

ダウン症の出生前治療を可能にする新規化合物

—ダウン症 iPS 神経幹細胞の増殖を促進—

・概要

医学研究科 小林亜希子 助教、萩原正敏 教授らの研究グループは、ダウン症（21 トリソミー）で神経細胞数の増加を抑えている遺伝子を特定し、その機能を妨げることで神経細胞を正常に増やすことができる化合物アルジャーノンを発見しました。また、ダウン症のモデルマウスがまだ胎仔の時期に母マウスを通してアルジャーノンを投与したところ、大脳皮質の異常や学習行動の低下といった症状が改善しました。論文は 2017 年 9 月 5 日以降に米国科学アカデミー紀要（PNAS）に掲載される予定です。

1. 背景

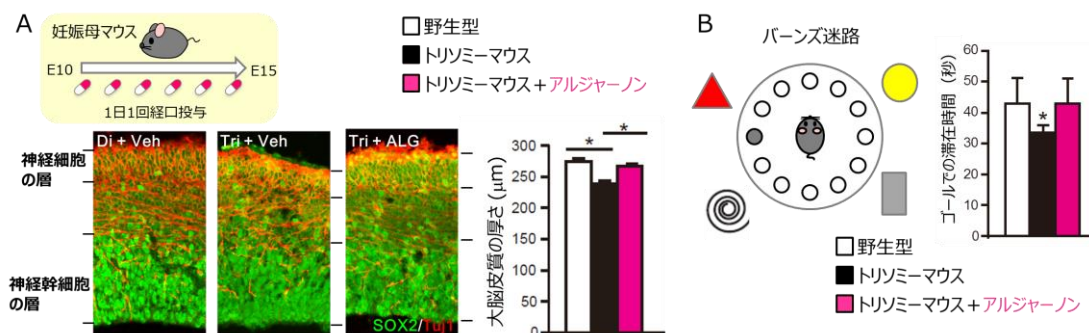
ダウン症は約千人に一人の確率で発生し、最も多い染色体異常とされています。知的障害や先天性心疾患など様々な合併症を伴います。ダウン症は体細胞の 21 番染色体が 1 本多く計 3 本あることで、過剰な遺伝子の働きにより引き起こされます。

DYRK1A (Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A)は 21 番染色体上に存在する遺伝子のひとつで、ダウン症の人で過剰に発現していることが判っています。また、ダウン症モデルマウスやダウン症 iPS 細胞では神経幹細胞があまり増えず、神経幹細胞により供給される神経細胞数の低下が脳構造の発達不全の原因の一つと考えられます。

現在はダウン症の出生前診断も可能となっていますが、根本的な治療法はまだないのが現状です。

2. 研究成果

研究グループは、ダウン症で低下している神経幹細胞の増殖を促進する化合物を探索し、候補化合物アルジャーノン (ALGERNON; altered generation of neuron) を取得しました。アルジャーノンは DYRK1A の働きを抑制する活性をもち、ダウン症 iPS 細胞に加えると神経幹細胞が正常に増えるようになりました。またアルジャーノンをマウスに投与すると、神経幹細胞の増殖を促すことが確認されました。妊娠マウスにアルジャーノンを投与したところ、ダウン症マウス仔の大脳皮質の形成異常（下図 A）および低下した学習行動（下図 B）が改善されました。このことは、胎児期にアルジャーノンを投薬して神経幹細胞の増殖を促すことにより、神経幹細胞の増殖低下により引き起こされる脳構造の異常を改善できる可能性を提示しています。



3. 波及効果

21 番染色体上のどの遺伝子がダウン症の症状に寄与する過剰な遺伝子かが特定できれば、遺伝子産物のみをブロックする薬剤開発が可能となると考えられます。本研究では、21 番染色体上の遺伝子の一つである DYRK1A を阻害することで、ダウン症で低下している神経幹細胞の増殖が促進されることを明らかにしました。また化合物アルジャーノンを見出すことで、脳発達期に DYRK1A 活性を制御しダウン症の脳構造の形成異常が改善される可能性を示しました。

今回発見した化合物アルジャーノンは神経幹細胞の増殖を促進します。神経幹細胞は発生期だけでなく成体（大人）にも存在することから、今後は神経新生が関与していることが示唆されている学習・認知分野（アルツハイマー病など）やうつ症状、神経細胞が脱落する神経変性疾患（パーキンソン病、ハンチントン病など）、脊椎損傷など、他の疾患への適用が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は JSPS 科学研究費、厚生労働省厚生労働科学研究費、日本医療研究開発機構（AMED）、持田記念医学薬学振興財団の支援のもとに行われました。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice

著者: Akiko Nakano-Kobayashi, Tomonari Awaya, Isao Kii, Yuto Sumida, Yukiko Okuno,

Suguru Yoshida, Tomoe Sumida, Haruhisa Inoue, Takamitsu Hosoya, Masatoshi Hagiwara

掲載誌: *Proceedings of the National Academy of sciences*

