

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—

概要

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、発症を予防したり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した。

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 (田口智之 同博士課程学生、上村麻衣子 同特定研究員、高橋良輔 同教授ら) 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分子の発見にも貢献が期待されます。

本研究成果は、2019 年 12 月 10 日に国際学術誌「Brain」にオンライン掲載されました。

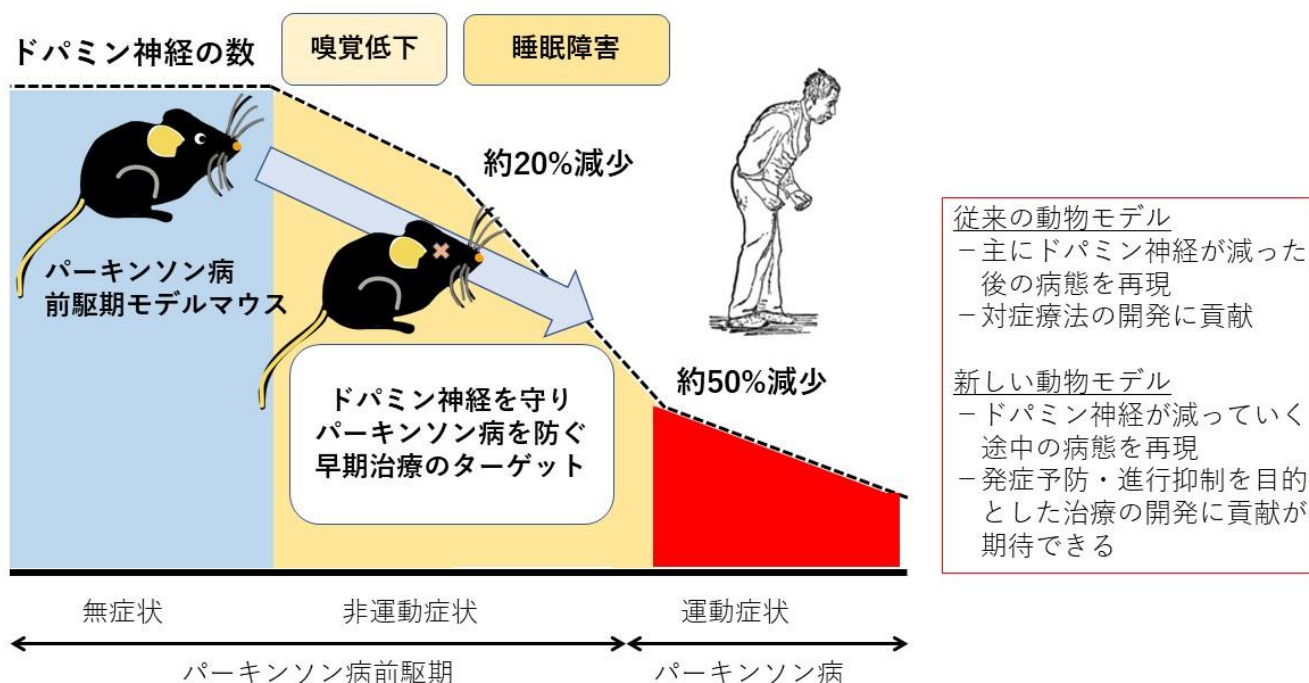


図 パーキンソン病の発症前駆期を再現するマウスモデルの作製

1. 背景

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神経難病の一つで本邦では 15~20 万人の患者が存在していますが、その患者数は増加の一途を辿っています。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、発症を予防したり進行を抑えることができる根本的な治療法 (いわゆる疾患修飾療法⁴⁾) は未だありません。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)、あるいは遅くとも発症早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ます。そのためには、発症前駆期あるいは発症早期の PD 患者を見つけ出すことができる診断技術あるいはバイオマーカーの開発とともに、この時期の PD 患者の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した。

現在注目を集めているのが、PD の発症前駆症状としてのレム睡眠行動障害 (RBD) や嗅覚低下であり、特に RBD 患者は、その約 80% が 10 年後には PD やレヴィ小体型認知症⁵⁾ を発症することが分かっており、非常に重要と考えられています。

2. 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 PD⁶⁾ は、PD の多くを占める孤発性 PD⁷⁾ 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。

3. 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。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は筑波大学、順天堂大学、京都府立医科大学との共同研究です。また、AMED (革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト) からの支援による予算を主たる研究資金としています。

<用語解説>

1. α シヌクレイン：パーキンソン病（PD）の神経細胞に蓄積しているタンパク質であり、その凝集体はレヴィ小体を形成し、神経細胞毒性を持つとされる。
2. 遺伝子改変マウス：遺伝子工学の技術により人工的に外来性の遺伝子を導入したり、内在性の遺伝子に何らかの変異を導入したマウスの総称。
3. レム睡眠行動障害：レム睡眠期に夢の内容にあわせて体が動いてしまう睡眠異常の一種。レム睡眠期には夢を見るが、筋活動は強力に抑制されているため、夢の内容が行動になって現れること（夢の行動化）は通常はない。
4. 疾患修飾療法：疾患の経過を変えることができる、狭義には疾患の進行を抑制することができる治療を指す。これに対して、症状を緩和するだけで疾患の進行を抑制する効果がないものを対症療法と呼ぶ。
5. レヴィ小体型認知症：脳内に α シヌクレインがびまん性に凝集・蓄積し（レヴィ小体の形成）、認知症をきたす疾患。
6. 家族性 PD：遺伝子の変異により家族性に発症する PD。PD 全体の約10%を占めるとされ、これまで20以上の疾患関連遺伝子が報告されている。 α シヌクレイン遺伝子はそのうちの一つである。
7. 孤発性 PD：明確な原因が同定できない PD の総称。PD の多くは（全体のおよそ90%）孤発性である。
8. トランスジェニックマウス：遺伝子改変マウスの中で、外来性の遺伝子を導入したマウスを特にトランスジェニックマウスと呼ぶ。
9. 脳幹や嗅球：多くの脳神経核が存在する脳幹あるいは嗅覚を司る嗅球は、PD において最も初期にレヴィ小体が出現する部位であり、さまざまな PD 前駆症状の疾患関連部位として注目を集めている。

<研究者のコメント>

2019年10月末にアルツハイマー病におけるアミロイド除去療法が進行予防に有効か？とのニュースが報道されました。難攻不落と思われた神経変性疾患においても抗体療法、遺伝子治療などのさまざまな治療法が開発されてきており、早期診断・早期治療の重要性が一段と増しています。本マウスモデルがパーキンソン病の早期治療の開発に大きく貢献できることを期待しています。



山門穂高特定准教授

生野真嗣特定助教

<論文タイトルと著者>

タイトル： α -synuclein BAC transgenic mice exhibited RBD-like behavior and hyposmia: A prodromal Parkinson's disease model. (α シヌクレインの BAC トランスジェニックマウスはレム睡眠行動障害様の症状と嗅覚低下を呈し、パーキンソン病の前駆期モデルとなる)

著者：Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, Parajuli LK, Taguchi K, Ueda J, Sawamura M, Okuda S, Nakanishi E, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Ayaki T, Matsuzawa S, Tanaka M, El-Agnaf O, Koike M, Yanagisawa M, Uemura MT, Yamakado H, Takahashi R.

掲載誌：Brain、 DOI：10.1093/brain/awz380

<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awz380>