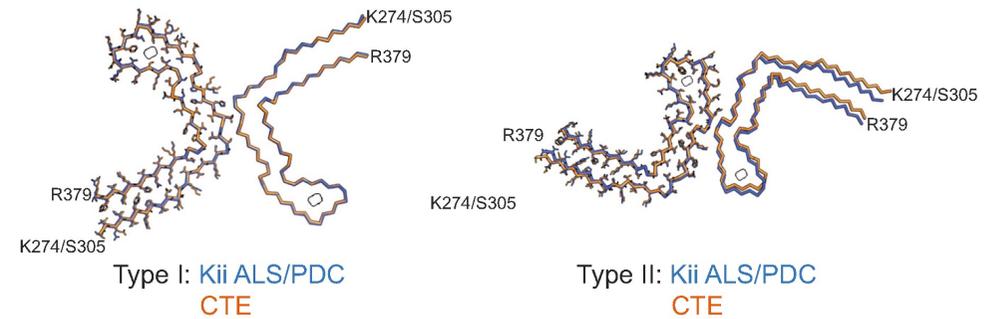
Tau filaments from amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex adopt the CTE fold

Chao Qi^{a,1}, Bert M. Verheijen^{b,1}, Yasumasa Kokubo^{c,1}, Yang Shi^{a,1,2}, Stephan Tetter^a, Alexey G. Murzin^a, Asa Nakahara^d, Satoru Morimoto^e, Marc Vermulst^b, Ryogen Sasakif^b, Eleonora Aronica^g, Yoshifumi Hirokawa^e, Kiyomitsu Oyanagih^b, Akiyoshi Kakita^d, Benjamin Ryskeldi-Falcon^a, Mari Yoshidaⁱ, Masato Hasegawa^j, Sjors H. W. Scheres^{a,3}, and Michel Goedert^{a,3}

Guam
ALS/PDC



CTE/SSPE 型



Kii ALS/PDC

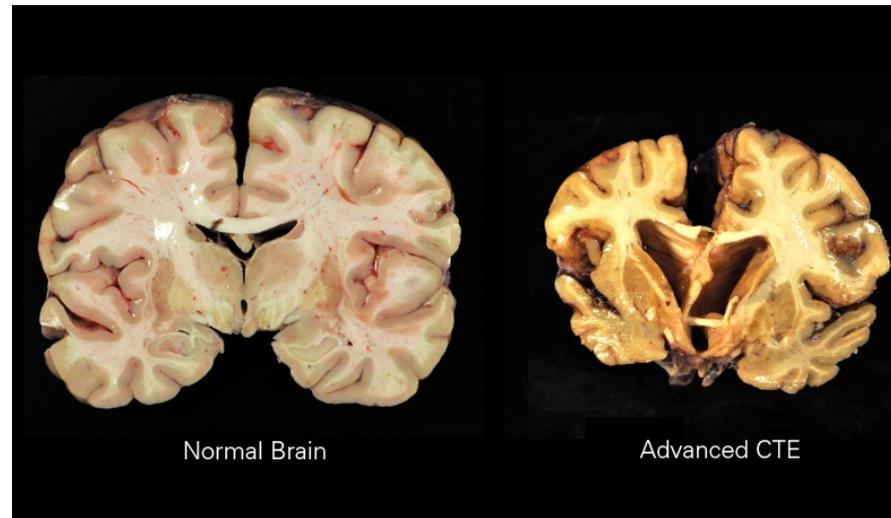
慢性外傷性脳症 (CTE)

軽度の反復性脳外傷によって引き起こされる脳症

- ・ボクサー、アメフト、アイスホッケー、ラグビー、サッカーほか
- ・数年～数十年の潜伏期後に進行性脳神経変性を起こす
- ・認知症、精神症状、パーキンソン症状、ALS症状など
- ・脳内に、タウ蛋白主体で、アミロイド β 、 α -synuclein、TDP-43も蓄積する



阿加井秀樹ボクシングBlog

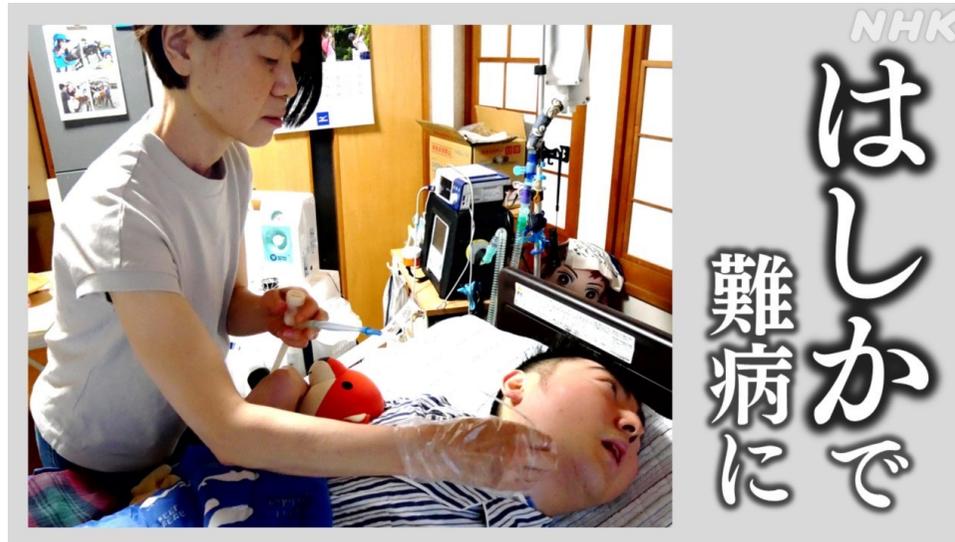


Stern RA, McKee AC et al., 2011

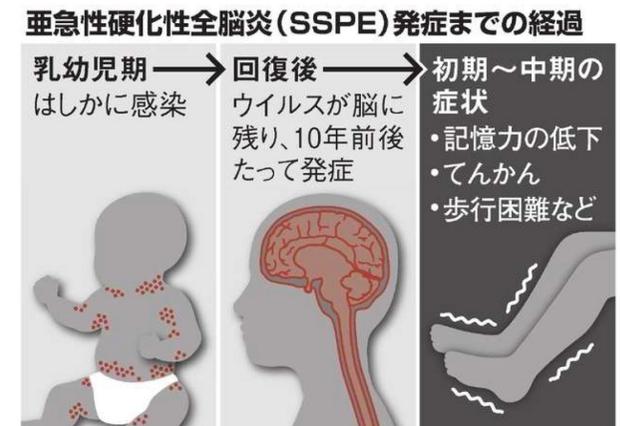
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)



- ・変異した麻疹ウイルス(SSPEウイルス)の中樞神経系への持続感染症
- ・麻疹罹患後およそ2~10年の潜伏期の後, 知能低下, 性格変化, 動作緩慢などで発症し, 進行性に大脳機能が障害され, 高度の認知症, 植物状態となり死に至る神経変性疾患



NHK
はしかで
難病に



<https://www.nhk.or.jp/shutoken/wr/20230519a.html>

<http://www.hikari-cl.jp/pdf/letter/h29-04.pdf>

Cryo電顕の結果は、
紀伊とグアムのALS/PDC に共通



➡ 両者は同一疾患であることを示唆

ALS/PDCは、ウイルス感染によって引き起こされる？

CTEも複合病理（タウ、 α -synuclein、TDP-43, A β ）

➡ アストロサイトの変化を主体とした
慢性持続性炎症が、複合病理を誘発する？



ウイルス感染症が神経変性疾患を引き起こす？

脳炎後パーキンソニズム; 嗜眠性脳炎

1991年



オリバー・サックス 1973年刊行

サマリー



- ・ Cryo電顕による解析で **ALS/PDC** (筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合)脳内のタウ蛋白質は、**CTE/SSPE型**であることが明らかになった。ALS/PDCは、**ウイルス感染を契機に発症に至る可能性**がある。
- ・ 今後、脳内のウイルス粒子の検出や慢性炎症について検索を進める。
- ・ 将来的には、ワクチンなどの予防法に結びつく可能性
がある。

注意:なお、ウイルス感染は発症のトリガーであり、ヒトからヒトに感染するという意味ではありません。

【用語解説】

ALS/PDC : 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソニズム認知症複合の略。紀伊半島、グアム島、ニューギニアに見られる神経難病で、筋萎縮症状、パーキンソン症状、認知症を様々な程度に示す。

タウ蛋白質 : 神経細胞の軸索に存在し細胞骨格を安定化させる。

タウオパチー : 正常状態では水に可溶性のタウ蛋白質が立体構造の変化を起こし不溶性となり脳内に蓄積する疾患群。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上
や患者のQOL向上に資する研究」(神経変性班)

<https://plaza.umin.ac.jp/neurodegen/wp/>



「紀伊、ALS」で検索

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院地域イノベーション学研究科 小久保研究室
小久保康昌

メール: kii-project@medic.mie-u.ac.jp

【論文情報】

題目: Tau filaments from amyotrophic lateralsclerosis /parkinsonism-dementia complex adopt the CTE fold

著者: Chao Qia, Bert M. Verheijenb, Yasumasa Kokubo, Yang Shia, Stephan Tettera, Alexey G. Murzina, Asa Nakaharad , Satoru Morimotoe, Marc Vermulstb, Ryogen Sasakif , Eleonora Aronicag, Yoshifumi Hirokawae , Kiyomitsu Oyanagih , Akiyoshi Kakitad , Benjamin Ryskeldi-Falcona, Ma Yoshidai, Masato Hasegawaj, Sjors H. W. Scheres and Michel Goederta.

雑誌: PNAS <https://doi.org/10.1073/pnas.2306767120>