2026年10月19日

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
愛知医科大学

進行性核上性麻痺におけるドパミン神経系と RNA 制御の新たな分子病態を発見
― マルチオミクスとロングリードシーケンシングによる病態解明 ―

【本研究のポイント】

○ FLNA-Tg マウスの RNA-seq、ATAC-seq、メタボローム解析、自動行動解析を統合し、フィラミン A の異常に伴う神経機能障害の分子病態を解析した。

○ FLNA-Tgマウス脳内におけるフィラミンAの増加により、神経活動に関連するAP-1関連遺伝子群の活性化と、クロマチンの開閉状態の変化が生じることを発見した。

○ FLNA-Tg マウス脳内のドパミンやその代謝産物が減少し、ドパミン D2 受容体は若齢期に増加する一方、加齢に伴って減少することを明らかにした。

○ 加齢した FLNA-Tg マウスでは、運動機能、物体認識能力、社会的行動の低下が認められた。

○ 患者脳のロングリード RNA シーケンシングの実施と既存のシングル核 ATAC-seq データの利活用により、非典型的な RNA 転写産物の増加と転写制御の異常を発見した。

○ これらの成果から、フィラミン A に関連する細胞骨格の異常と、RNA 制御やドパミン神経系の機能障害との関連を示し、進行性核上性麻痺における新たな分子病態を明らかにした。

【研究概要】

名古屋大学環境医学研究所附属疾患ゲノム医科学研究センターの辻河高陽 准教授（筆頭著者・共同責任著者）、大学院医学系研究科神経内科学の佐橋健太郎 准教授（共同責任著者）、勝野雅央 教授、環境医学研究所発生・遺伝分野の荻朋男教授らの研究グループは、愛知医科大学加齢医科学研究所の岩崎靖 教授、陸雄一 講師との共同研究により、進行性核上性麻痺の新たな分子病態を明らかにしました。

進行性核上性麻痺は、脳内にタウ蛋白が異常に蓄積し、歩行障害や認知機能障害などを引き起こす神経難病（厚生労働省指定難病 5）であり、いまだ根本的な治療法は確立されていません。研究グループは 2022 年、フィラミン A がタウ蛋白の異常凝集を促進することを報告しました（辻河ら. ***Science Advances***, 2022）。

今回、フィラミン A を過剰発現するマウス（FLNA-Tg マウス）を用い、RNA-seq、ATAC-seq、メタボローム解析などのマルチオミクス技術と行動解析を実施しました。その結果、神経活動に関連する遺伝子群やクロマチンの状態が変化するとともに、FLNA-Tg マウス脳内のドパミンやその代謝産物が減少することを発見しました。また、線条体では若齢期に増加したドパミン D2 受容体が加齢に伴って減少に転じ、運動・認知機能の低下を伴いました。

さらに、患者剖検脳では、ドパミン D2 受容体の減少や AP-1 に関連する転写制御異常が認められ、マウスで見出された分子変化との共通性が示されました。ロングリード RNA シーケンシングによって、通常とは異なる構造の RNA や、スプライシングが不完全な RNA が増加していることも明らかになりました。

本研究は、フィラミン A に関連する細胞骨格の異常が、遺伝子発現制御、RNA プロセシング、ドパミン神経系の機能障害と関連することを示し、さらに患者脳で RNA プロセシング異常を見出すことで、進行性核上性麻痺における新たな分子病態を明らかにしたものです。これらの成果は、従来のタウ蛋白の異常凝集を中心とした病態理解をさらに深める重要な知見となります。

本研究成果は、2026 年 10 月 19 日午前 10 時（日本時間）に、英国の神経学専門誌『Brain』に掲載されました。

1. 背景

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP、厚生労働省指定難病 5）[*1] は、脳内にタウ蛋白が異常に蓄積し、歩行障害や転倒、認知機能障害などを引き起こす神経難病です。パーキンソン病に似た症状も現れますが、ドパミンを補充する薬の効果は限定的で、根本的な治療法は確立されていません。

研究グループは2022年、細胞の骨格を支えるフィラミンA（FLNA）[*2]という蛋白が、タウの異常凝集を促進することを発見しました（辻河ら. ***Science Advances***, 2022）。しかし、この蛋白の異常が、どのように神経細胞の機能低下につながるのかは不明でした。

そこで今回、フィラミン A を過剰発現するマウス（FLNA-Tg マウス）を用い、RNA-seq[*3]、ATAC-seq[*4]、メタボローム解析[*5] などのマルチオミクス解析[*6] と自動行動解析[*7] を実施しました。さらに、患者の剖検脳にロングリード RNA シーケンシングを実施し、遺伝子発現や RNA 構造の異常を詳しく調べました。

2. 研究成果

① フィラミン A 過剰発現を介した遺伝子発現制御の異常を発見

RNA-seq と ATAC-seq を用いて若齢 FLNA-Tg マウスの脳を解析したところ、フィラミン A の増加によって、神経活動に関わる c-Fos や Junb などの最初期遺伝子が活性化し、転写因子 AP-1 に関連する遺伝子発現ネットワークに異常が認められました。また、遺伝子の読み取られやすさを示すクロマチン[*8] の開閉状態にも変化が生じ、特に AP-1 関連の DNA 配列を含む領域で顕著な異常が認められました。

さらに、培養細胞において、細胞骨格の張力を調節する ROCK を薬剤で阻害すると、c-Fos の活性化が軽減しました。これらの結果から、フィラミン A に関連する細胞骨格の異常が、神経細胞の遺伝子発現制御にも影響することが示されました。

② フィラミン A 過剰発現を介した脳内のドパミン代謝とドパミン神経系の異常を発見

メタボローム解析により、FLNA-Tg マウスの大脳皮質では、運動や認知機能に重要なドパミンとその代謝産物が減少していることを発見しました。さらに、ドパミンの前駆物質には有意な変化が認められず、ドパミン代謝の異常が示唆されました。

また、若齢期のマウスでは、線条体のドパミン D2 受容体[*9] の蛋白量が増加する一方、中脳ではドパミン合成に関わる蛋白である TH や AADC が減少していました。

これらの結果から、フィラミン A の異常が、ドパミンの代謝だけでなく、ドパミン受容体を介した神経伝達の調節にも影響する可能性が示されました。

③ フィラミン A 過剰発現を介したドパミン受容体の減少と行動異常を確認

若齢期に増加していた線条体のドパミン D2 受容体は、加齢した FLNA-Tg マウスでは減少に転じました。また、若齢期に認められた D2 受容体と c-Fos の発現量の相関も、加齢に伴って失われました。RNA-seq では、学習や記憶、認知に関連する遺伝子群にも変化が認められました。

自動行動解析では、加齢した FLNA-Tg マウスにおいて、移動距離や速度の低下、新しい物体を認識する能力の低下、他のマウスとの接触行動の減少が確認されました。

これらの結果は、フィラミン A に関連する分子異常が、加齢に伴うドパミン神経系の調節機構の変化や、運動・認知機能の低下と関連することを示しています。

④ PSP 患者剖検脳において、ドパミン神経系と転写・RNA 制御の異常を確認

FLNA-Tg マウスで見出した分子異常がヒトの病態にも関連するかを検証するため、PSP の患者剖検脳を解析しました。

その結果、大脳皮質と線条体のいずれにおいてもドパミン D2 受容体が減少していました。また、転写制御に関わる c-Fos は、大脳皮質で相対的に増加する一方、線条体では減少しており、脳領域によって異なる変化が認められました。

さらに、既存のシングル核 ATAC-seq[*10] データを再解析したところ、PSP 患者の大脳皮質の興奮性神経細胞、特に第 2/3 層の神経細胞でクロマチンの開閉状態が大きく変化していました。クロマチンのアクセシビリティが低下した領域には AP-1 関連の転写因子結合配列が多く認められ、FLNA-Tg マウスとヒト PSP 患者脳に共通して、AP-1 に関連する転写制御異常が存在することが示されました。

続いて、PSP 患者の大脳皮質を対象にロングリード RNA シーケンシング（Iso-Seq）[*11] を用いて RNA の全長構造を解析したところ、クロマチンの異常が認められた神経細胞群に関連する遺伝子において、非典型的なスプライシング[*12]構造を持つ RNA や、イントロンが除去されずに残存した RNA の割合が増加していました。

これらの結果から、FLNA-Tg マウスで見出された AP-1 関連の転写制御異常とドパミン神経系の変化が、ヒト PSP 患者脳でも領域特異的に認められることが明らかになりました。さらに、ヒト患者脳では RNA プロセシングにも異常が認められ、進行性核上性麻痺における転写制御と RNA 構造の変化を伴う新たな分子病態が示されました。

3. 今後の展開

本研究では、フィラミン A に関連する遺伝子発現制御やドパミン神経系の異常に加え、進行性核上性麻痺の患者脳における RNA プロセシング異常を明らかにしました。これらの成果は、従来のタウ蛋白の異常凝集を中心とした病態理解をさらに広げるものです。

今後も、マルチオミクス解析やロングリードシーケンシングなどの先端的なゲノム・トランスクリプトーム解析技術を活用し、患者さんの脳内で生じる分子異常を多角的に解析することで、進行性核上性麻痺の病態解明をさらに進めていきます。

図の説明

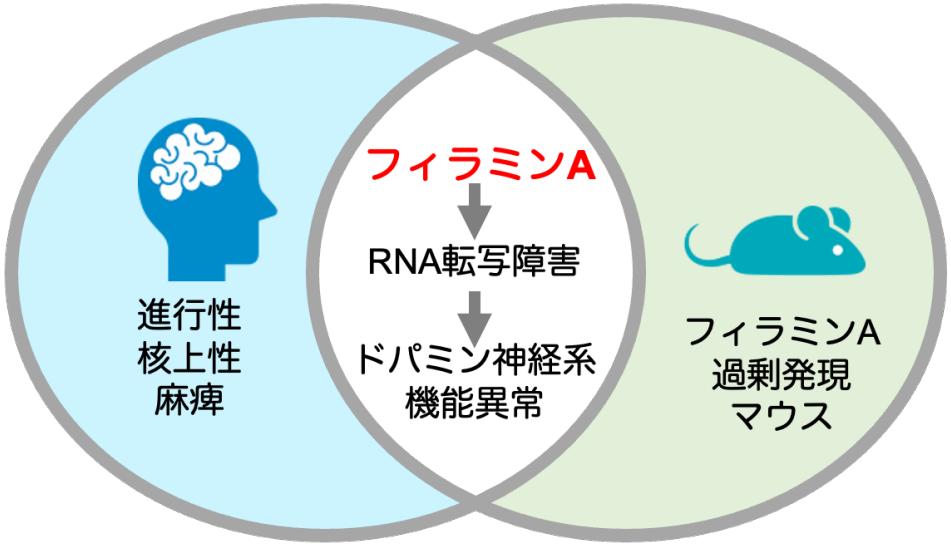

図 1. 進行性核上性麻痺患者と FLNA 過剰発現マウス（FLNA-Tg マウス）に共通する分子病態

進行性核上性麻痺の患者剖検脳と FLNA-Tg マウスの解析から、AP-1 に関連する転写制御異常とドパミン神経系の機能異常が共通して認められた。これらの結果は、フィラミン A に関連する細胞骨格の異常が、タウ蛋白の凝集に加えて、神経機能障害にも関与する可能性を示している。

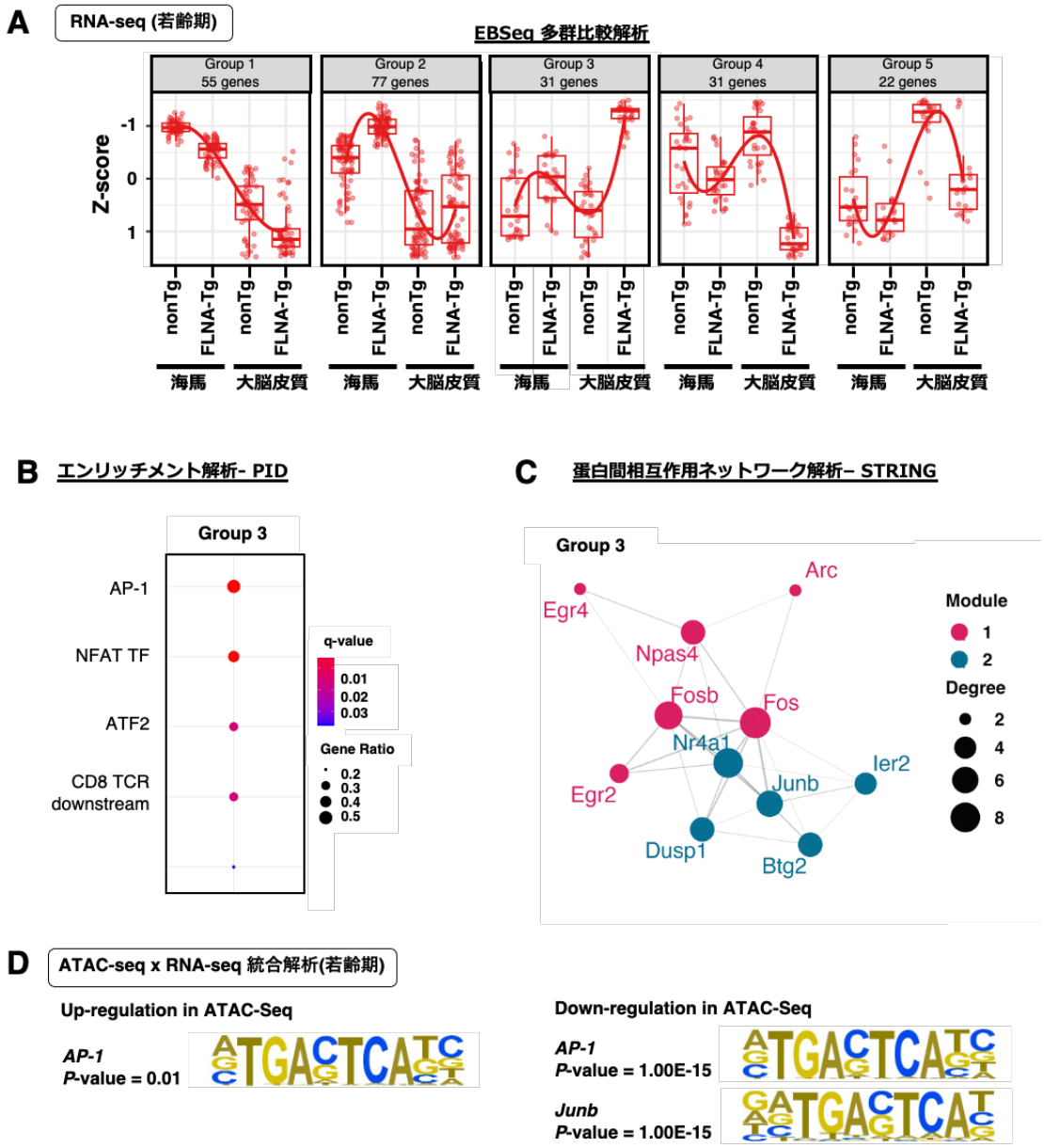

図 2. FLNA-Tg マウス脳における転写制御異常

(A)RNA-seq により同定された発現変動遺伝子を、FLNA-Tg マウスと対照マウスの大脳皮質・海馬における発現パターンに基づいて 5 群に分類した。(B)Group 3 の遺伝子群では、神経活動や転写制御に関連する AP-1 シグナル経路が有意に濃縮していた。(C)蛋白間相互作用ネットワーク解析により、c-Fos、Junb などの最初期遺伝子を中心とする遺伝子ネットワークが同定された。(D)ATAC-seq 解析により、クロマチンの開閉状態が変化した領域に AP-1 関連の転写因子結合モチーフが濃縮していることが明らかになった。これらの結果から、フィラミン A の過剰発現が、AP-1 を中心とした転写制御異常に関連することが示された。

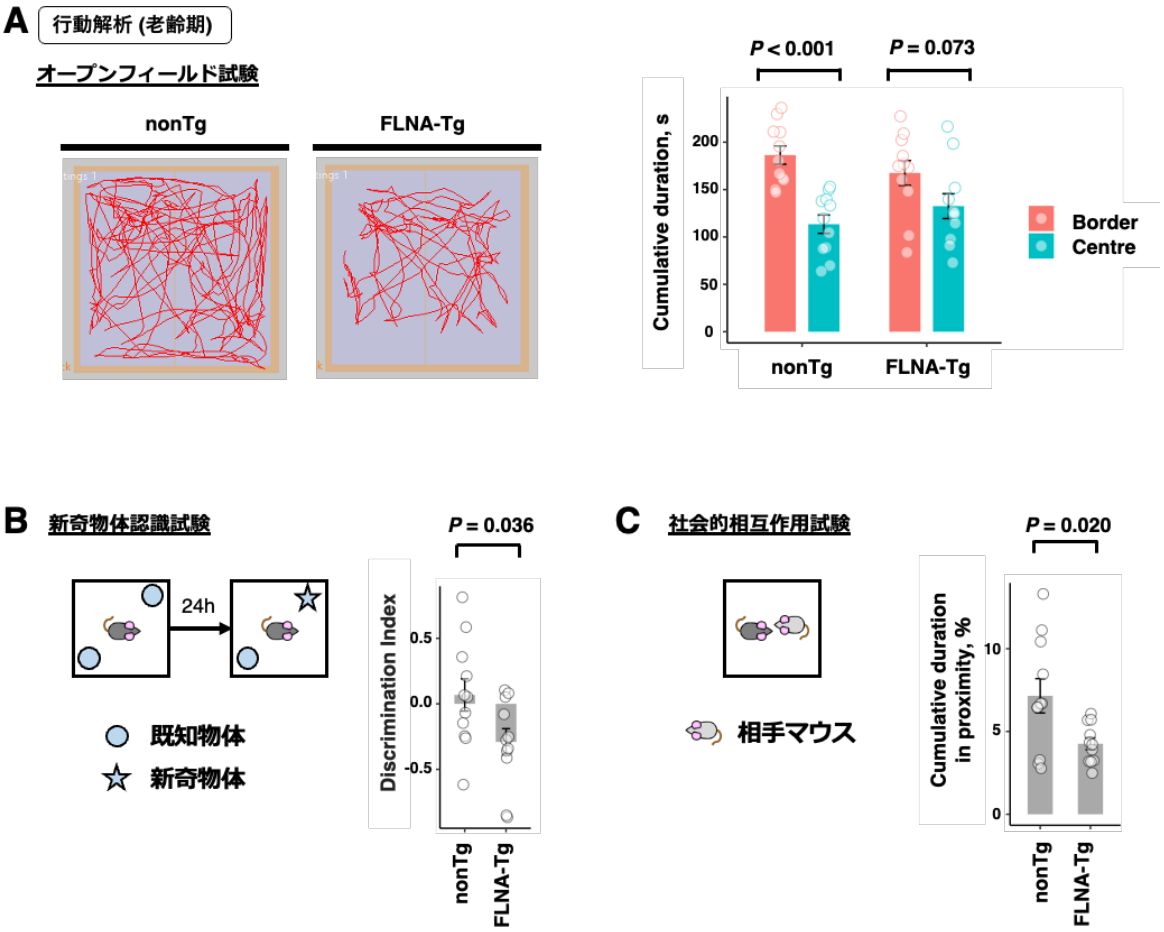

図 3. FLNA-Tg マウスにおける加齢に伴う行動異常

(A)オープンフィールド試験による移動軌跡と活動領域の解析。FLNA-Tg マウスでは移動量が減少し、正常マウスで認められる周辺領域への選好性が弱まっていた。(B)新奇物体認識試験では、FLNA-Tg マウスの新しい物体に対する識別指数が低下し、認知機能の障害が認められた。(C)社会的相互作用試験では、FLNA-Tg マウスが他のマウスと近接して過ごす時間が減少し、社会的行動の変化が認められた。これらの結果から、フィラミン A の過剰発現が、加齢に伴う運動機能、物体認識能力および社会的行動の低下と関連することが示された。

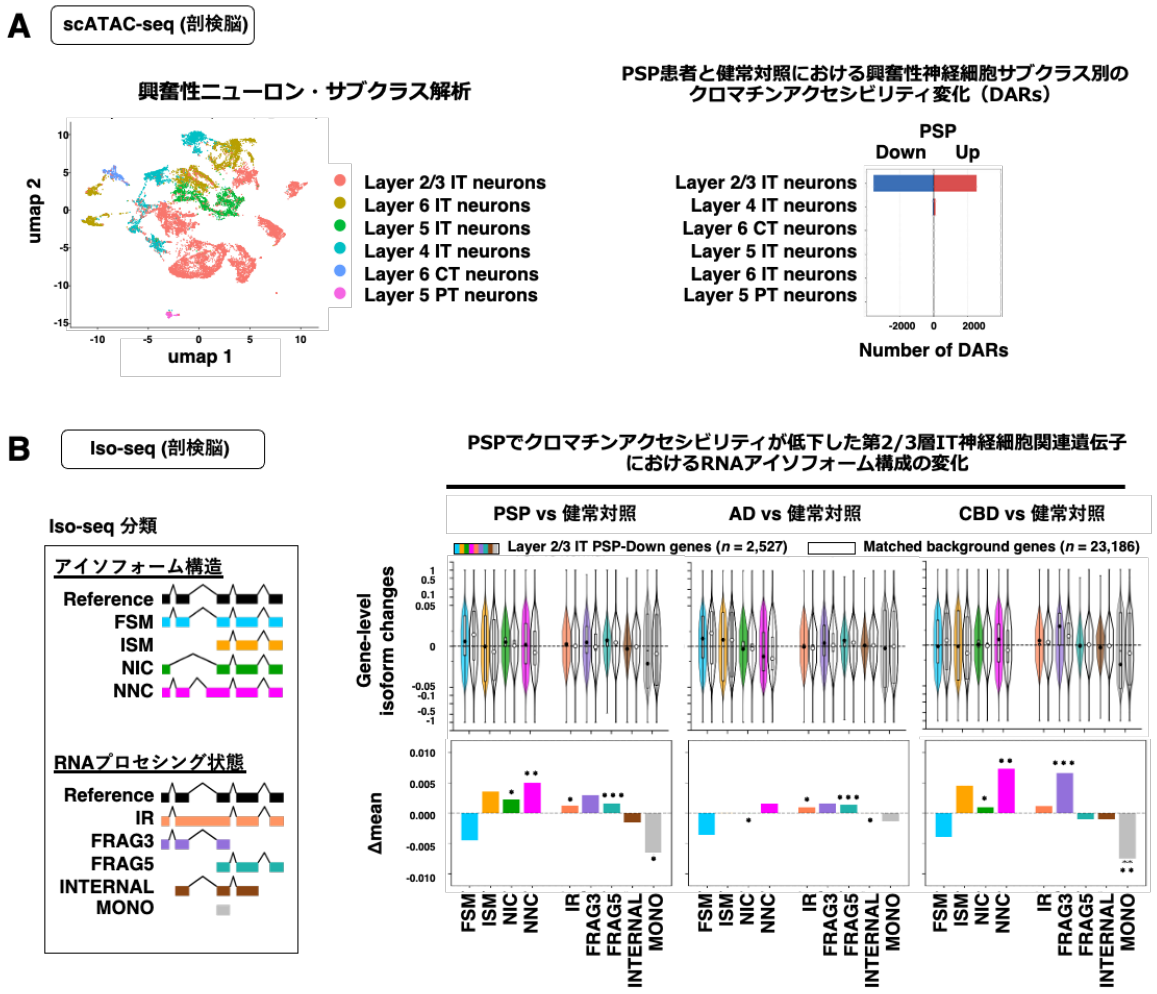

図 4. PSP 患者剖検脳における転写制御と RNA プロセシングの異常

（A）既存のシングル核 ATAC-seq データを再解析し、脳内の細胞集団を UMAP で可視化した。PSP 患者では、大脳皮質の興奮性神経細胞、特に第 2/3 層の神経細胞において、クロマチンの開閉状態が大きく変化し、アクセシビリティが低下した領域に AP-1 関連の転写因子結合モチーフが濃縮していた。（B）ロングリード RNA シーケンシング（Iso-Seq）により、PSP 患者剖検脳では、非典型的なスプライシング構造を持つ RNA やイントロン保持を伴う RNA の割合が増加していた。これらの変化は、アルツハイマー病（AD）とは異なり、PSP の類縁疾患である大脳皮質基底核変性症（CBD）と一部共通していた。これらの結果から、PSP 患者脳では、転写制御と RNA プロセシングの両方に異常が認められることが示された。

4. 支援・謝辞

本研究は、2021 年度から始まった日本医療研究開発機構（AMED）『脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）「FLNA を標的とした進行性核上性麻痺の病態解明と治療法開発（研究開発代表者：佐橋健太郎）』の支援をはじめ、日本学術振興会の科学研究費助成事業（科研費）、文部科学省「世界で活躍できる研究者戦略育成事業」の一環である Tokai Pathways to Global Excellence（T-GEx）の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

＊1 進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）
脳内にタウ蛋白が異常に蓄積し、歩行障害や認知機能障害などを引き起こす神経難病。厚生労働省の指定難病 5。

＊2 フィラミン A（FLNA）
細胞の骨格を構成するアクチンと結合し、細胞の形や働きを調節する蛋白。

＊3 RNA-seq
細胞内で働いている遺伝子と、その発現量を網羅的に調べる技術。

＊4 ATAC-seq
DNA の読み取られやすさを調べ、遺伝子発現を調節する領域の状態を解析する技術。

＊5 メタボローム解析
神経伝達物質など、生体内のさまざまな代謝物を網羅的に調べる技術。

＊6 マルチオミクス解析
遺伝子発現、DNA の制御状態、蛋白、代謝物などを網羅的に調べ、組み合わせて解析する手法。

＊7 自動行動解析
マウスの移動距離や速度、他の個体との接触などを客観的に記録・数値化する解析手法。

＊8 クロマチン
DNA と蛋白から構成される核内の構造。その状態によって遺伝子の読み取られやすさが変化する。

＊9 ドパミン D2 受容体
神経伝達物質ドパミンの情報を受け取る蛋白で、運動や認知機能の調節に関わる。

＊10 シングル核 ATAC-seq
個々の細胞核における DNA の読み取られやすさを調べ、細胞の種類ごとの遺伝子制御の特徴を解析する技術。

＊11 ロングリード RNA シーケンシング（Iso-Seq）
RNA に由来する長い配列を読み取り、RNA の全長構造やスプライシングの違いを詳細に調べる技術。

＊12 スプライシング
RNA から不要な領域を取り除き、必要な領域をつなぎ合わせる過程。

【論文情報】
雑誌名：Brain
論文タイトル：Filamin-A links transcriptional disruption to dopaminergic decline in progressive supranuclear palsy
著者：辻河高陽 [1,2,3]、佐橋健太郎 [3]、伊藤翔太 [3]、前川朋也 [1]、陸雄一 [4]、岩崎靖 [4]、荻朋男 [1,2]、勝野雅央 [3]
[1] 名古屋大学環境医学研究所 附属疾患ゲノム医科学研究センター
[2] 名古屋大学環境医学研究所 発生・遺伝分野
[3] 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
[4] 愛知医科大学 加齢医科学研究所

DOI: 10.1093/brain/awag228

【研究者連絡先】
名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
准教授 佐橋 健太郎（さはし けんたろう）
TEL：052-744-2391 FAX：052-744-2394
E-mail:sahashi.kentaro.r7@f.mail.nagoya-u.ac.jp

【報道連絡先】
名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課総務係
TEL：052-744-2228 FAX：052-744-2785
E-mail：iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp

愛知医科大学 広報室広報課
TEL：0561-76-1181 FAX：0561-62-4866
E-mail: kouhou@aichi-med-u.ac.jp

MAKE NEW STANDARDS.
東海国立大学機構

東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP https://www.thers.ac.jp/