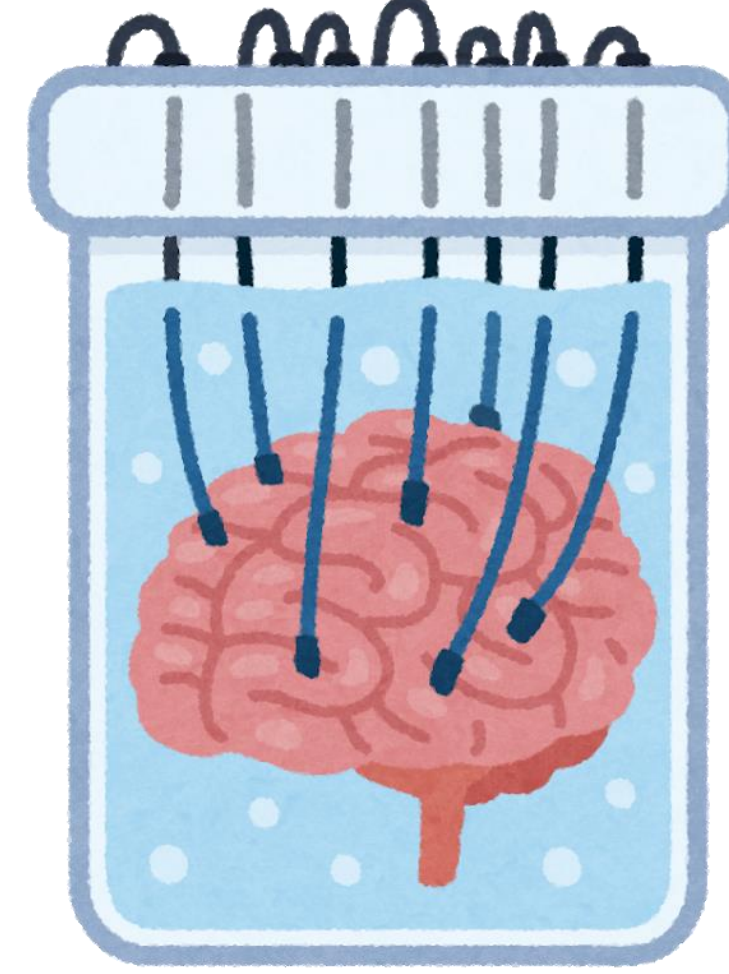
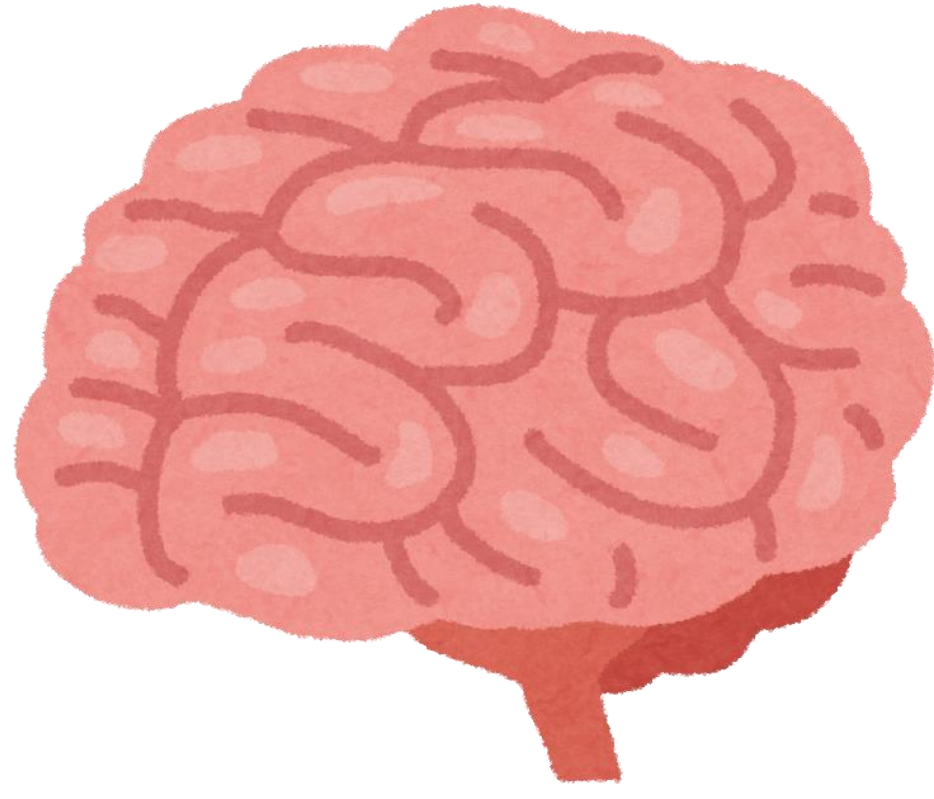
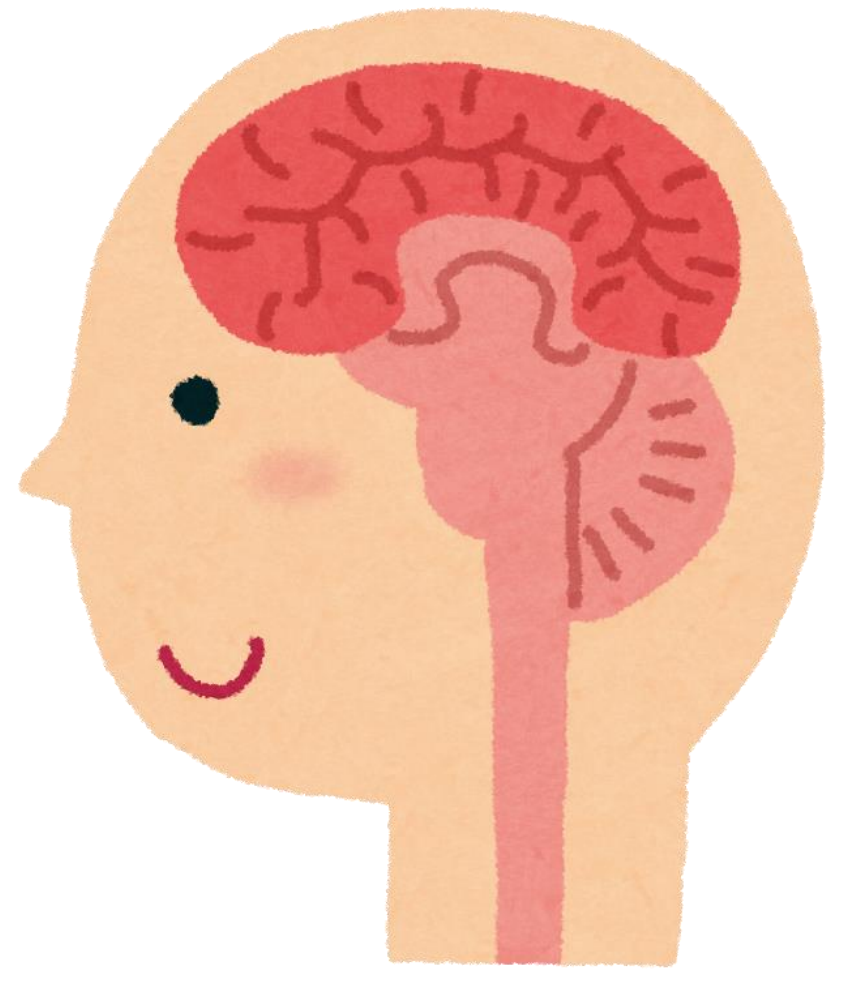


どうぶつに人間（ヒト）の病気になってもらう

生野真嗣、田口智之、澤村正典、奥田真也、中西悦郎、梶誠兒、畑中悠佑、山門穂高、高橋良輔
京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

はじめに

脳の難病の原因を探ったり治療法を開発するためには「モデル」が必要です。人間の病気を完全に再現することは困難ですが、実験動物に人間と同じ病気になってもらうことで、そこから見えてくるものがあります。



← 生きている人間の脳を研究のために取り出すことはできない。人間の脳そのものを水槽の中で生かして研究をすることもできない。

何の病気を研究しているの？

「**パーキンソン病**」という病気です。
日本に10万人以上の患者さんがいる“難病”で治療法がありません。脳の「**ドパミン神経**」がじわじわと減って「**ドパミン**」が少なくなることが原因の中心であると分かっていますが、なぜ細胞が減っていくのか分かっていません。
マウスにある種の毒物を与えれば「**ドパミン神経**」が障害されることが分かっていますが、これでは「じわじわ細胞が減る」原因を再現できていません。



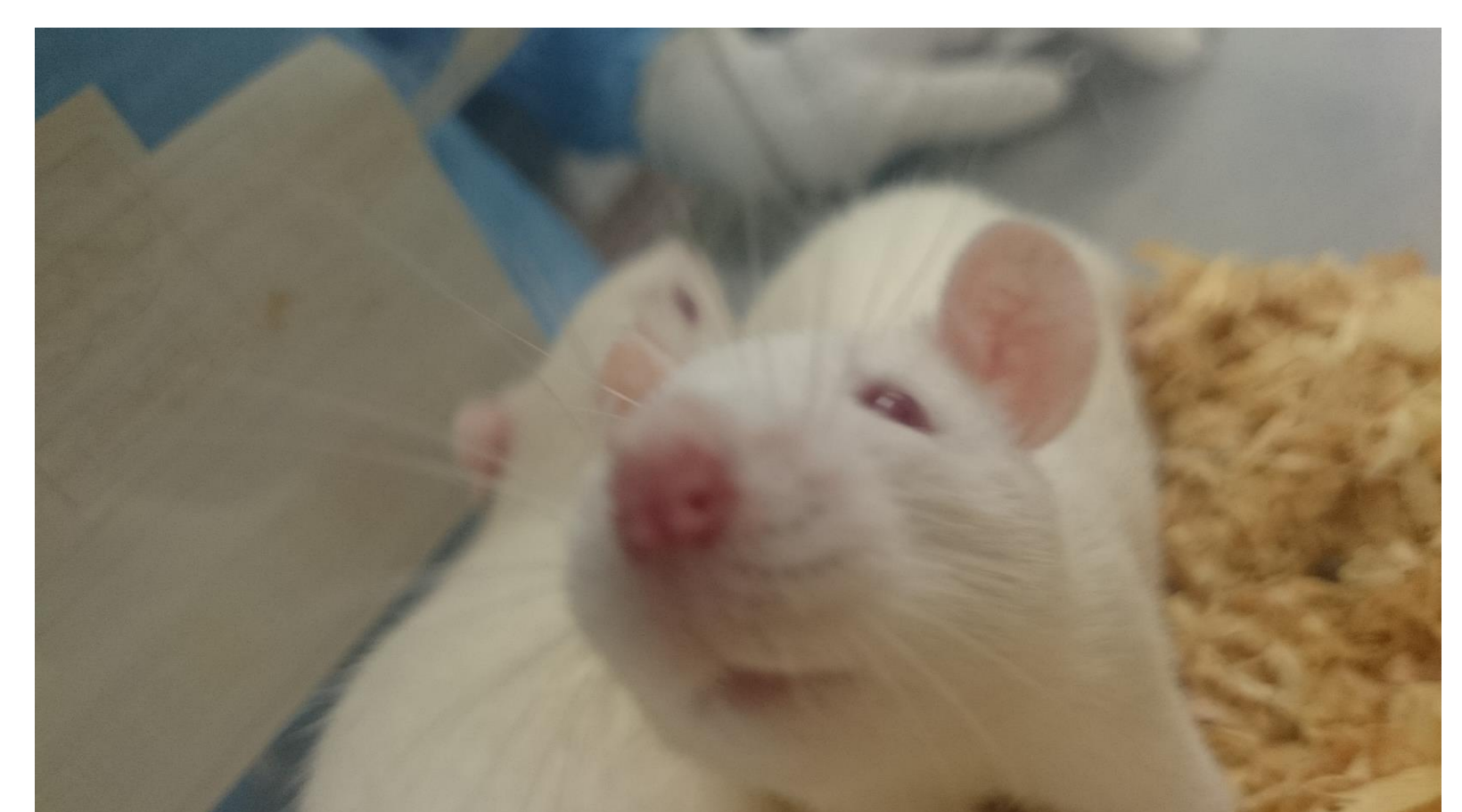
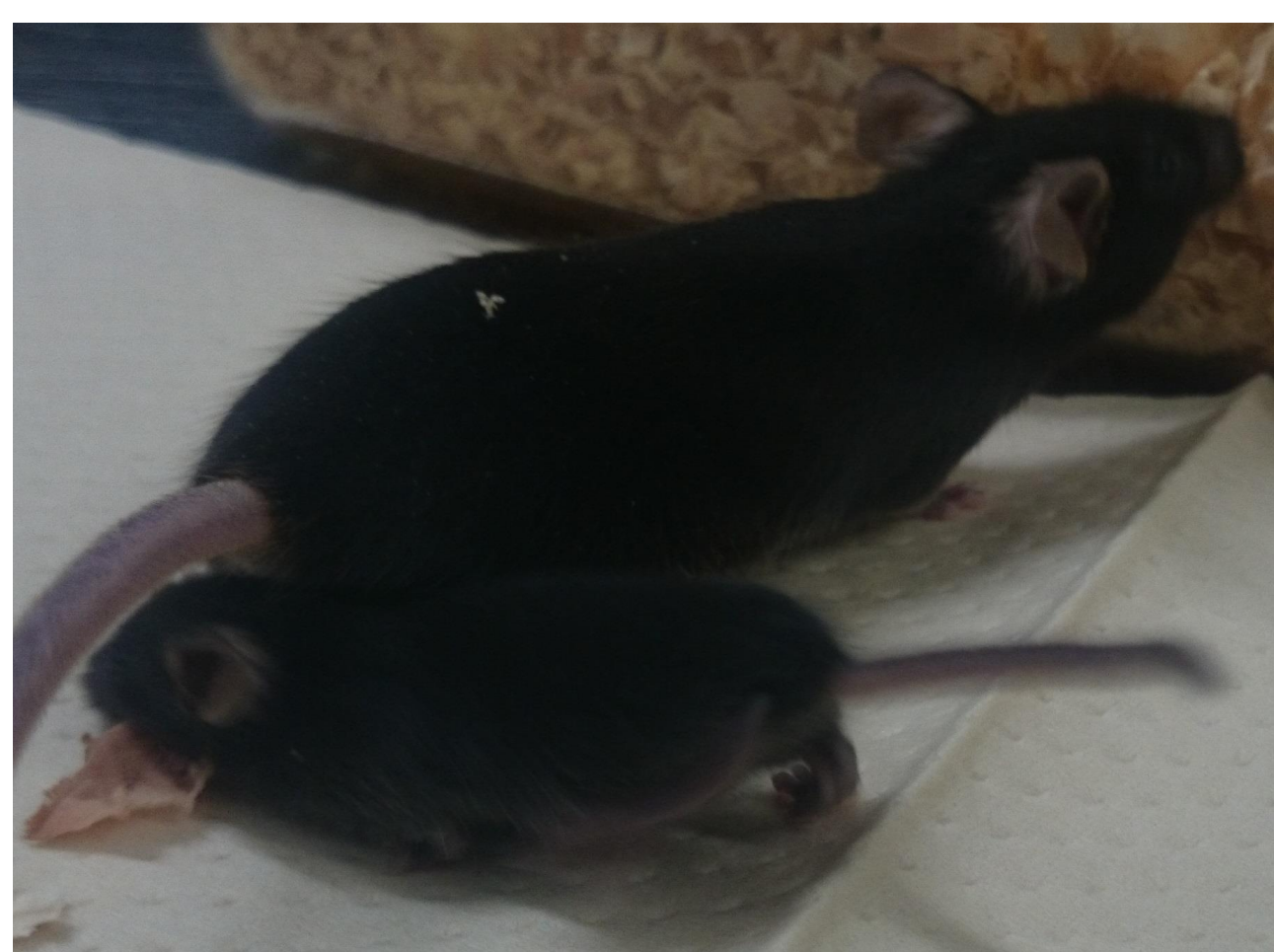
200年間いろいろな研究者が研究しているのにまだわからない難病



じわじわ病気になる「モデル」ができれば、病気の症状が出る前に何が起きているのかを調べたり、細胞が減らないような治療を試したりできるのに、、、



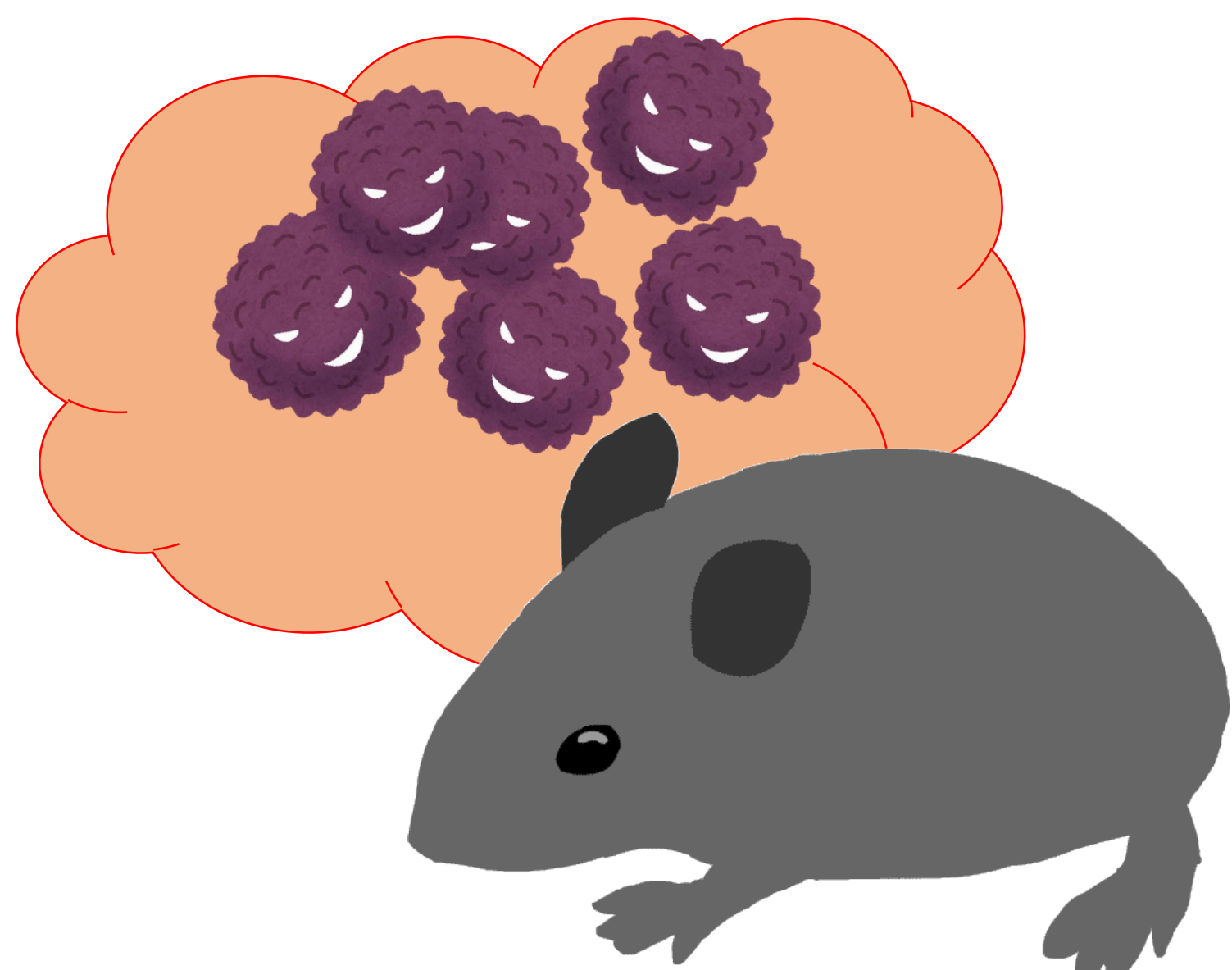
でも原因が分からないのにどうやってモデル動物を作るの？



1. 亡くなった患者さんの脳を調べる
→ 健康な人にはない塊があった

2. 塊の成分を調べる
→ **アルファシヌクレイン**というタンパク質だった

3. 脳にたくさん人間と同じ**アルファシヌクレイン**が溜まるマウスを作ってみよう



1. パーキンソン病になった患者さん達の遺伝子を調べる
→ 健康な人たちに比べて、**GBA**という遺伝子の異常が多かった

2. **GBA**の遺伝子異常がある動物を作ってみよう

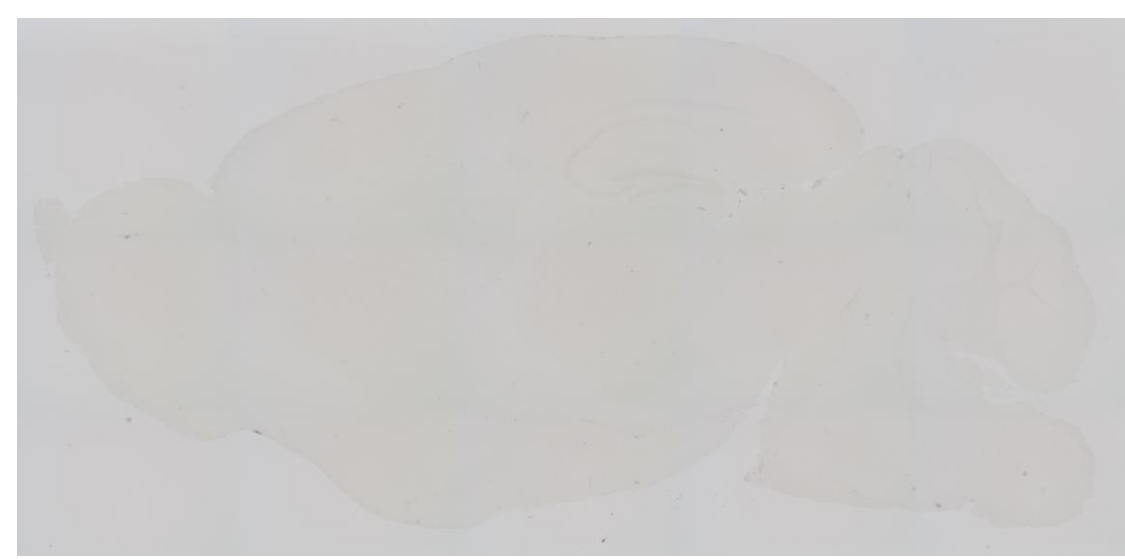
- 全部の**GBA**を異常にしてしまったマウスは出生後すぐに死んでしまうことが分かった
- 半分の**GBA**を異常にしたマウスは特に何の異常も見せなかった
- マウス以外の動物で、全部の**GBA**を異常にしてもある程度生存できる動物を探した



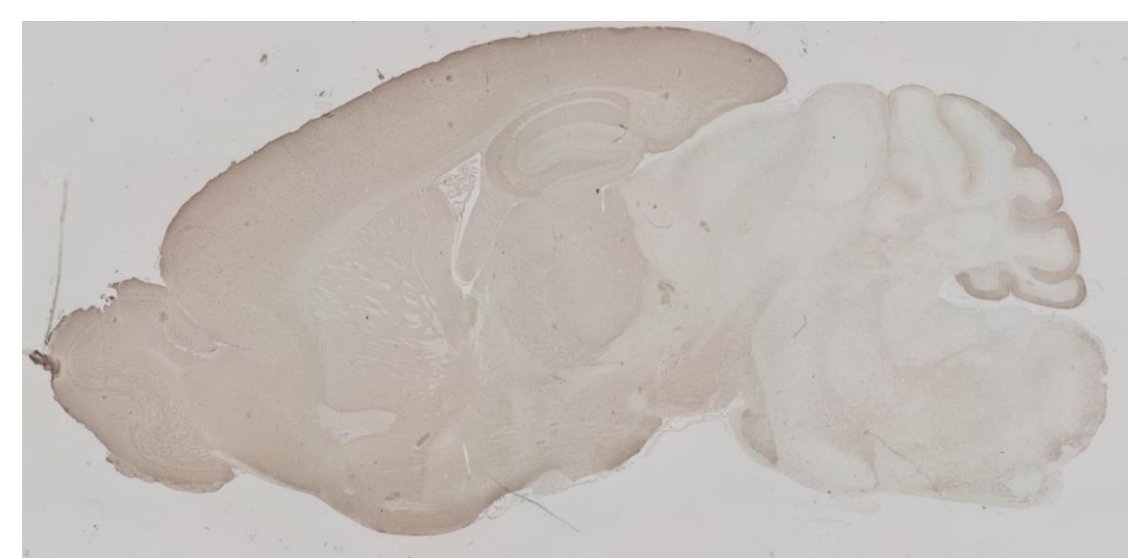
GBA変異メダカ

アルファシヌクレイン マウス

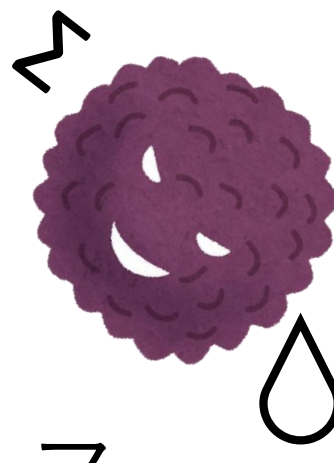
アルファシヌクレインはたくさん溜まったが、神経細胞は減らなかった



普通のマウス



アルファシヌクレインマウス



GBA変異メダカ

神経細胞が減って、泳ぎ方も異常に。更にアルファシヌクレインが溜まっていた



普通のメダカ



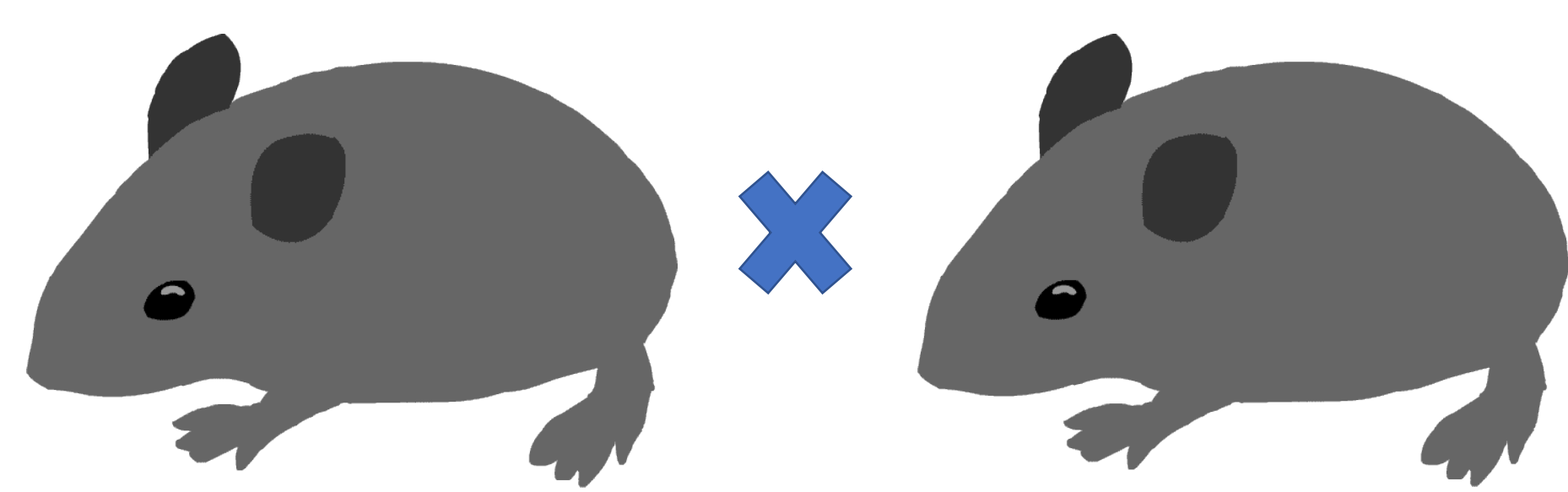
GBA変異メダカ



この2つを組み合わせたらいいのでは？

↑ 良いモデルだけど、できればもう少し人間に近い生き物で、、

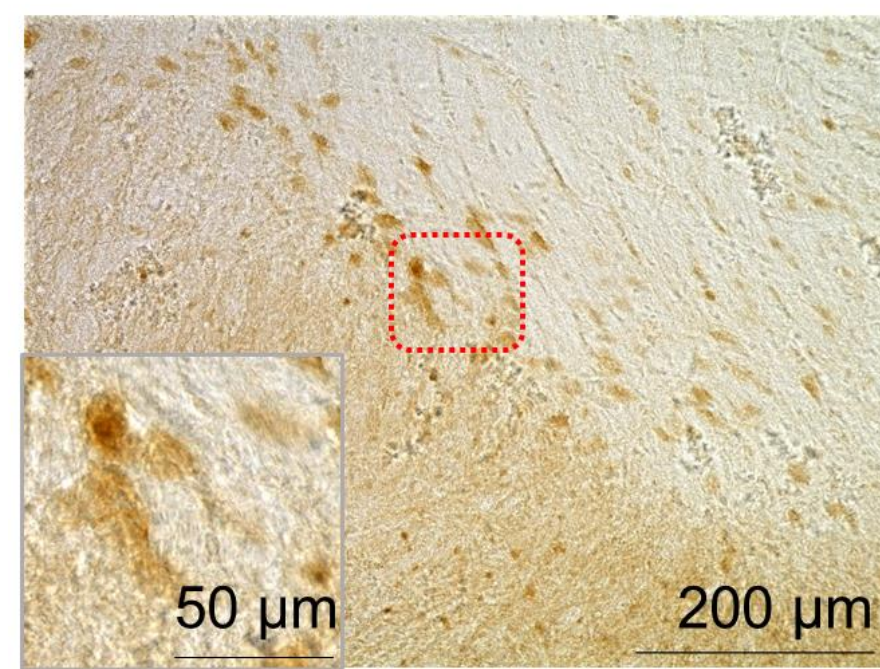
アルファシヌクレイン & GBAマウス



アルファシヌクレインマウス

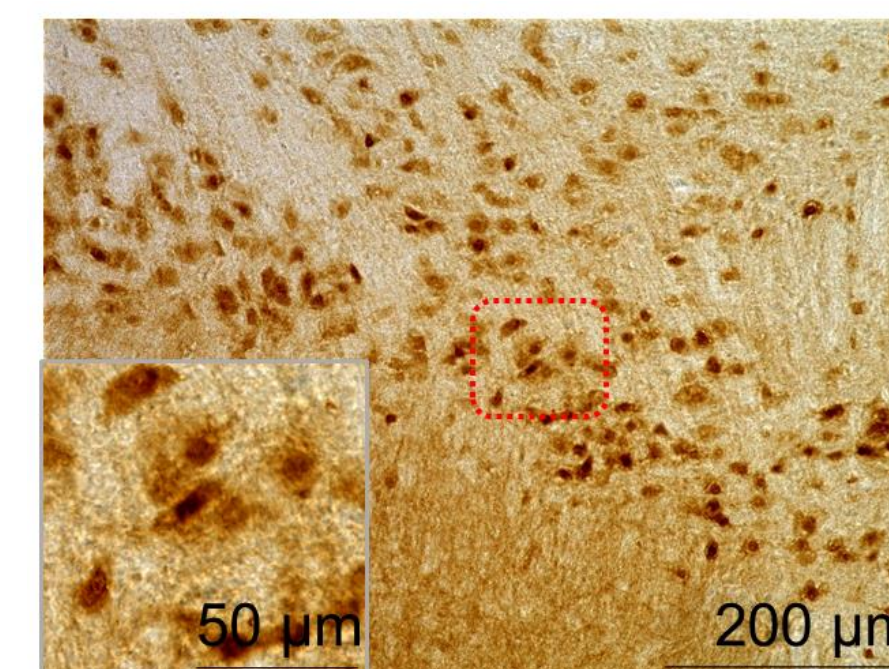
GBA (半分だけ異常)マウス

より毒性の強いアルファシヌクレインが溜まって、神経細胞の減少が再現できた



50 μm

200 μm



50 μm

200 μm



普通のマウス

アルファシヌクレイン & GBAマウス

それぞれでは異常が出ないのに、重ね合わせると異常が出るということも興味深い！
(アルファシヌクレインとGBAにはどういう関係があるのか？)

このマウスを解析

- ・血液を分析；見つかった物質を人間でも調べれば、パーキンソン病の早期診断が可能に？
- ・遺伝子発現を分析；詳しいメカニズムが明らかに？
- ・実はとある「脂質」が増えていた→これが原因？これを減らせば良い？

このマウスを使って

- ・「X」という薬を投与したら
 - アルファシヌクレインが溜まらなくなる？
 - 神経細胞が減らなくなる？

パーキンソン病の謎を解明 & 治療法の開発
→ 難病が治せる未来へ

我々は京都大学動物実験教育訓練を受け、京都大学動物実験委員会の承認を受けた実験計画でのみ実験動物を扱っています。

また、実験動物の愛護に関する国際的な基本理念である3Rの原則を徹底すると共に、医学の発展に貢献してくれた動物たちへの感謝と敬意を忘れません。

| 3 R | | |
|---------------------|-------------------|--------------------|
| Replacement (代替) | Reduction (削減) | Refinement (改善) |



京都大学医学部 実験動物慰霊碑

Grant/Research funding from:

the Brain/MINDS from MEXT and AMED (15dm0207020h0002 and 15dm0207024h0002)

Grants-in-Aid for Scientific Research and CREST, JST (16gm0710011h0103).

