

神経難病である多系統萎縮症の細胞内封入体形成メカニズムを一部解明

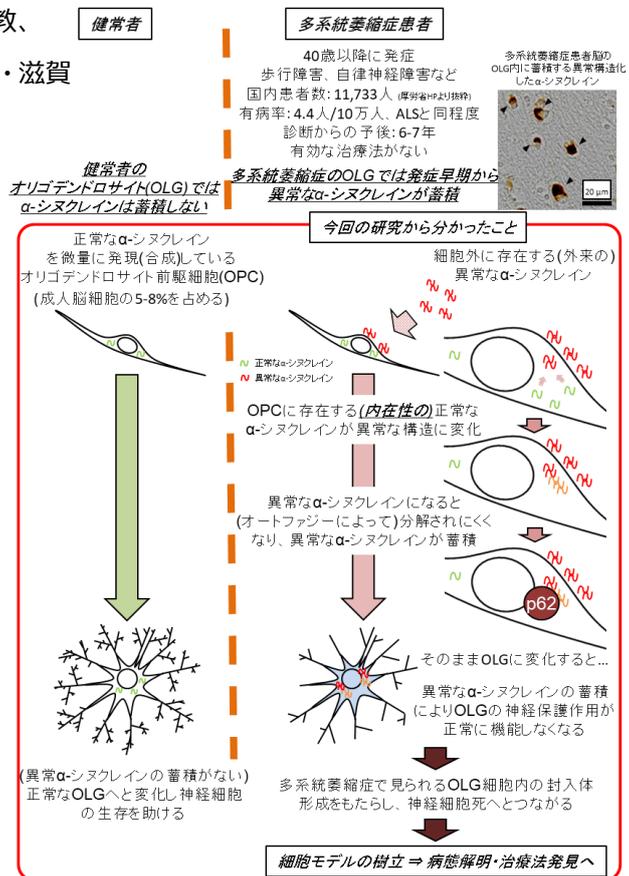
—病態解明と治療法開発に向けた細胞モデルの樹立—

概要

梶誠児 医学研究科博士課程学生、眞木崇州 医学部附属病院助教、高橋良輔 医学研究科教授らの研究グループは株式会社カン研究所・滋賀医科大学・東京都医学総合研究所・Johns Hopkins 大学との共同で、神経難病である多系統萎縮症¹の原因物質と考えられるα-シヌクレインが脳オリゴデンドロサイト(以下 OLG)細胞²に蓄積するメカニズムとして、オリゴデンドロサイト前駆細胞(以下 OPC)³という細胞が関与している可能性を示唆する成果を発表しました。さらに実験を通じて多系統萎縮症に見られる異常な OLG 細胞と似た細胞を作り出すことが出来たことから、細胞単位での疾患モデルとして病態解明や治療薬発見につながる可能性があると考えられます。論文は1月12日(日本時間)に Cell Press 社の学術誌 *Stem Cell Reports* にオンラインで掲載されました。

1. 背景

多系統萎縮症は歩行障害や自律神経障害から発症し、診断からの予後が6-7年とされる神経難病で有効な治療法はありません。発症原因は不明ですが、脳で神経細胞を助ける働きをもつ OLG 細胞に異常構造化したα-シヌクレイン⁴というたんぱく質が溜まることが知られています。もともと神経細胞に多く存在するはずの正常なα-シヌクレインがどのように OLG 細胞に蓄積するのかが明らかになっていません。



¹ 小脳や自律神経の異常やパーキンソン病と似た症状を来す神経疾患。40-60歳に発症し歩行障害から寝たきりになることが多く、診断後の生命予後は6-7年程度。患者数はパーキンソン病の20~30分の1で有効な治療法がない。α-シヌクレインが脳のオリゴデンドロサイトに蓄積することが発症に深く関わっていると考えられている。

² 脳の細胞には大きく分けて神経細胞と神経細胞の機能を助けるグリア細胞がある。オリゴデンドロサイトはグリア細胞の一種。神経細胞軸索を取り巻く髄鞘を形成し神経活動を助ける。

³ これまで注目されてこなかったグリア細胞の一種で、成人の脳にも5-8%程度の割合で存在する。多系統萎縮症患者脳ではα-シヌクレインはオリゴデンドロサイト前駆細胞にも蓄積する可能性が指摘されている。

⁴ 神経細胞での機能は不明。古くからオリゴデンドロサイトにはほとんど存在しないと考えられていた。多系統萎縮症は例外事例として注目されている。

2. 研究手法・成果

初代培養細胞⁵による実験から異常な α -シヌクレインの蓄積にはOLG細胞の前段階であるOPCが持つ α -シヌクレインが関与している可能性があることを示しました。具体的には人工的に精製した異常な構造を持つ α -シヌクレインを初代培養細胞であるOPCに投与すると細胞内に異常な α -シヌクレインが蓄積することが分かりました。さらにこの蓄積の背景にはOPCそのものが産生する α -シヌクレインが関与していることが判明しました。同様な処置をOLG細胞に行っても α -シヌクレインの細胞内蓄積は見られませんでした。一方で異常な α -シヌクレインが蓄積したOPCがOLG細胞に変化すると α -シヌクレインの蓄積がOLG細胞内にも観察されるようになり、多系統萎縮症患者さんの脳で見られる現象と同様な現象を再現することが出来ました。

3. 波及効果、今後の予定

これらの細胞実験から得た病的なOLG細胞に様々な候補薬剤を投与し、その効果を検証することによってこれまで全く治療薬の無かった多系統萎縮症の治療薬発見に結び付くと考えています。今後は候補薬剤の検証を行っていく一方で、多系統萎縮症の細胞病態を再現する上でより再現性の高い細胞モデルを樹立することも目指していく予定です。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- 日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 (A)
- 日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
- 文部科学省・科学研究費補助金 【新学術領域研究】脳内環境
- 文部科学省・科学研究費補助金 【新学術領域研究】脳タンパク質老化と認知症制御

<論文タイトルと著者>

タイトル : Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy

著者 : 梶 誠兒、眞木 崇州、木下 久徳、上村 紀仁、綾木 孝、河本 恭裕、古田 貴寛、漆谷 真、長谷川 成人、木下 裕介、尾野 雄一、Xiaobo Mao、Tran H. Quach、岩井 一宏、Valina L. Dawson、Ted M. Dawson、高橋 良輔

掲載誌 : *Stem Cell Reports*

⁵ 動物の脳から直接細胞を採取・培養することで得られる細胞。今回の実験ではラットを用いた。実験用に加工された細胞（株化細胞、Cell line）とは違い生体に実際に存在する細胞であるため、より生体の中で起きることを具体的かつ詳細に評価することが出来る。