



実験医学増刊 Vol. 43 No. 17
徹底解剖 タンパク質発現異常
疾患の原因が見えてくる! 新機構27選

田口英樹, 松本有樹修 編
羊土社
2025年10月 221頁
本体価格 5,600円+税

本書はどちらかというと、『精神神経学雑誌』では取り上げられてこなかった内容を含む書籍と思われる。生命現象の根幹をなすセントラルドグマの「前半」にあたる複製や転写制御に関しては、これまでしばしば取り上げられてきたが、生命科学技術の急速な進歩とともに、本書で取り扱っているセントラルドグマの「後半」の内容が次々と明らかにされ、さまざまな疾患病態の解明に貢献しつつあり、われわれが臨床的に取り扱う精神神経疾患の病態解明に関してもその恩恵を受けている。

本書は主に4つの章から構成されており、各章5~10のトピックに関して記述がなされている。各パート別に評者が特に興味をもったいくつかのトピックに関して簡単に紹介をしていきたい。第1章の「転写関連の異常」では、「リピート伸長と転写制御異常」が取り上げられている。ヒトゲノムの大半を占める non-coding 領域の半分程度は反復配列で占められるが、そのなかで3~6塩基のモチーフが繰り返される配列をマイクロサテライト配列という。マイクロサテライト配列のリピート数が病的に伸長することで引き起こされる疾患がリピート伸長病であり、ハンチントン病や進行性ミオクロマトスデんかんが含まれる。ロングリードシーケンシングと呼ばれる新しい手法により、反復配列領域の網羅的解析がより精密化され、未解決の神経筋疾患のなかから新たなリピート伸長病が見いだされる可能性や新規治療法開発につながる可能性が示されている。第2章「RNA関連の異常」の「tRNA修飾異常によるタンパク質合成への影響」の項では、コドンを読み解いて対応するアミノ酸を運ぶタンパク質合成の実行分子である tRNA (トランスファー RNA) に焦点を当てている。tRNA は多彩な修飾を受けて機能的に成熟するが、その修飾異常はてんかんや脳卒中をきたすミトコンドリア脳筋症を代表とする神経疾患をもたらすことが示されている。「グアニン四重鎖によるプリオン性タンパク質の凝集機構」の項では、 α シヌクレインやタウなどのプリオン性タンパク質の凝集

機構におけるグアニン四重鎖の役割を論じ、RNA グアニン四重鎖 (G4RNA) がプリオン性タンパク質のゾル-ゲル相転移を介して凝集体形成を誘導し、神経変性を引き起こす新規メカニズムが示されている。第3章「翻訳関連の異常」の「神経筋疾患におけるリピート関連非 AUG 依存性翻訳」の項では、前述のリピート伸長病に関する知見が記述されている。これまでは主にリピート RNA そのものの毒性に焦点が当たっていたが、AUG コドンに欠く非古典的なリピート関連非 AUG 依存性翻訳 (RAN 翻訳) により、リピートペプチドが産生され、それが神経変性疾患の病態に重要である可能性が示されている。「ストレス顆粒形成の異常と疾患」の項では特定のストレス刺激にตอบสนองして、細胞質内に形成される点状の構造体であるストレス顆粒に関する知見が記述されている。ストレス顆粒は、ストレス環境下での細胞の恒常性維持に重要であり、RNA 代謝制御、細胞死抑制、シグナル伝達調節、免疫応答制御などの多彩な生命現象に関与し、癌、神経変性疾患などの病態に深くかかわることが示されている。第4章「タンパク質の異常」の「アミロイドの生成と伝播」では、タンパク質の難容性の線維性凝集体であるアミロイドが取り上げられている。タウや α シヌクレインなどのアミロイド線維の形成とその促進因子、プリオン様伝播、さらに脱凝集の分子機構が論じられている。「プリオン細胞内増殖・細胞間伝播機構」では前項にも関連するプリオンの増殖・伝播の分子メカニズムが示され、いまだ治療法のないクロイツフェルトヤコブ病やいわゆる狂牛病の分子病態研究の最新の知見が示されている。

大学教員時代は主に老年精神医学を対象に研究を行い、現勤務先でも主としてその範疇の疾患を担当することが多いので、特定のタンパク質が立体構造を変えて脳組織にアミロイド線維を形成し沈着する、いわゆるアミロイドーシスをその成因とする神経変性疾患に関連する項に評者は最も興味を抱いた。一方で、いまだ原因が明瞭になっていない気分障害や統合失調症のような、いわゆる機能性精神疾患の成因解明に関しても、本書に示された「タンパク質発現のメカニズムやその破綻」のなかに、そのヒントがあるかもしれない。純粋な生命科学の最先端の研究の紹介であり、大半は非医師の生命科学者による総説集なので、一般的な精神科臨床医にはなじみづらい点があるのは否めないが、各項ごとに略語集、キーワードに関する丁寧な解説文、わかりやすい図、そして文献リストが設けられている。したがって、熟読玩味することによって、飛躍的な進歩を遂げている生命科学の cutting edge の一端に触れることができると考え、本書を推薦するものである。

(門司 晃)