



Title	神経変性疾患におけるBassoon遺伝子変異に関する研究
Author(s)	田中, 大貴
Description	配架番号 : 2996
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16903号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16903
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99748
Type	doctoral thesis
File Information	TANAKA_Daiki_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 田 中 大 貴

学 位 論 文 題 名

神経変性疾患における *Bassoon* 遺伝子変異に関する研究
(Studies on *Bassoon* gene mutation in neurodegenerative diseases)

【背景と目的】

脳神経内科では、動作緩慢や筋強剛などのパーキンソン症候群を伴う神経変性疾患を多数扱っている。具体的にはパーキンソン病、進行性核上性麻痺などが挙げられ、病理学的には中枢神経において沈着する蛋白質により区別される。各疾患で生じる症状は非常に多様であり、生前に病理組織を得ることの困難さもあり、正確な臨床診断が困難である。これは神経変性疾患の診療における問題点であり、病態生理のより詳細な解明、関連する遺伝子変異の解明が必要である。また、既存の疾患と類似した症候を示していても病理像は異なる場合があり、常に未知なる疾患が隠れている可能性がある。

2018 年、当教室の矢部らにより、進行性核上性麻痺に類似した症候を示す一家系から *Bassoon* 遺伝子の p.P3866A 変異が同定された。その後の解析により同変異が進行性核上性麻痺とは異なるタウオパチーに関与している可能性が考えられた。*Bassoon* 蛋白はシナプス前に存在する足場蛋白であり蛋白質のコントロールに関与していると考えられており、進行性核上性麻痺以外の複数の神経疾患との関連も既報で示唆されているが、*Bassoon* 遺伝子をもたらす病態生理の詳細は未だ不明である。そこで、ヒトの同遺伝子変異に相当する変異を有するノックインマウスを作成し、行動解析及び病理解析を行った。

【対象と方法】

ヒトの *Bassoon* p.P3866A に相当する *Bassoon* p.P3882A 変異を有するノックインマウスを作成した。3 か月齢と 12 か月齢において行動解析、病理解析を行い、*Bassoon* 野生型のマウスと比較した。行動解析では、マウスの運動機能及び不安様行動を解析するオープンフィールドテスト、協調運動と学習能力を解析するローターロッドテスト、自発行動をみるホームケージ活動性テスト、空間作業記憶をみる Y 字迷路テスト、非空間作業記憶をみる新規物体認識テストを行った。病理解析では、ヘマトキシリン・エオジン染色に加え、*Bassoon* 抗体、リン酸化タウ抗体、シナプトフィジン抗体、 α シヌクレイン抗体、チロシンヒドロキシダーゼ抗体、ユビキチン抗体、p62 抗体、小胞体モノアミントランスポーター2 抗体を用いた免疫染色を行い、免疫反応性を比較したほか、中脳黒質のドーパミン産生ニューロンの計数を行った。

【結果】

行動解析では、3 か月齢におけるホームケージ活動性テスト、3 か月齢における Y 字迷路テスト、12 か月齢におけるホームケージ活動性テストの結果に有意差を認め、ノックインマウスにおける自発行動の低下、空間作業記憶の低下が示唆された。その他の行動解析においては有意差を認めなかった。

病理解析では、3 か月齢において、ノックインマウスのチロシンヒドロキシダーゼに対する有意な免疫反応性の亢進、小胞体モノアミントランスポーター2 の免疫反応性の低下を認めた。明らかな構造上の異常や、その他の物質に対する免疫反応性の有意差は認めなかった。中脳黒質のドーパミン産生ニューロンの数についても有意差を認めなかった。12 か月齢においては、ノックインマウスの *Bassoon* に対する有意な免疫反応性の亢進、小胞体モノアミントランスポーター2 に対する免疫反応性の低下を認めた。明らかな構造上の異常や、チロシンヒドロキシダーゼを含めたその他の物質に対

する免疫反応性の有意差は認めなかった。中脳黒質のドーパミン産生ニューロンの数は、有意に低下していた。

【考察】

3 か月齢の Y 字迷路テストの結果からは、ノックインマウスの空間作業記憶の低下が示唆された。病理解析においてはチロシンヒドロキシダーゼの免疫反応性亢進を認めていた。既報では過度のドーパミンにより空間作業記憶が低下することが示唆されており、これと矛盾しない結果であった。おそらく、適切なドーパミンの分泌、作用のバランスが適切な空間作業記憶の維持に必要であると考ええる。12 か月齢においても同様の傾向がみられていたが、統計学的有意差には至っていなかった。加齢など他要因の関与の可能性が考えられる。

また、ノックインマウスでは3 か月齢、12 か月齢ともホームケージ活動性テストで有意な低下を認めており、自発行動の低下が示唆された。3 か月齢では Y 字迷路テストと同様にドーパミン過剰による認知機能障害が反映されている可能性がある。12 か月齢ではチロシンヒドロキシダーゼの発現亢進こそ認めていなかったが、中脳黒質のドーパミン産生ニューロンの減少を認めており、同様にドーパミン分泌の異常が関与していた可能性がある。

病理解析ではチロシンヒドロキシダーゼの免疫反応性亢進やドーパミン産生ニューロンの減少以外に、小胞体モノアミントランスポーター2 の免疫反応性低下を3 か月齢、12 か月齢両方のノックインマウスで認めていた。また、12 か月齢において Bassoon 蛋白の免疫反応性亢進を認めていた。既報によると、ヒトでは小胞体モノアミントランスポーター2 の発現低下はチロシンヒドロキシダーゼの発現低下に引き続いて起こるとされ、マウスにおいてもこれと矛盾しない結果が得られていた。*Bassoon* の遺伝子変異によりドーパミンの分泌障害が起こり、それが細胞内ストレスとなって変性に至る可能性が考えられる。

今回の研究では、矢部らの先行研究で示されていたタウオパチーは明らかにならなかった。マウスの寿命は約2年であり、12 か月（1年）齢以降の高齢マウスでのタウ蓄積が発生するかどうか、今後の検討が必要である。また、また、各蛋白の発現の評価は脳組織の染色でしか評価しておらず、免疫ブロット法などを用いた生化学的解析も今後必要であると考ええる。

【結論】

Bassoon ノックインマウスを作成し、3 か月齢及び12 か月齢での行動解析、病理組織学的解析を行った。*Bassoon* 遺伝子変異の病態生理はまだ不明な点が多く、実際のモデル動物において解析結果を経時的に追跡することができた点において意義があったものとする。より高齢のマウスにおける追跡及び、各種蛋白の生化学的解析が今後の課題である。