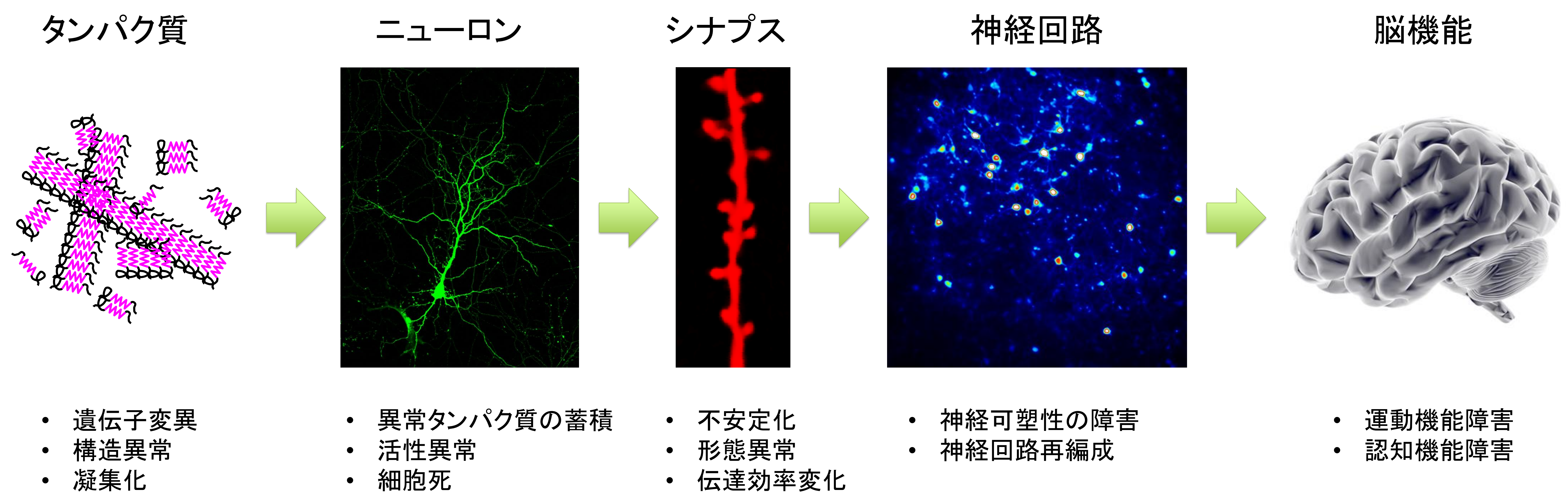


パーキンソン病をモデルする

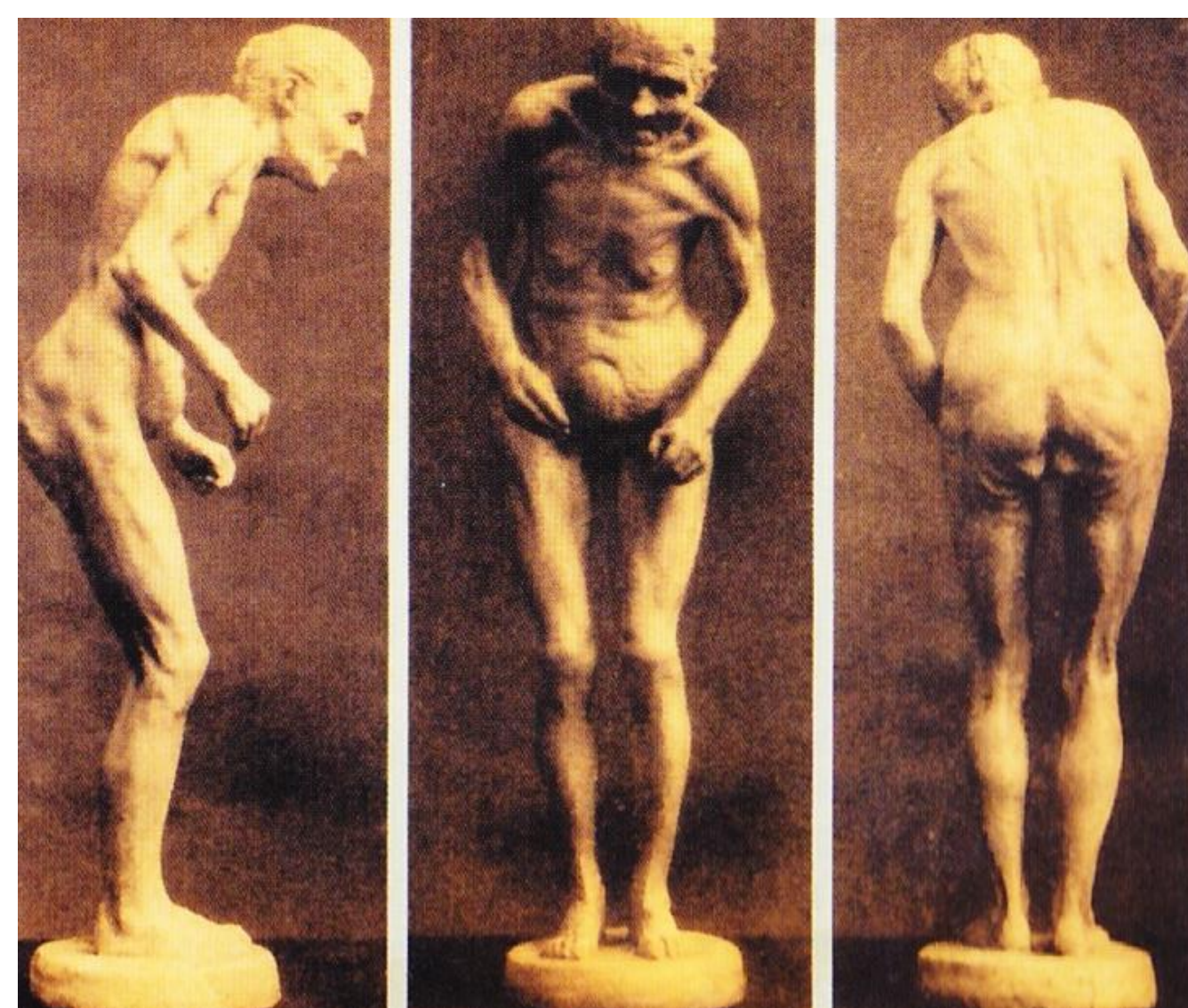
京都大学大学院医学研究科臨床神経学
上村紀仁, 畑中悠佑, 生野真嗣, 中西悦郎, 高橋良輔

脳神経回路の構造とその破綻



パーキンソン病

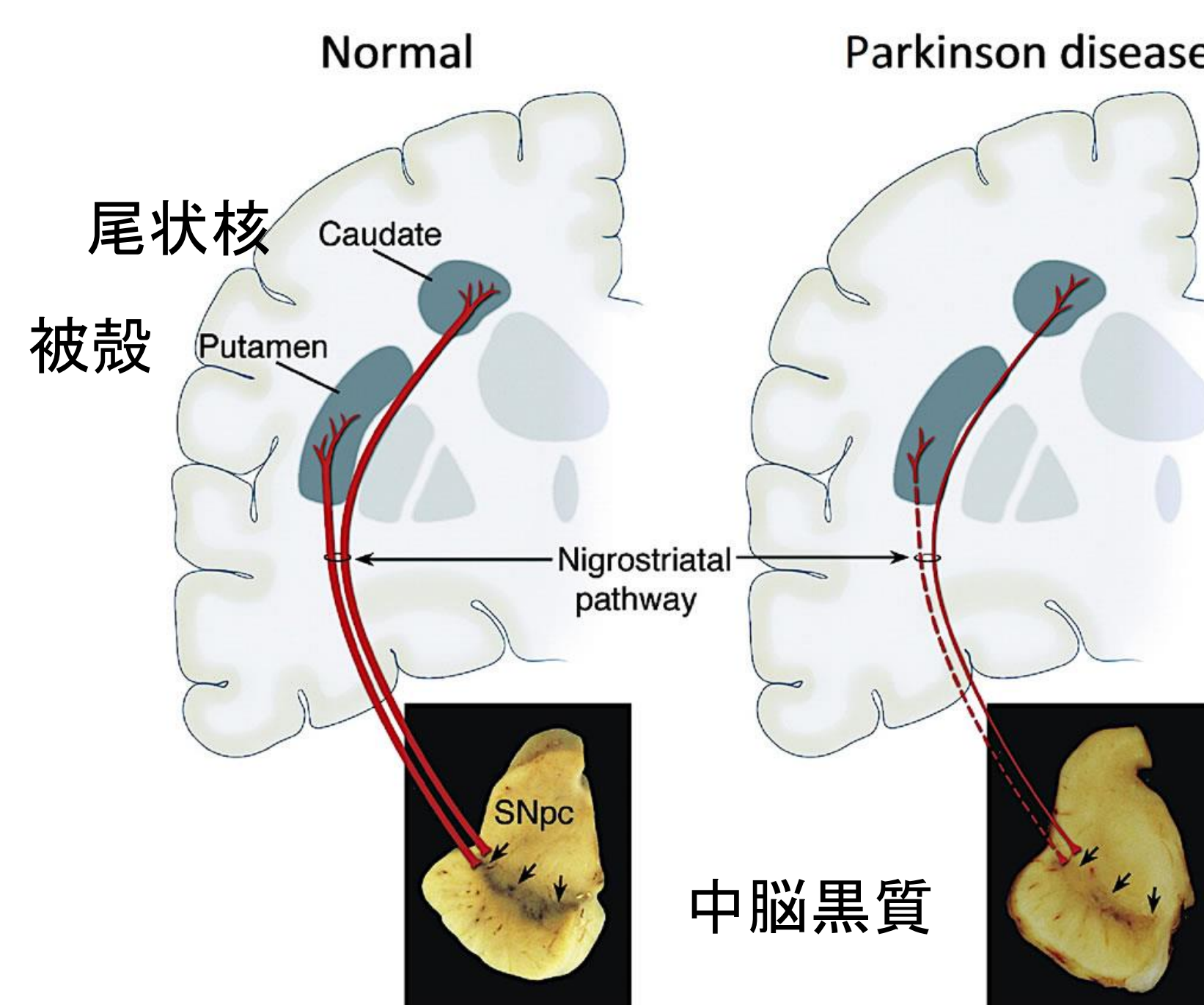
パーキンソン病の症状



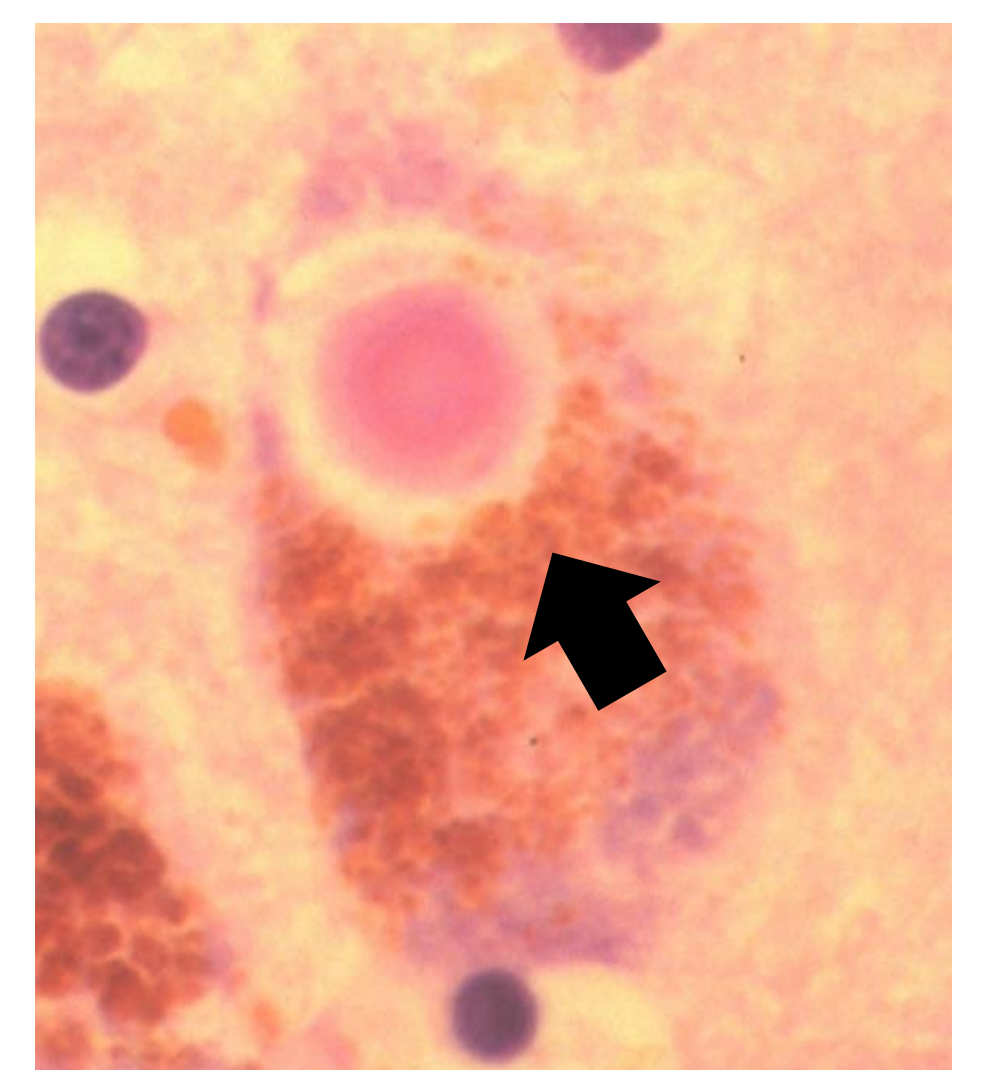
(豊倉康夫, ジェイムズ・パーキンソンの人と業績(診断と治療社))

- ・ 静止時振戦 (Resting tremor)
- ・ 筋固縮 (Rigidity)
- ・ 無動 (Bradykinesia)
- ・ 姿勢反射障害 (Postural reflex disorder)

異常なタンパク質が神経細胞死を引き起こし、脳機能を障害する



(Robert B. Raffa et al. *Scientific Research*. 2013, 改変)

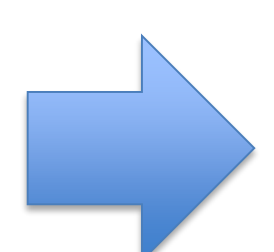


α -シヌクレインの蓄積

パーキンソン病のモデル動物を作って、病気を解明する

疾患モデル動物の必要性

1. 病態メカニズムの解明
 - ・ ヒトではできない侵襲的介入や遺伝子操作ができる
2. 早期・発症前バイオマーカーの探索
 - ・ 脳・髄液・血液などをいつでも採取できる
 - ・ 神経疾患の早期発見・早期治療が期待される
3. 薬剤の生体内での効果検証
 - ・ 動物で試すことができる
 - ・ 新規治療薬の有効性と安全性の確認



・パーキンソン病の進行を抑えたり、根本的な治療は未だに無い。
・病態をよく再現するモデルが無いことが、その克服を困難にしている。

パーキンソン病のマウス

遺伝因子(GBA)を用いたモデルマウス

α -シヌクレイン

α -シヌクレイン
BAC Tgマウス

Glucocerebro-
sidase(GBA)

GBA変異マウス

× = ?

“ α -シヌクレインとGBAの悪循環”

GBA変異
(=活性低下)

α シヌクレイン
蓄積

- ヘテロ変異は最も強力な孤発性PDのリスク因子(約5倍)
- 日本人PD患者では10人に1人がGBA変異を持つ
- ホモ変異でゴーシェ病発症

環境因子(酸化ストレス)を用いたモデルマウス

(Zecca L et al., *Nat. Rev. Neurosci.* 2004)

α -シヌクレイン
BAC Tgマウス

×

IRP2 Tgマウス
(鉄の蓄積)
酸化ストレス+

?

Substantia nigra

4-HNE

WT

NSE-
IRP2 Tg

(Asano T et al, *Neurosci Lett.* 2015)

α -シヌクレイン脳内伝播モデル

- ◆多数剖検例の解析から、パーキンソン病の進行と共に、レビー病理がパターンを持って広がる可能性が報告された(ブラーク仮説)。
- ◆最近の研究で、 α -シヌクレインを脳内に接種すると、神経回路に沿って伝播することが示されている(ブラーク仮説が分子病態的に説明できる可能性)。
- ◆一方で、 α -シヌクレインKOマウスでは、この伝播がみられない。

通常のマウス

α -syn

α -シヌクレイン
ノックアウトマウス

α -シヌクレインが脳内に伝播する

α -シヌクレインは伝播しない

ブラーク仮説

パーキンソン病では α -シヌクレイン病理が脳内に広がっていく

(Masuda-Suzukake et al. *Acta Neuropathol. Commun.* 2014, 改変)

内在性の α -シヌクレイン発現を抑えれば、
パーキンソン病の進行を抑制できる…?

生体内2光子励起イメージング

100um

- 生きたままのマウスの脳のシナプス、神経回路を観察できる
- 病気の進行時や、記憶・学習前後の回路の再配線を解析
- 頭蓋骨を削るだけなので、炎症反応を伴わず、疾患モデル動物の評価に最適
- 赤外線レーザーを用いるため、深部観察が可能

パーキンソン病のメダカ

Dorsal (A), ventral (B) and left lateral (C) views of a brain of the H14 strain of the medaka. For abbreviations, see the list. Scale bar = 0.5 mm.

Medaka Histological Atlas
http://rcshigen.lab.nig.ac.jp/mb_src/medakabook2/index.php

京都大学神経内科メダカライブラリ

そもそもなぜメダカなのか？

1. 短いライフサイクル
 - 寿命が約2年, 生後2-3ヶ月で産卵
 - ゆっくり進行する神経変性疾患の研究に向いている
2. 飼育が容易
 - 小学生でも飼える(費用も安い!)
3. 近交系(遺伝的に均一な系統)が確立
 - 個体差が少なく, 研究に適している
4. 全ゲノム解析が終了
 - 遺伝学的アプローチが可能

メダカもパーキンソン病になる！

パーキンソン病関連遺伝子に変異を起こしたメダカ

- 運動機能障害
- 神経細胞死
- α -シヌクレインの蓄積

➡ 内在性の α -シヌクレインを持っているので、
ヒトの病態を比較的忠実に反映することができる

野生型

GBA 欠失体

WT/WT

WT/Q178X

Q178X/Q178X

PINK1