

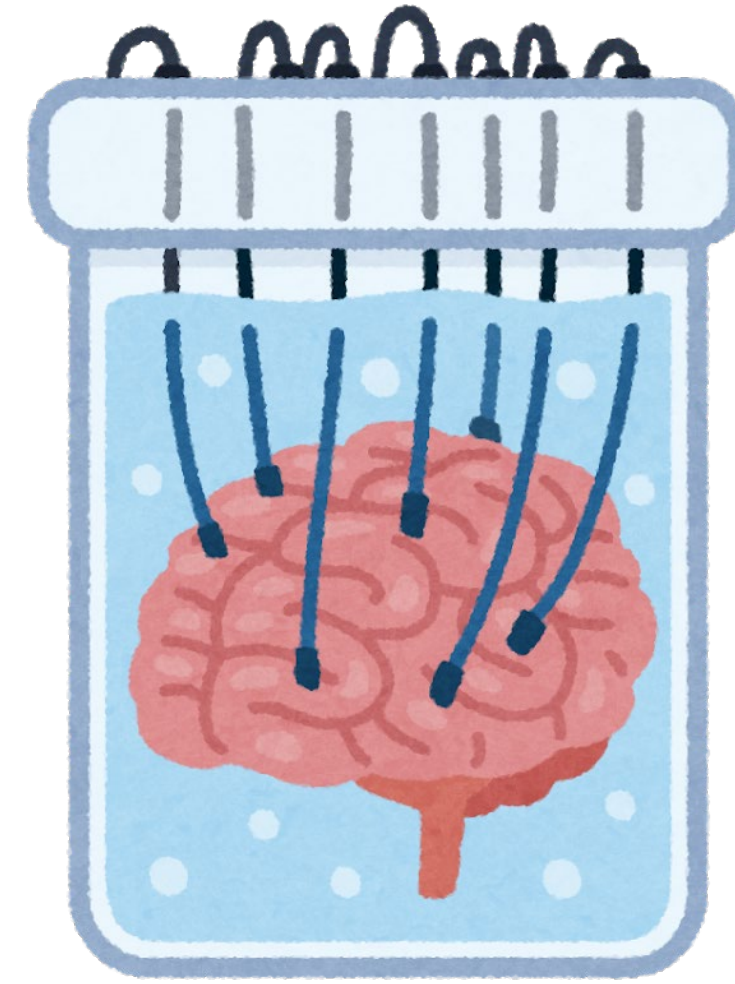
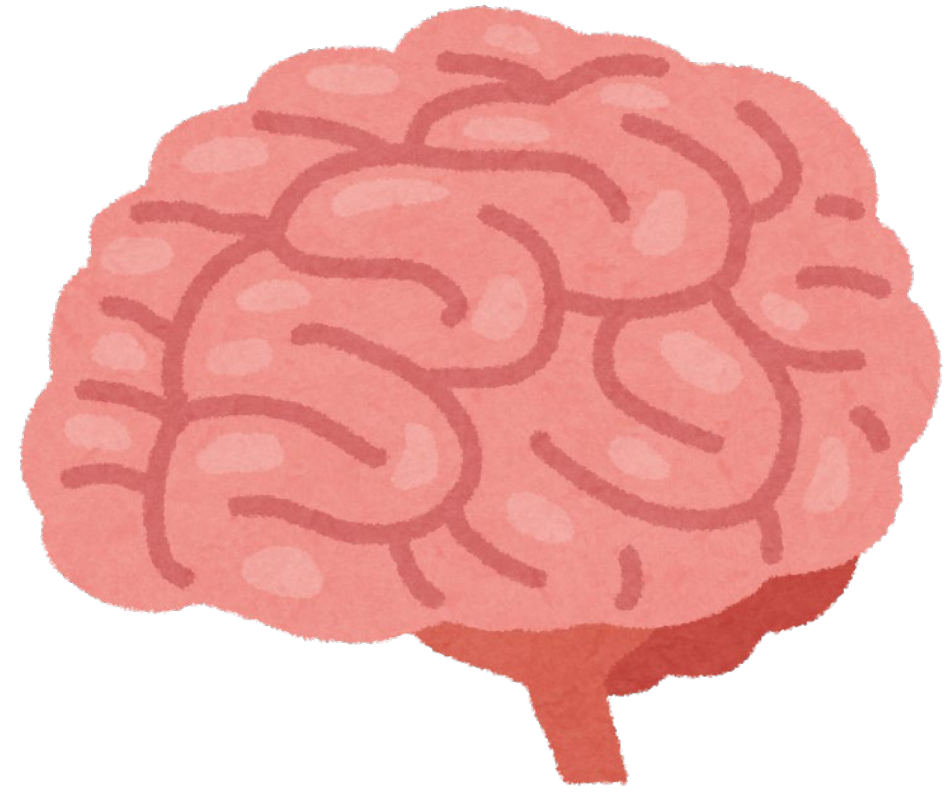
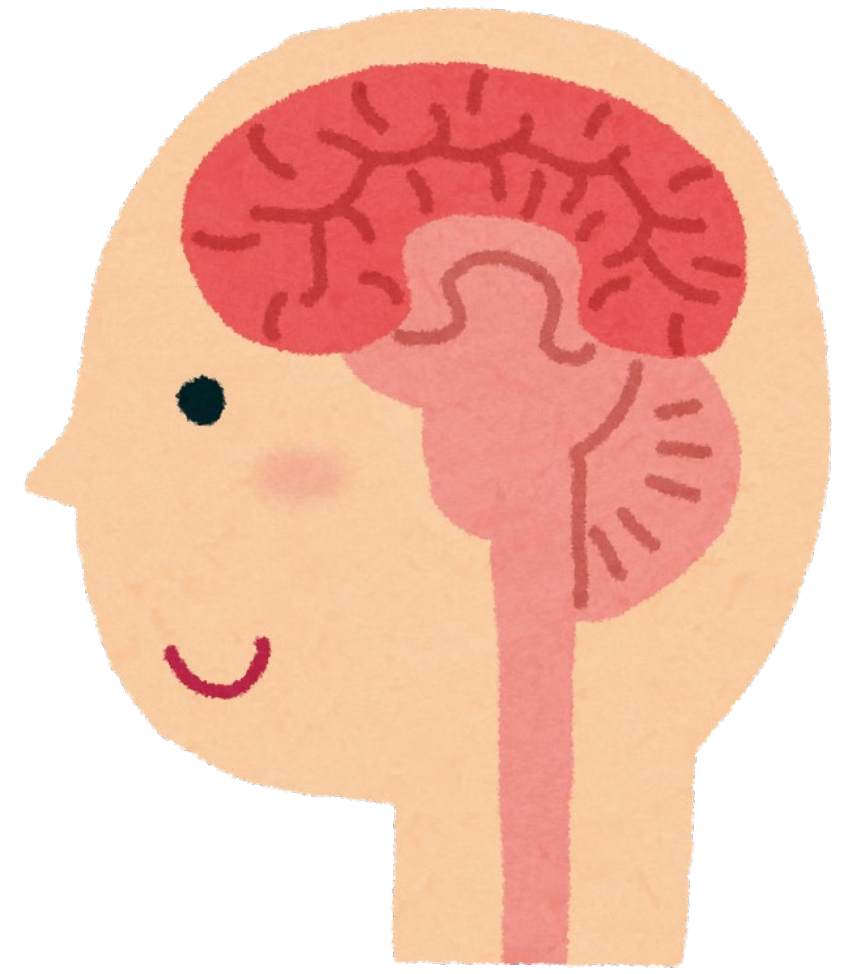
疾患モデルの意義とその具体例

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

生野真嗣、天野郁子、鈴木英文、大原寛明、田口智之、石本智之、高橋良輔

はじめに

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、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。ここでは疾患のモデル化についての一般論を簡単にお示ししつつ、私たちが作成したモデルについても発表します。



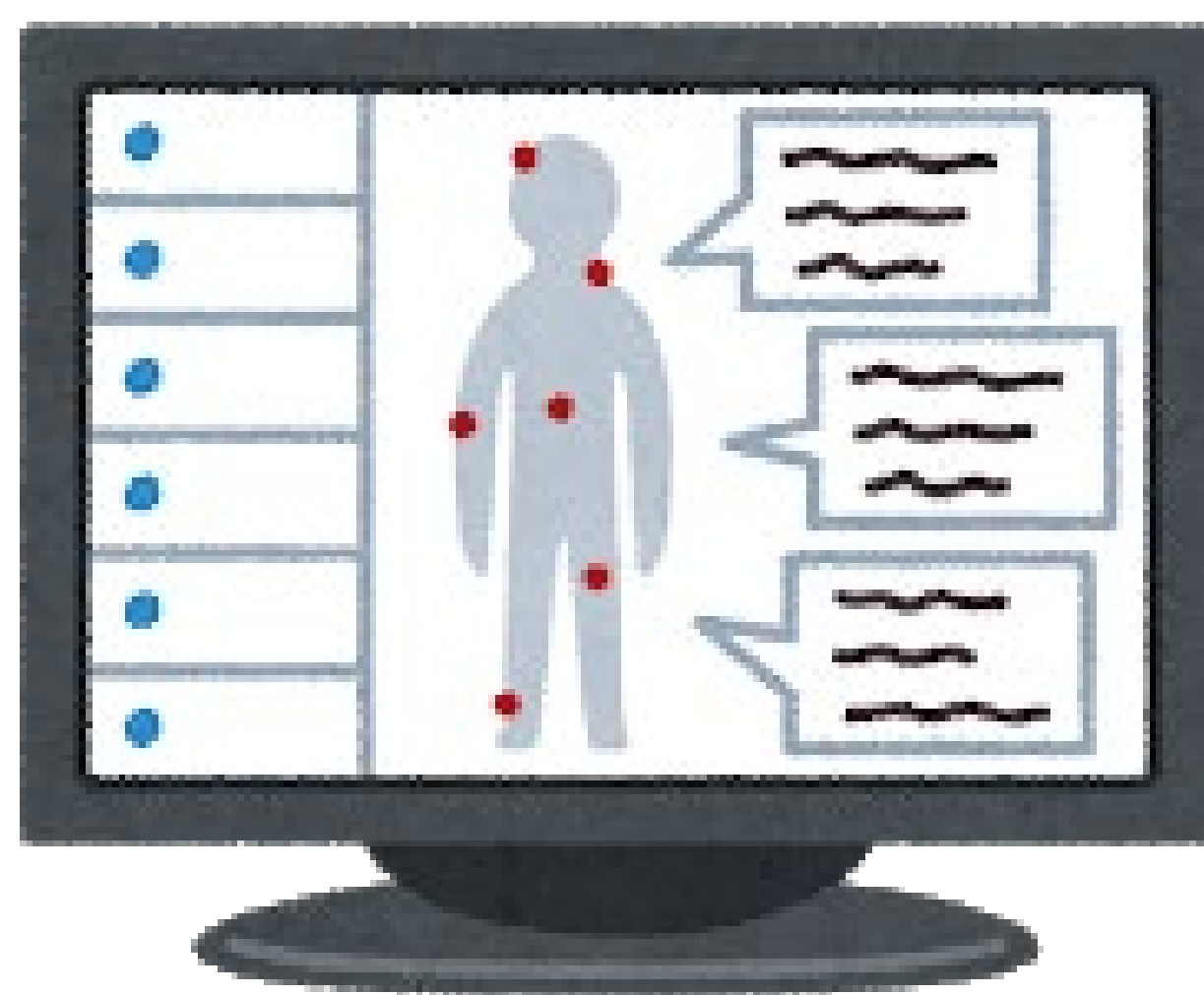
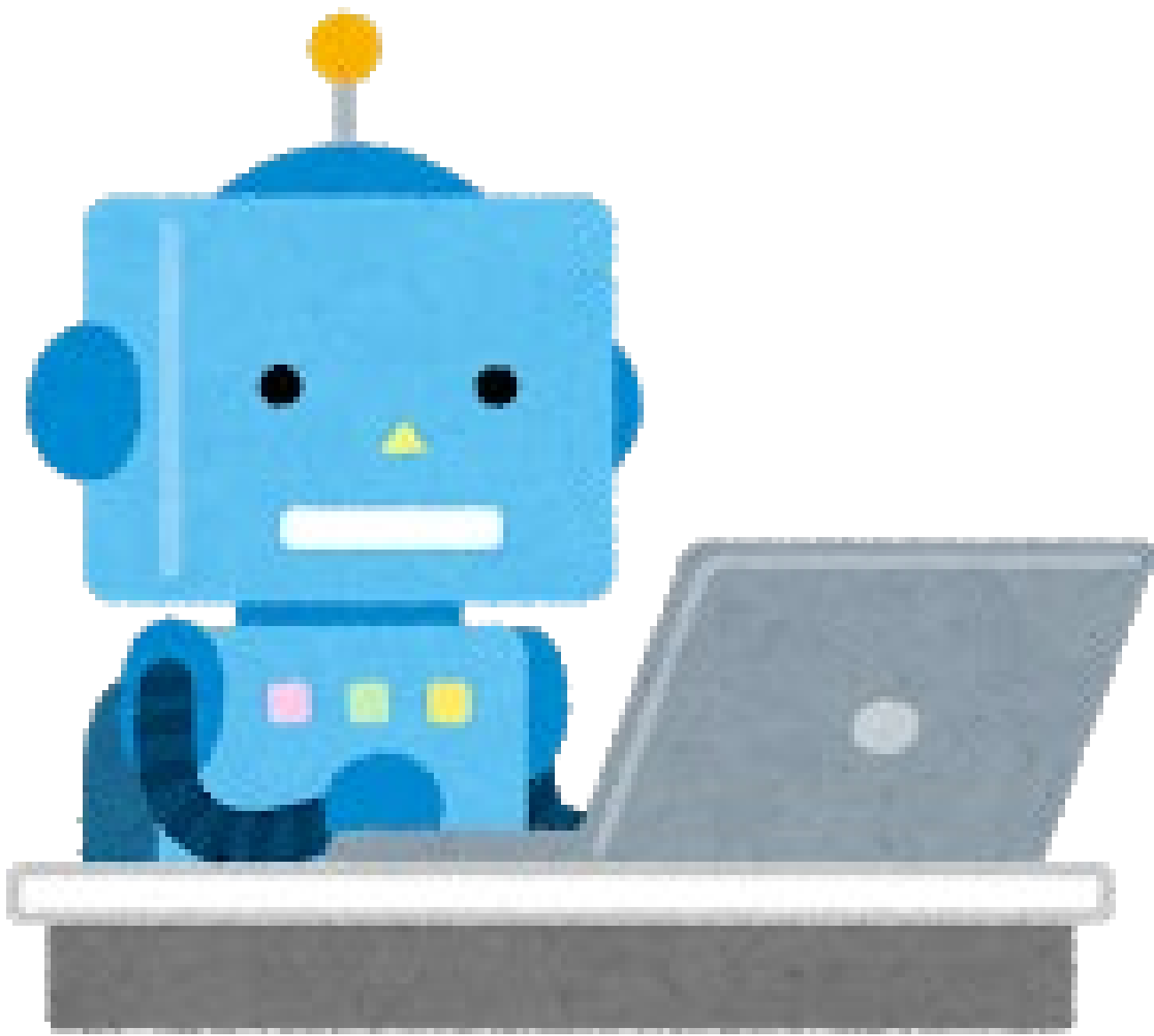
← 生きている人間の脳を研究のために取り出すことはできない。人間の脳そのものを水槽の中で生かして研究をすることもできない。



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、、、



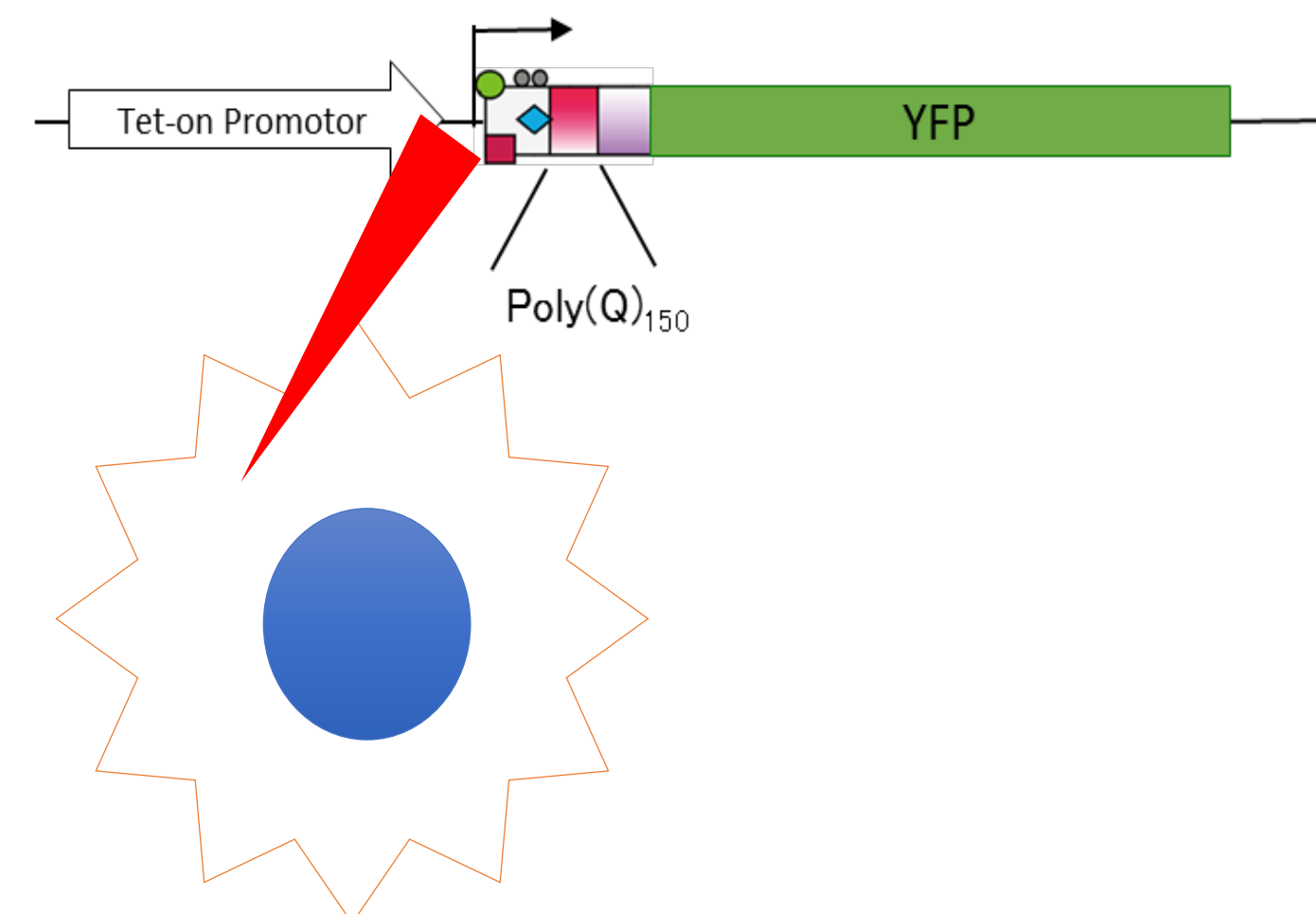
数理モデル



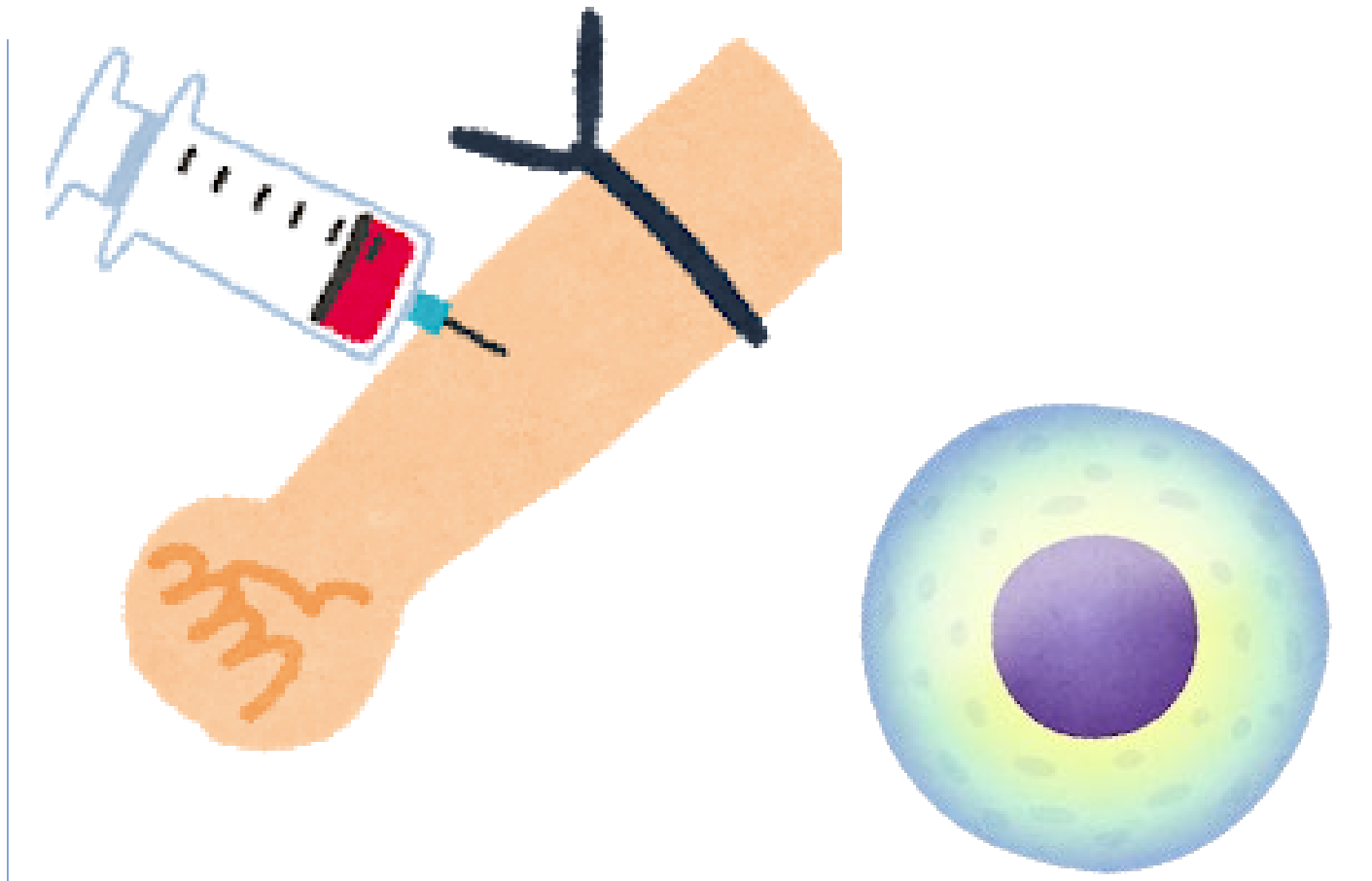
例：構造力学・流体力学を用いた血管系ネットワークモデルのシミュレーション、血流動態のシミュレーションモデル。

脳のネットワークのシミュレーションは現状では困難だが、今後の科学の発展やAIの利用次第ではどんどん重要になるかも。

細胞モデル

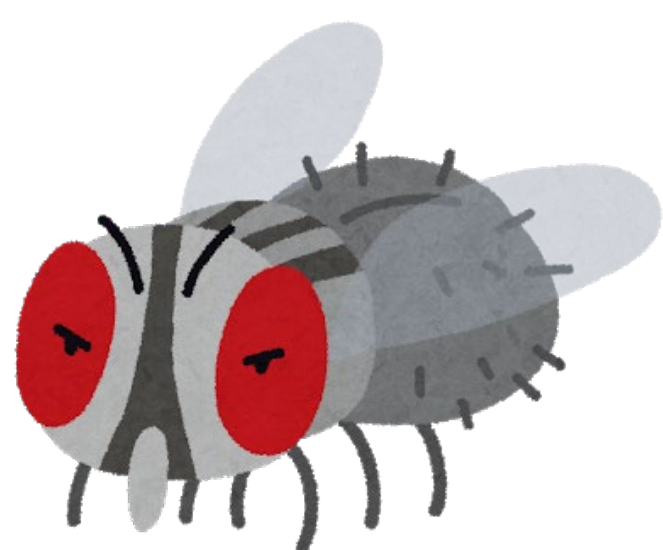


例：病気の原因になるたんぱく質が溜まると光る細胞を作って、色々な薬の候補をかけて変化を見る。
(レポーター細胞を用いたドラッグスクリーニング)



例：難病の患者さんの細胞からiPS細胞を作り、機能やたんぱく質の変化を調べたり、ドラッグスクリーニングなどに使用。

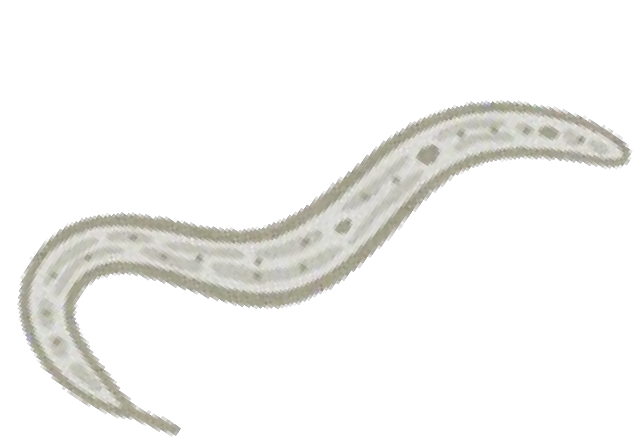
動物モデル



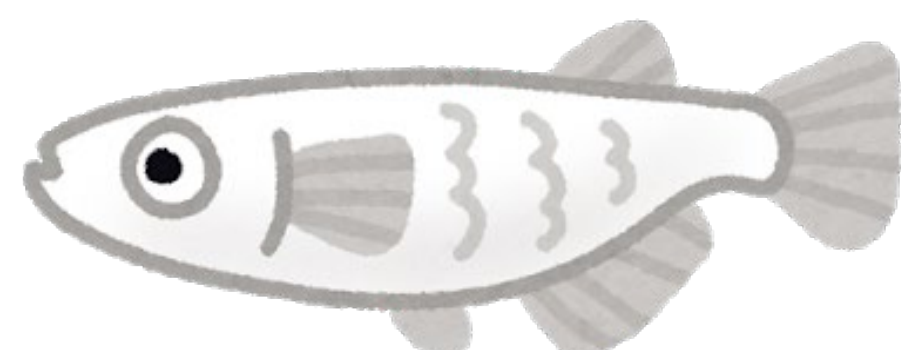
ハエ



マウス



線虫



メダカ

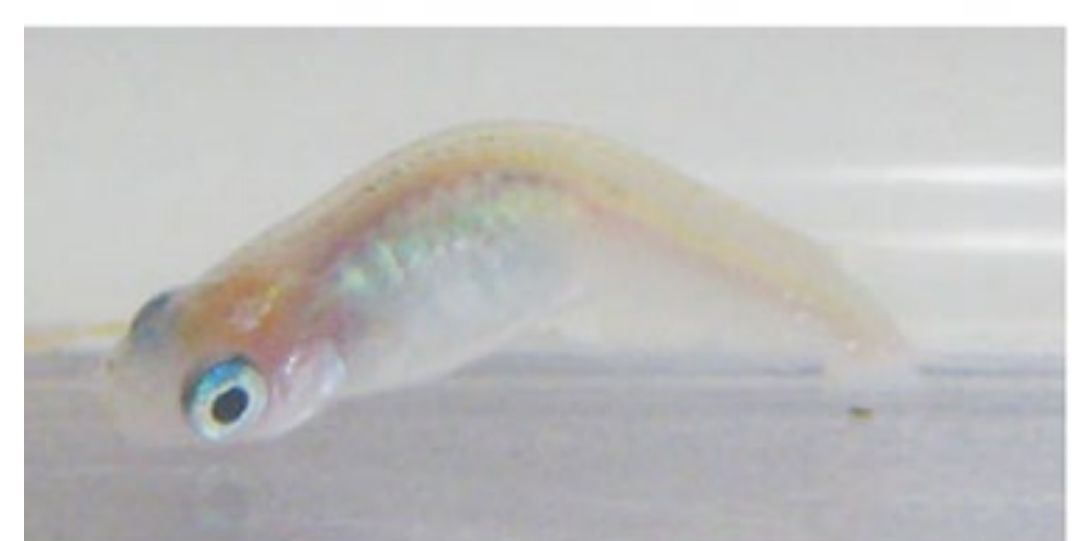


マーモセット
(サル)

健康なメダカ

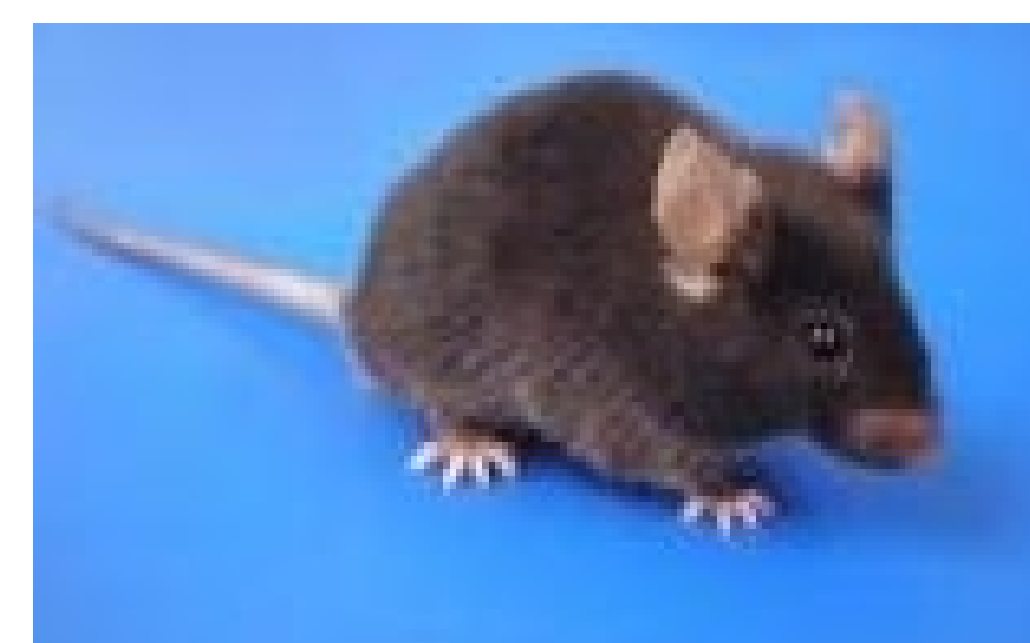


モデルメダカ



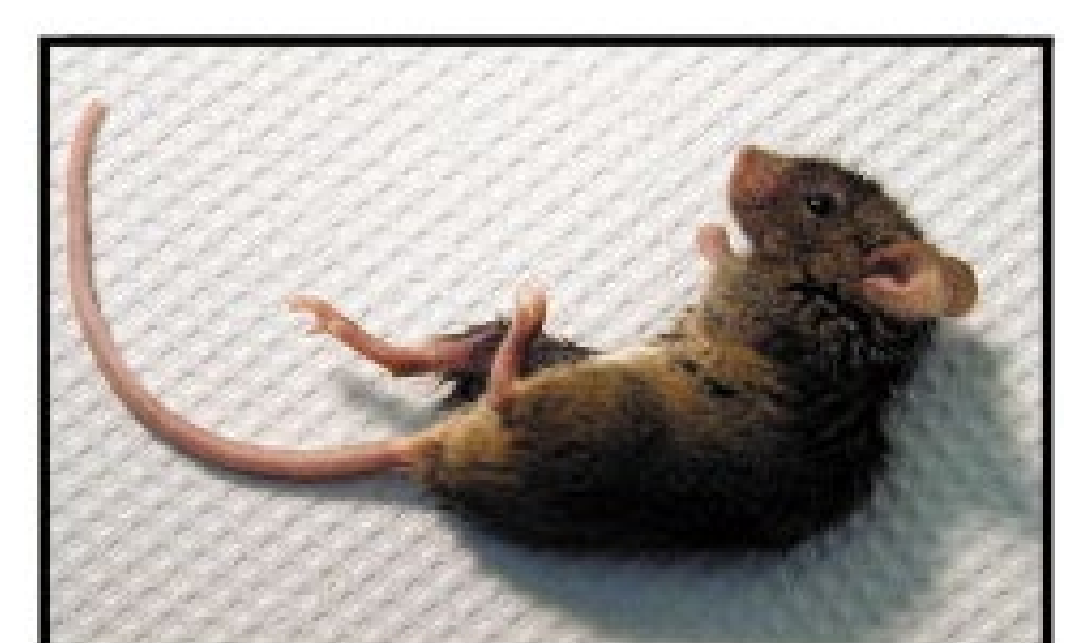
Uemura N and Takahashi R et al, PLOS genetics 2015

健康なマウス



Charles River HPより

モデルマウス



Giasson et al, Neuron 2002

動物モデルの具体例

パーキンソン病

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**」が少なくなることによって体の動きが悪くなると考えられていますが、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

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。

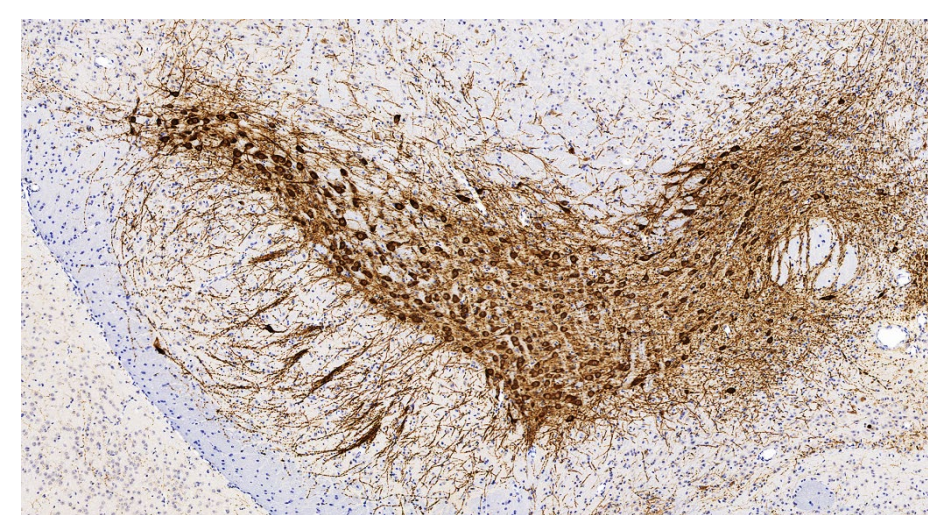


3. 脳に人間と同じ、たくさんの**アルファシヌクレイン**が溜まるマウスを作成。
(+特に悪いアルファシヌクレインができるように遺伝子改変)



結果

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。

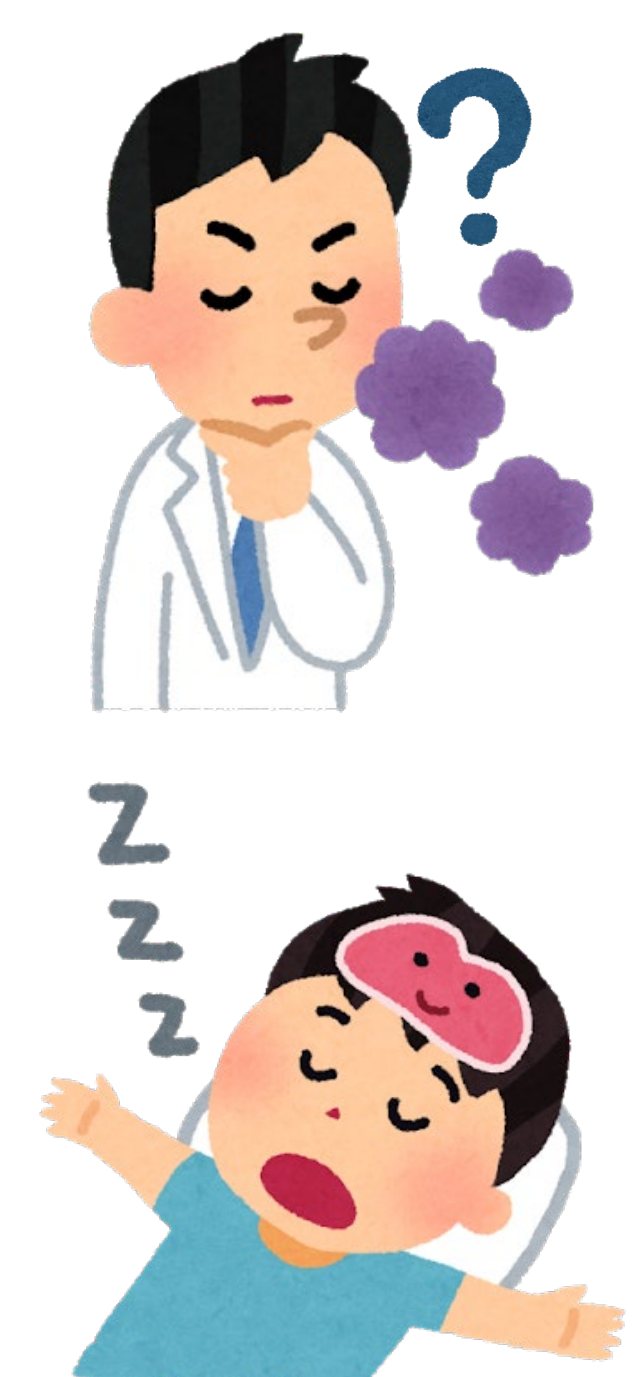
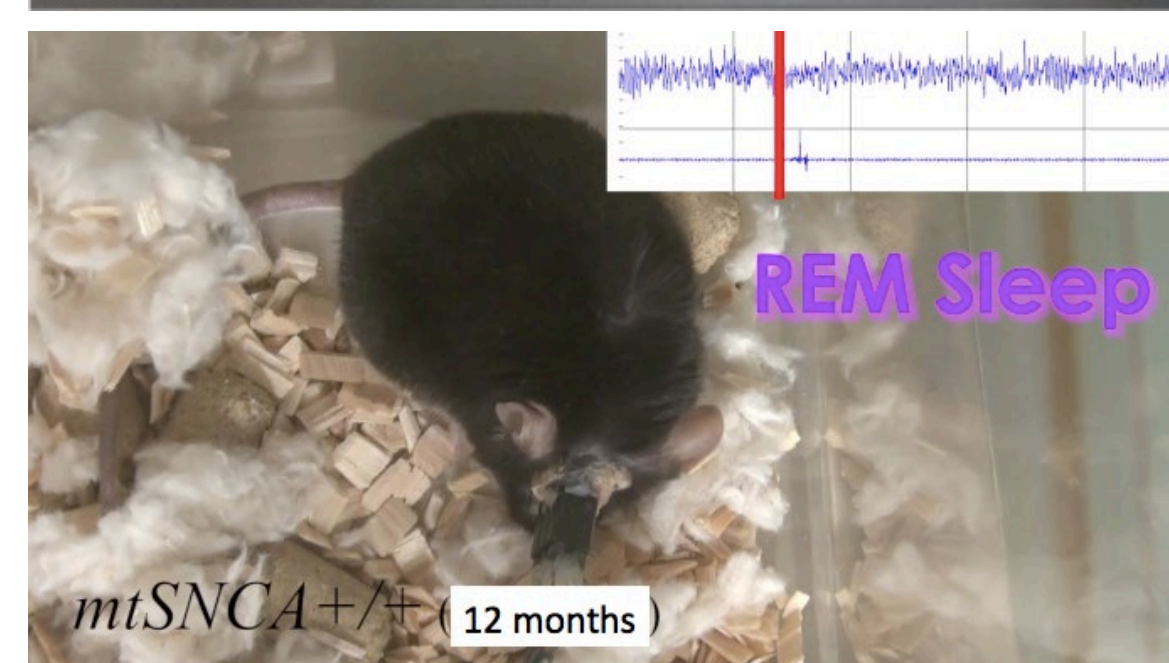
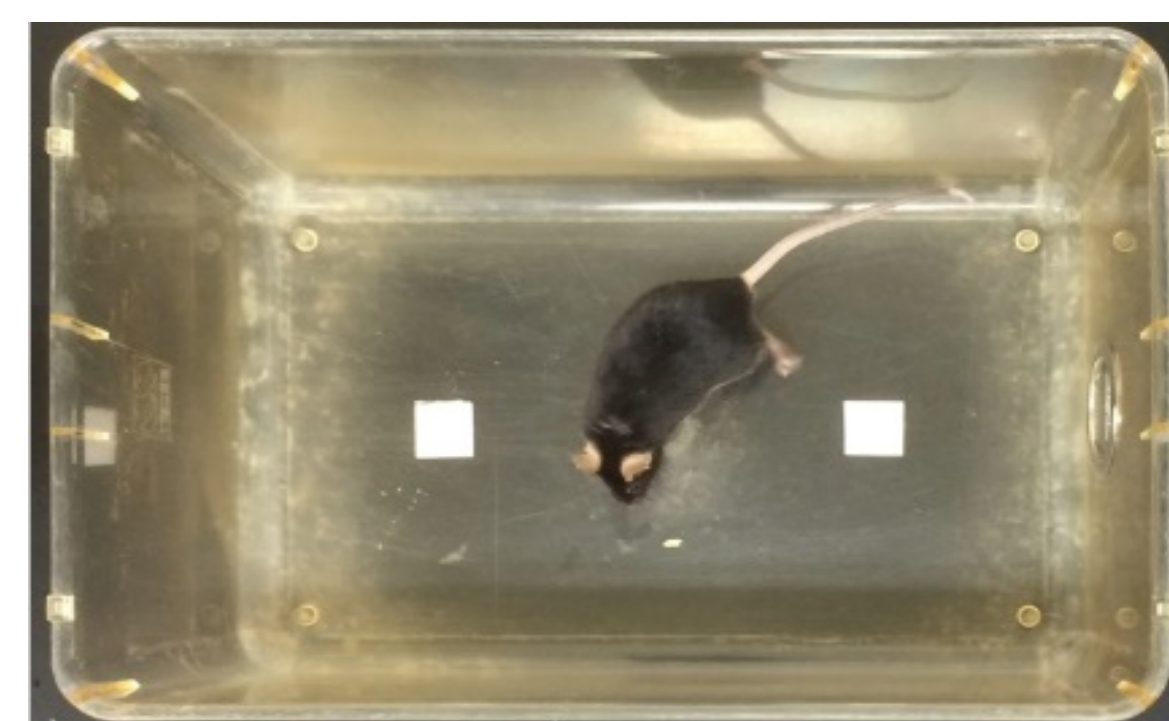


普通のマウス



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！



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？
- ・「X」という薬を投与したら
 - ー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 (15dm0207020, 15dm0207024 and 19dm0207070)

AMED (19ek0109310h0002), Grants-in-Aid for Scientific Research and CREST, JST (16gm0710011).

