

令和 元年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2018

課題番号：18H06088

研究課題名（和文）初代培養細胞モデルによる多系統萎縮症治療薬の開発

研究課題名（英文）In Vitro Drug Screening for Multiple System Atrophy

研究代表者

梶 誠児 (Kaji, Seiji)

京都大学・医学研究科・特定研究員

研究者番号：90830141

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究を通じて申請者らは多系統萎縮症（MSA）の治療候補薬発見を目的として、申請者らが以前に論文発表したMSAの細胞モデルの網羅的な遺伝子解析を行い、その結果から導き出されたMSA治療候補薬のモデル細胞機能改善効果の検証を行った。さらにMSA動物モデルへの投与開始に着手することが出来た。

これに加えてMSAにおいて異常に蓄積する α -シヌクレイン蛋白がオリゴデンドロサイトの再生や機能維持にとってどのようなインパクトを与えるかを生体・細胞環境下の両方の観点から検証することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症（MSA）は発症原因が不明で治療法の発見されていない神経難病であり、発症からの予後は6-10年とされる。本研究により申請者らは少なくとも細胞実験レベルで病態改善を期待できるMSA治療候補薬を見出すことが出来た。現在はMSA動物モデルに対して治療候補薬の有効性を検証中である。

またMSAにおける神経細胞変性が生じるメカニズムについてオリゴデンドロサイトの分化・成熟障害という観点から重要な知見を得ることが出来た。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have conducted RNA-seq analysis of primary oligodendrocytes which contain α -synuclein-immunoreactive inclusions modeling the cellular pathology of Multiple System Atrophy. Based on the results from the RNA-seq analysis, we focused on a drug and confirmed the therapeutic potential against our cellular MSA model. Currently, we have proceeded to in vivo evaluation using a MSA mouse model to reveal the disease-modifying effect of the candidate drug.

In addition, we have assessed the impact of pathological α -synuclein against differentiating/myelinating immature oligodendrocytes through in vivo/in vitro investigation.

研究分野：パーキンソン病関連疾患

キーワード：多系統萎縮症 α -シヌクレイン オリゴデンドロサイト オリゴデンドロサイト前駆細胞

MSA pre-OLG

-syn 7g[^] 700GV3I7V/c90 Caspase-9 @
 AGV3 WS Caspase-9 c Caspase-3 bq[^] 000
 0M@ MSA b GCI vAG00A (Kawamoto et al.
 Neurosci Lett. 2016)
 GA)3 MSA 8Z A0 -syn be(1pb pre-OLG PK
 00~ OPC b(00 OLG b000
 G0 MSA b00000
 03000f MSA 00 600 pre-OLG 0G)sn
 < -syn 0 8Z OLG b(0008Z *in vitro* b0{
 0p0

3 >Z0=e 0

□ □ 0 0

□ □ 2 0

- (1) " 59 G 000± G Misfolding and Accumulation of Endogenous
 Alpha-Synuclein in Primary Oligodendrocyte Precursor CellsG 0S > %0 a
 W0 00)da 06> 3%> 6000> Ted Dawson>
 00 903\ 2018/05/23-26
 (2) " 12 G Movement Disorder Society of Japan F 6000)+0H
 00 g G 0S %003\ 2018/07/05-07

W0 0E0 0 >

00
 0 0
 000 0 0

0/
 0

4> %2))

- (1)%2(0 0K
 (2)%2 0 0K

d02 1 %2 c %20 b 01 \ 21 8Z 0 Mvb0Q bSu %2 b 0 x %2B> b 00 _
 X8Z \ b 003° _ ^ YCvb00 %2B> _ 61M 0b00x 21 c %20 _ 0 IAM