

	シリーズ名	神経軸索輸送異常を伴う神経変性疾患の病態の理解に基づく新規治療法の開発
	所属・役職・氏名	細胞機能制御学・講師・金 明月 (JIN, Mingyue)

<要旨>

進行性神経変性疾患の従来の研究は、そのほとんどが脳内に異常に蓄積している特殊なタンパク質の凝集体の除去に集中して行なわれてきたが、臨床試験での有効性が確認できなかった。現時点では、その治療法も対症的なもので病勢を抑える治療法は未だに確立されておらず、急速な高齢化社会の到来とともに社会的課題となっている。我々は、神経軸索輸送の異常が神経変性疾患の発症より先行することに着目し、神経軸索輸送の異常を伴う神経変性疾患のモデルマウスを作成した。神経変性疾患モデルマウスを用いて薬物による神経細胞内物質輸送の促進効果を解析することで、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の確立が期待できる。

<研究シリーズ説明>

中枢神経系の細胞どうしは、互いにシナプスを形成することで高度な神経機能を発揮する。そのため、神経細胞は細胞体から末梢までの長大な神経突起を持っており、機能維持のためには他の細胞に比較してより多くモータータンパク質による細胞内物質輸送に依存する。従って、神経細胞内物質輸送の破綻は、脳の働きを低下させたり、神経変性を引き起こしたりすることが示唆されている。これまでの研究から、パーキンソン病は中脳の黒質・青斑核の神経細胞にリン酸化された α Syn が異常に凝集・蓄積し、ドーパミン神経の変性・脱落を引き起こすことで発症することが分かった。一方、アルツハイマー病は細胞外に β アミロイドの凝集体が異常に蓄積し、細胞内にはリン酸化 Tau 分子を含む繊維性のタンパク質の凝集が発症の引き金となり神経変性を引き起こす。このように、神経変性疾患の発症の原因は多様であるが、最終的には神経機能の低下・喪失につながり、病態生理の解明と有効な治療戦略の確立が喫緊の課題である。これまで原因遺伝子もいくつか同定されており、治療開発も積極的に行なわれる中で最も期待されていたのが β アミロイドの特異的な抗体によるアルツハイマー病の治療であったが、残念ながら第3相治験で効果が確認されなかった。そこで我々の研究グループでは、脳内に異常に蓄積する不溶性 α -Synuclein、 β アミロイドや Tau などの凝集体は神経軸索の輸送異常と密接に関連していると考え、神経軸索輸送に重要な役割を果たしている微小管結合タンパク質 α -Synuclein、 γ -Synuclein と Tau を同時にノックアウトさせた神経変性疾患のモデルマウスを作成することに成功した。我々の神経変性疾患モデルマウスを用いて、薬物による神経細胞内物質輸送の促進効果を細胞レベルと個体レベルで解析し、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の確立が期待できる。

<アピールポイント>

我々は、脳内に異常に蓄積する不溶性 α -Synuclein、 β アミロイドや Tau などの凝集体は神経軸索輸送異常と密接に関連していると考え、神経軸索輸送に重要な役割を果たしている微小管結合タンパク質 α -Synuclein、 γ -Synuclein と Tau を同時にノックアウトさせた神経変性疾患のモデルマウスを作成した。さらに、我々の研究グループでは、細胞内物質輸送を細胞レベルで解析するノウハウも所持している。

<利用・用途・応用分野>

神経変性疾患モデルマウスを用いて、薬物による神経細胞内物質輸送への促進効果を評価、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の模索と確立に適用する。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. **Jin M.** et al., Alpha-synuclein facilitates to form short unconventional microtubules that have a unique function in the axonal transport. *Scientific Reports* 7(1): 16386 (2017).
2. **Jin M.** et al., Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. *Nat Commu* 5: 5295 (2014).
3. Yamada M., **Jin M.**, et al., Rab6a releases LIS1 from a dynein idling complex and activates dynein for retrograde movement. *Nat Commu* 4: 2033 (2013).

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/biochem2/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

神経軸索輸送、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、アルファシヌクレイン