

神経変性疾患の病態解明と治療にむけて

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

上田潤、大平純一郎、平藤哲也、石本智之、高橋良輔

はじめに：病気と動物モデルについて

病気の原因を探ったり治療法を開発するためには、その病気の「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、様々な「モデル」を用いることでそこから見えてくるものがあります。ここでは、まず病気のモデル化についての一般論を簡単にお示し、次に私たちが作成したモデルやそれを用いた治療薬の探求について発表します。



人が病気になる過程を再現する『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、新しい予防法や治療を試したりできるのに、、、



動物モデル



線虫



ハエ



メダカ



マウス



マーモセット (サル)

パーキンソン病

日本に10万人以上の患者さんがいる神経変性疾患で、現時点では進行を止める有効な治療法が無い“難病”です。脳の「**ドパミン神経**」がじわじわと減って「**ドパミン**」が減少することで体の動きが悪くなると考えられていますが、その原因ははっきりとは分かっていません。



研究成果①：パーキンソン病モデルマウスの作成

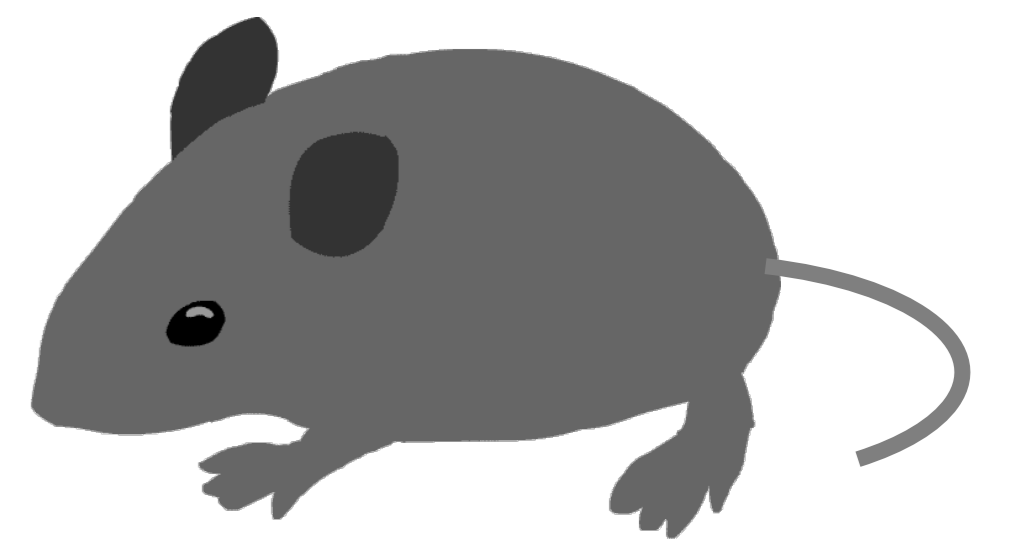
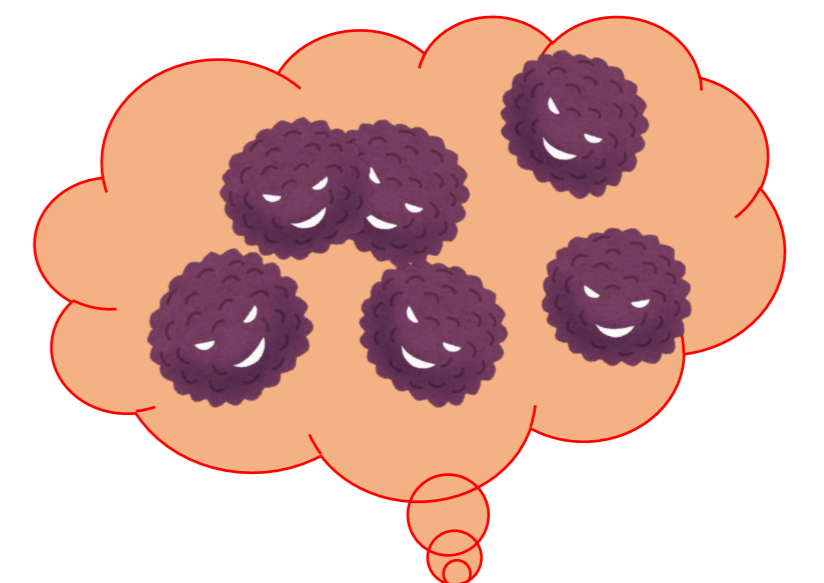
(これまでの報告)

亡くなったパーキンソン病患者さんの脳を調べると、健康な人には無いたんぱく質の塊が見つかった。その塊の成分を調べると、**アルファシヌクレイン**と呼ばれるたんぱく質だった。



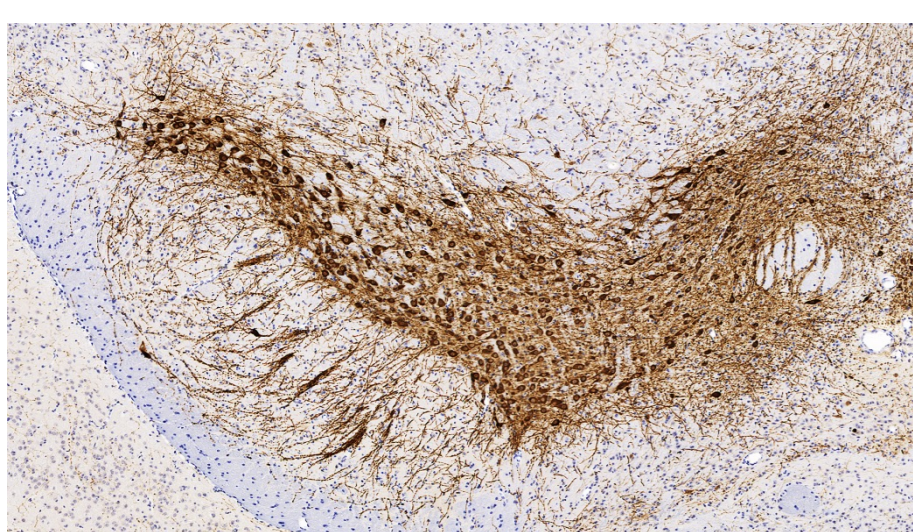
アルファシヌクレインの塊

これらの報告から、**パーキンソン病患者さんと同じように**たくさんの**アルファシヌクレイン**が溜まるマウスを作成した。
(+特に悪いアルファシヌクレインができるように遺伝子改変)



パーキンソン病モデルマウス

より毒性の強い**アルファシヌクレイン**が溜まって、**ドパミン神経細胞の減少**が再現できた。

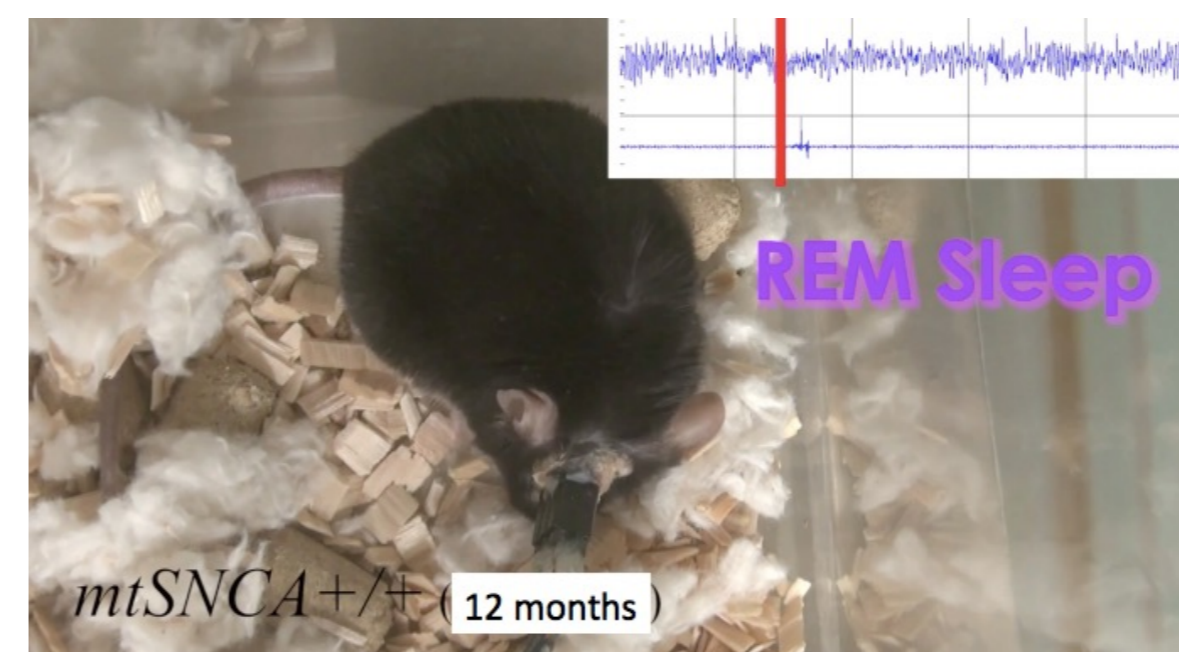
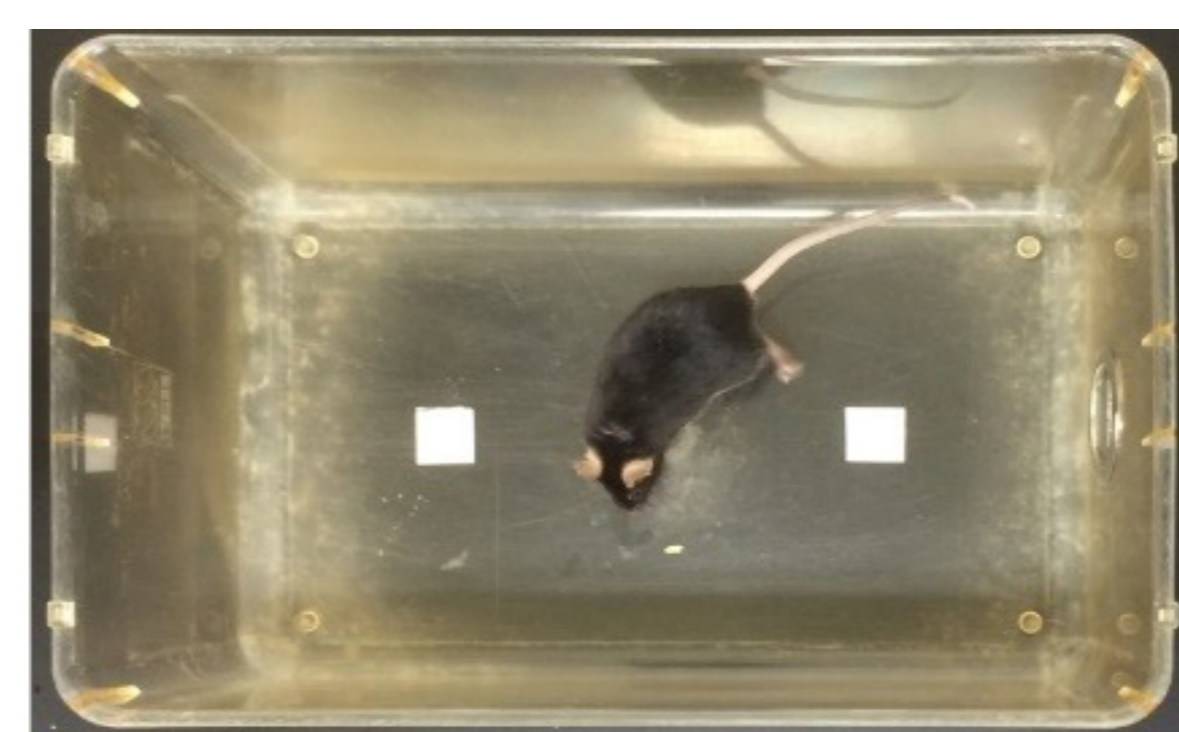


普通のマウス



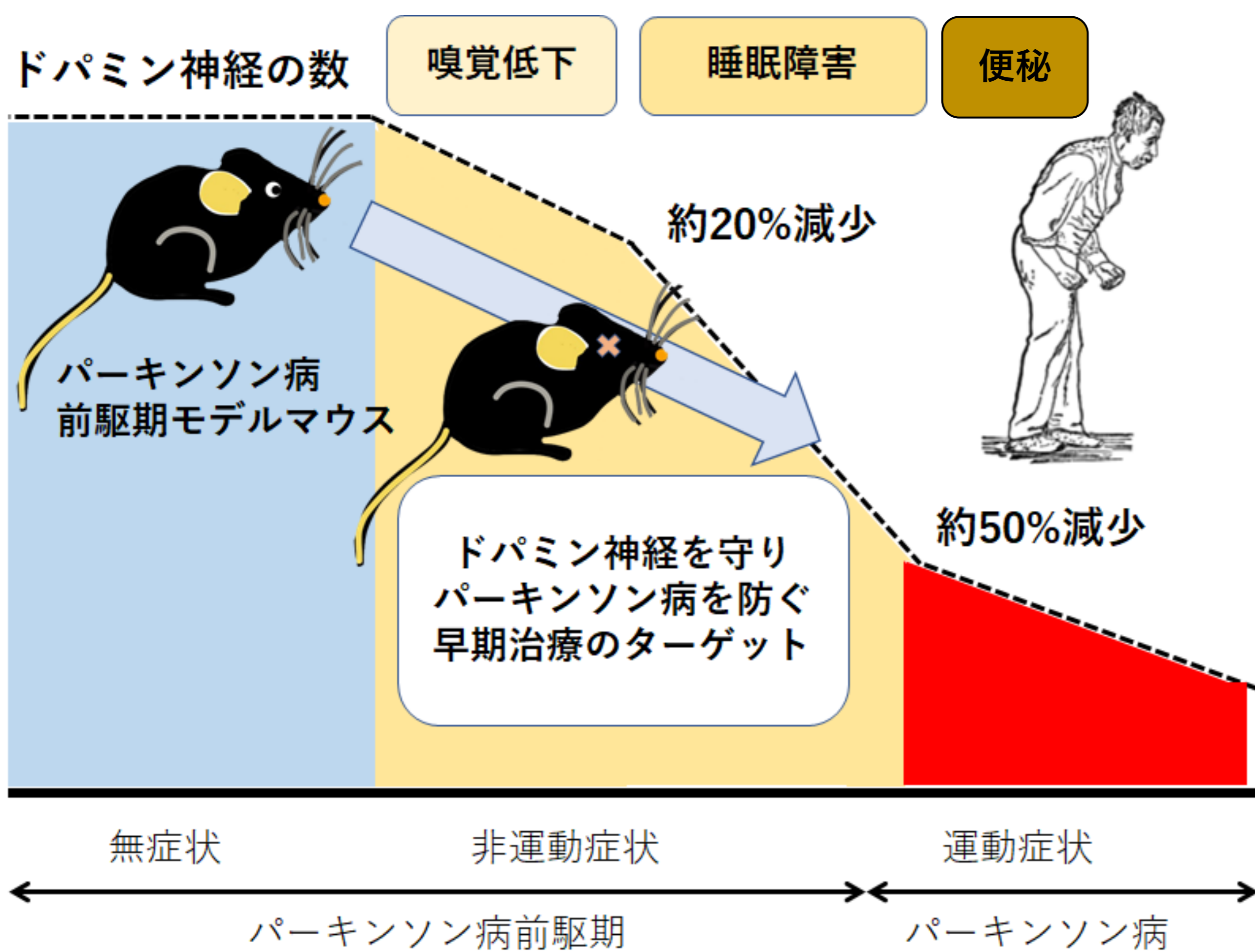
アルファシヌクレインマウス

さらに、嗅覚低下や睡眠行動異常が見られた。
実はこれらは**パーキンソン病の初期症状!**



研究成果①のまとめ

パーキンソン病患者さんと同じように**アルファシヌクレインが溜まり**、**パーキンソン病で見られる初期症状を再現**するマウスの作成に成功



従来の動物モデル
 -主にドーパミン神経が減った後の病態を再現
 -対症療法の開発に貢献

新しい動物モデル
 -ドーパミン神経が減っていく途中の病態を再現
 -発症予防・進行抑制を目的とした治療の開発に貢献が期待できる

このモデルマウスで・・・

・**発症メカニズムの探索**：
 パーキンソン病の発症や進行の詳細なメカニズムが明らかに？

・**超早期診断法の探索**：
 発症前駆期で変化する物質が判明すれば、例えば血液検査等でパーキンソン病の超早期診断が可能に？

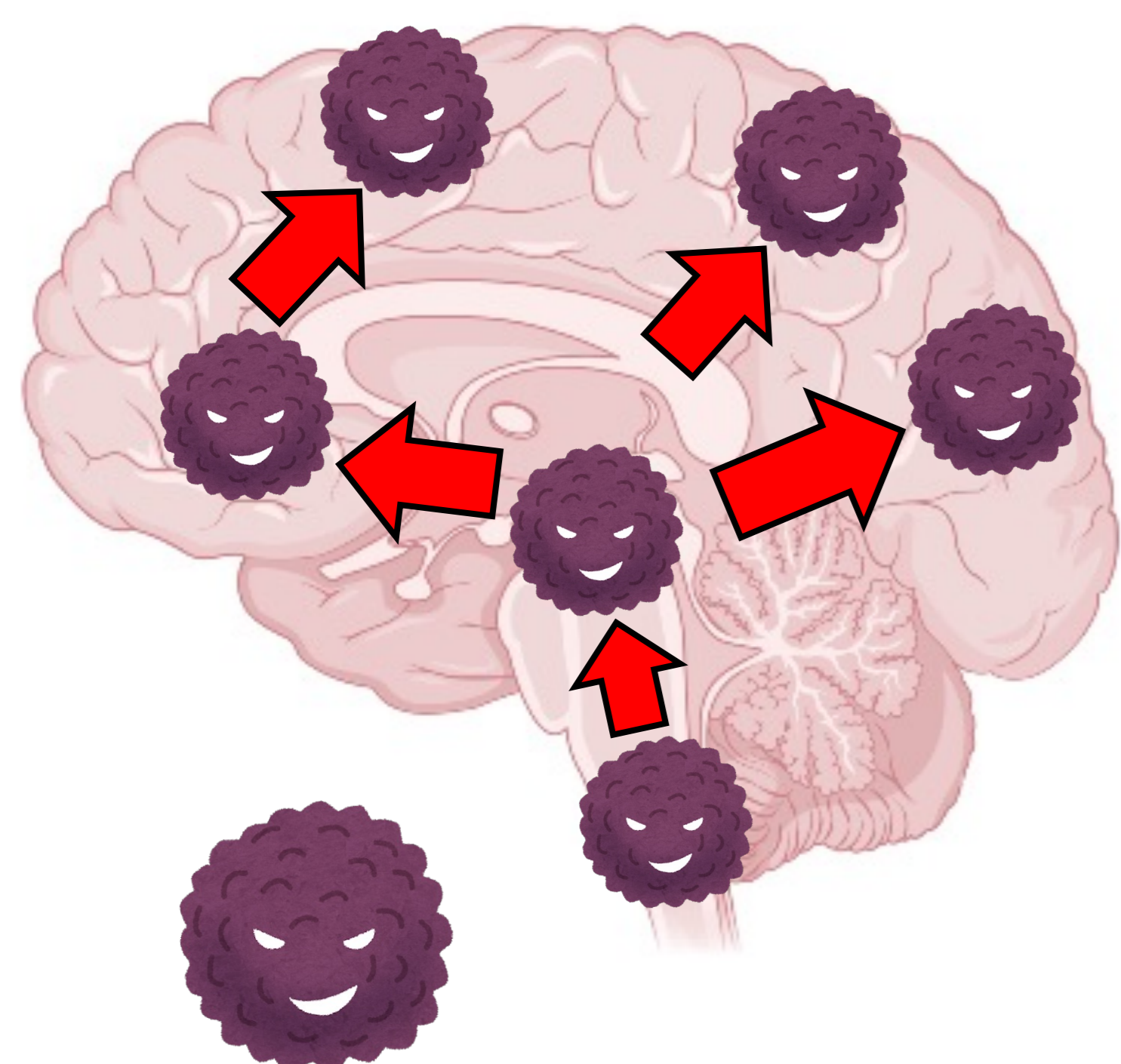
・**新しい治療法の探索**：
 アルファシヌクレインが溜まらなくなる、神経細胞が減らなくなるような新薬開発の促進が可能に？

研究成果②：パーキンソン病モデルマウスを用いた治療薬の探求

パーキンソン病では**異常なアルファシヌクレイン**が徐々に脳に広がっていく(伝播仮説)

異常なアルファシヌクレインをマウスの脳に投与すると**アルファシヌクレインの塊**が形成される

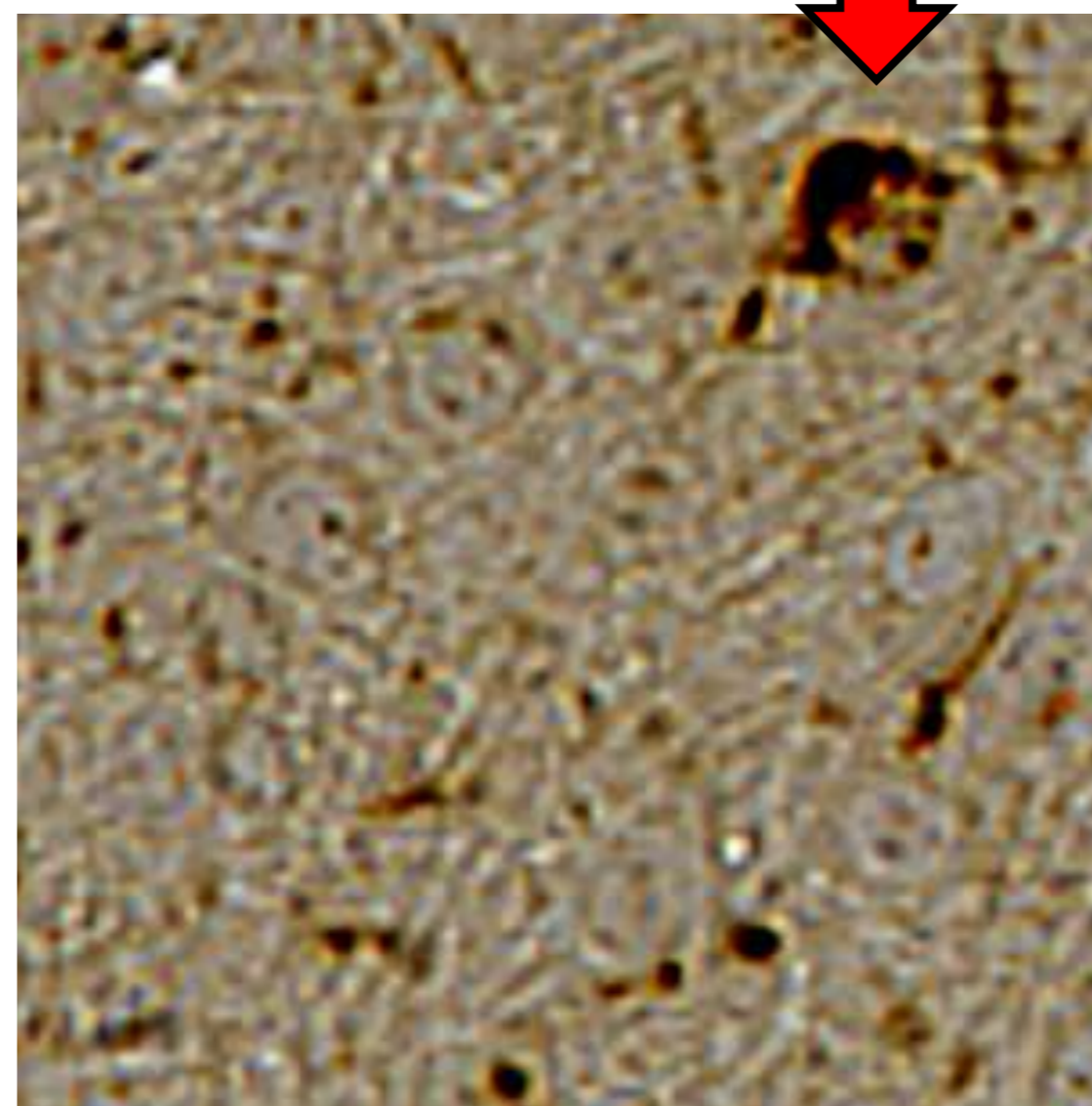
抗てんかん薬ペランパネルはアルファシヌクレイン伝播を抑制する



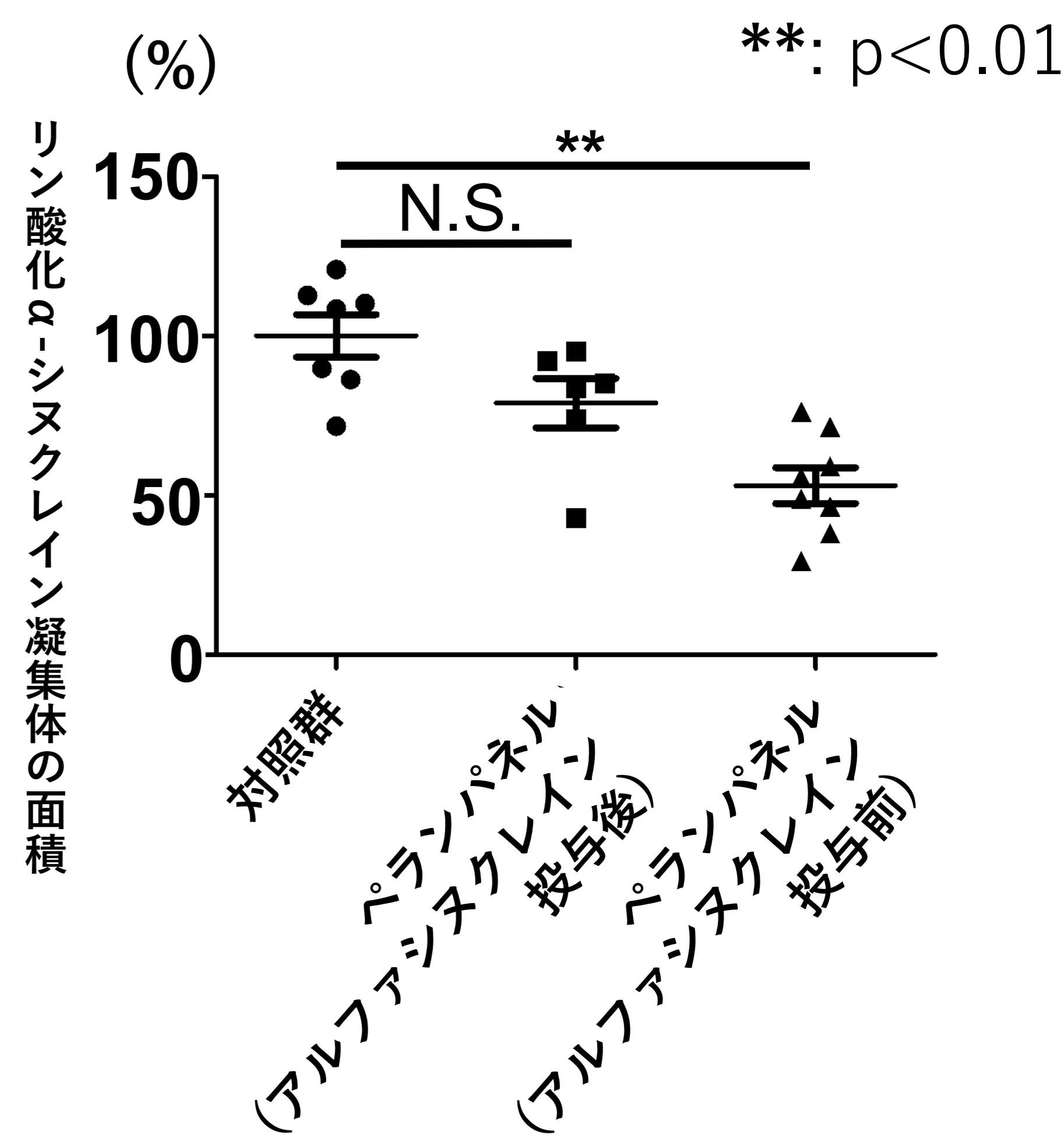
脳への異常なアルファシヌクレイン投与



アルファシヌクレインの塊



→パーキンソン病の**病理像**を再現している(パーキンソン病モデル)



一部画像をBiorenderより引用

研究成果②のまとめ

パーキンソン病モデルマウスを用いて、**アルファシヌクレインの伝播を抑制する薬剤**を見出した

→パーキンソン病モデルを用いて発見した**治療薬候補**の中から人間にも応用できるものを探す

当研究室では、今回紹介したような研究を通じて、**神経変性疾患の病態解明と治療法開発**を目指しています。

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

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。



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 (15dm0207020, 15dm0207024 and 19dm0207070)
 AMED (19ek0109310h0002), Grants-in-Aid for Scientific Research and CREST, JST (16gm0710011).
 JST (Moonshot R&D, JPMJMS2024)

