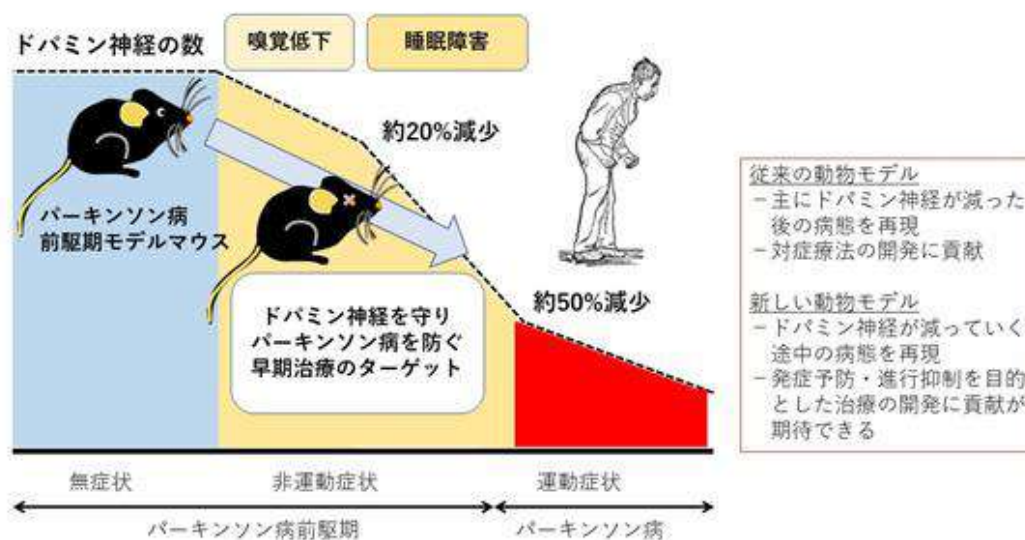


パーキンソン病前駆期の動物モデルを作製—発症予防や進行抑制に向けた治療法開発の貢献に期待—

パーキンソン病 (PD) はドパミン神経の変性をきたす進行性の難病の一つであり、本邦では15~20万人の患者が存在しています。PDの治療については、ドパミンを補充するなどの対症療法は存在しますが、発症を予防するあるいは進行を抑えることができる根本的な治療法はありません。PDは診断の時点でドパミン神経細胞が5割前後に減少しているため、これらの治療法の開発には発症前(前駆期)に病気を診断し治療を開始する必要性が唱えられているとともに、この前駆状態を忠実に再現した動物モデルの開発が待ち望まれています。

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 生野真嗣 特定助教、山門穂高 同特定准教授らのグループは、筑波大学、順天堂大学、京都府立医科大学と共同で、このPD前駆期のモデル動物の作製に成功しました。PDの原因であり異常に蓄積しているタンパク質(α シヌクレイン1))を、その本来の発現部位で増加させた遺伝子改変マウス2)を作製したところ、嗅覚の低下や睡眠異常(レム睡眠行動障害3))などのPDの前駆症状に引き続き、ドパミン神経細胞の減少を認めました。本マウスは、PDの発症予防や進行抑制を目的とした治療薬の開発のための動物モデルとして有用であり、また創薬におけるPD発症前あるいは超早期PDに対する治療の標的と分子の発見にも貢献が期待されます。



図：パーキンソン病の発症前駆期を再現するマウスモデルの作製

研究手法・成果

本研究グループが注目したのは α シヌクレイン (α S) というタンパク質です。 α S は PD の病理学的な特徴であるレヴィ (Lewy) 小体というタンパク質の凝集体を構成する最も重要な成分です。また α S 遺伝子の変異や重複により生じる家族性 PD (6) は、PD の多くを占める孤発性 PD (7) と症状や病理学的な所見が非常に類似していることが知られています。さらに、 α S の発現量が増加するような遺伝子の型をもつ人は PD を発症しやすいということも分かっています。これらのことから、 α S の増加は PD の発症に極めて重要な役割を果たすと考えられています。

本研究では、筑波大学、順天堂大学、京都府立医科大学と共同で α シヌクレイン (α S) をその本来の発現部位に 1.5 倍程度過剰に発現するトランスジェニックマウス (8) を作製・解析しました。これにより、上述の α S 遺伝子の変異や重複により生じる、現時点では孤発性 PD に最も近い家族性 PD を模したモデルマウスの作製が可能となりました。このマウスは動きが遅くなるなどの明瞭なパーキンソン症状は呈しませんが、嗅覚異常や RBD 様症状などの PD の前駆症状を認め、これらの前駆症状に関連していると思われる脳幹や嗅球 (9) に α S の異常な蓄積を認めました。さらに高齢マウスでは軽度のドパミン神経の変性を呈することから、PD の前駆状態を忠実に再現したモデルと考えられます。

波及効果、今後の予定

PD の疾患修飾療法の開発において、モデル動物では一定の効果があるものの実際の臨床試験ではほとんど効果がないということが問題になっています。これらの原因の一つに PD の病態を忠実に反映した動物モデルが使用されていないという指摘があり、また、より早期の PD 患者を対象にすべきという意見も根強くあります。今回作製したマウスはこの観点からも、疾患修飾療法のための PD 発症前あるいは発症超早期 PD の優れたモデル動物であるといえます。さらに、このマウスを詳しく解析することによって、発症前の状態、特に分子や神経回路のレベルで異常を検出して新たな治療の標的を見出すことも期待できます。

本成果は、2019 年 12 月 9 日に英国の国際学術誌「Brain」にオンライン掲載された。

発表論文

■論文名： α -synuclein BAC transgenic mice exhibited RBD-like behavior and hyposmia: A prodromal Parkinson's disease model.

雑誌：Brain

DOI：10.1093/brain/awz380

日文新闻发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20191210.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理