

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16610

研究課題名（和文）アルファシヌクレイン伝播メカニズムの解析

研究課題名（英文）The mechanism of alpha-synuclein propagation

研究代表者

樽野 陽亮（Taruno, Yosuke）

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：40817235

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病（PD）は運動障害を主徴とする神経変性疾患であり、病理学的にはシヌクレイン（ α -Syn）の凝集体であるレビー小体を特徴とする。 α -Synの凝集体はプリオンタンパク質のように伝播し増幅していくことが報告されているが詳細な機構は不明であった。本研究ではマウスの嗅球へ α -Syn凝集体を接種し、鼻腔を閉鎖することで神経活動を抑え、 α -Syn凝集体の伝播の抑制が生じるかを確認した。さらに薬剤による神経活動抑制を行い α -Syn凝集体の伝播を抑制できるかについて検討を行い論文報告した（Mov Disord, 2021）。 α -Syn凝集体の伝播が薬剤によっても抑制できる可能性が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経活動とシヌクレイン伝播の関連性を明らかとし、ペランパネルによるシヌクレイン伝播の進展抑制の可能性を示した。この結果はシヌクレイン伝播の機序を解明するだけでなく、パーキンソン病の疾患修飾薬としてペランパネルが使用できる可能性を示した。さらにその他の神経活動に関連した薬剤についても疾患修飾薬として使用できる可能性も示された。

研究成果の概要（英文）：Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease (AD). PD is pathologically characterized by Lewy bodies, which are aggregates of α -synuclein (α -Syn). Although it is now known that α -Syn aggregates amplify and propagate from neuron to neuron one after another like prion proteins, little is known about the mechanism by which this propagation occurs. In this study, we experimentally confirmed that the propagation of α -Syn aggregates is altered by suppressing neuronal activity. We inoculated α -Syn aggregates into the olfactory bulb of mice and closed the ipsilateral nasal cavity to suppress neural activity induced by olfactory stimulation. Based on these data on the relationship between neural activity and the propagation of α -Syn aggregates, we investigated whether the propagation of α -Syn aggregates could be suppressed by suppressing neural activity with drugs, and reported the results in a paper (Mov Disord, 2021).

研究分野：臨床神経学

キーワード：シヌクレイン 伝播 神経活動

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は運動障害を主徴とし、約 1000 人に 1 人が罹患するアルツハイマー病 (AD) に次いで 2 番目に頻度が高い神経変性疾患であり、病理学的には α -シヌクレイン (α -Syn) の凝集体であるレビー小体を特徴とする。これまで α -Syn の凝集体はプリオンタンパク質のように神経細胞から神経細胞へと次々と伝播し増幅していくことが分かってきたが、どのような機構で伝播が生じるかについては分かっていることが少なかった。AD においては、AD の病理学的特徴であるアミロイド β の蓄積と神経活動が相関するという報告がされているが、PD においては α -Syn の蓄積と神経活動の関係については報告が限られていた。2018 年の山田らの報告では神経の活動性と相関してマウス脳内における α -Syn のオリゴマーが増加することを示した (Yamada K et al., Mol Neurodeger 2018)。また 2018 年に奥住らの報告ではボツリヌス毒素を投与し、シナプスからの神経伝達物質の放出を阻害することで α -Syn の凝集体の伝播が抑制されることを示した (Okuzumi A et al., Acta Neuropathol Comun 2018)。本研究では神経活動と α -Syn 凝集体の伝播の関連性の解明を行う。

2. 研究の目的

本研究では鼻腔閉鎖により嗅球の神経活動を変化させることで、 α -Syn 凝集体の伝播が変化することを実験的に確認し、 α -Syn 凝集体の伝播メカニズムにおける神経活動の関与の解明を試みる。さらに薬剤により神経活動を抑制することで α -Syn 凝集体の伝播が変化するかについても検討する。これらによって新しい疾患修飾薬の開発を目指すものである。

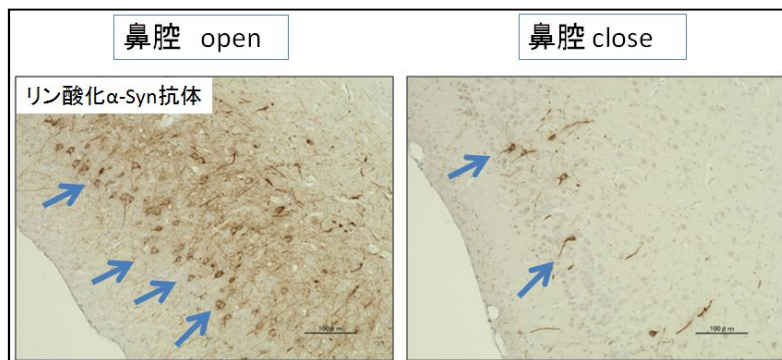
3. 研究の方法

我々は既に報告されている α -Syn 凝集体の嗅覚系伝播モデル (Rey NL et al., Acta Neuropathol 2018) を応用することで、神経活動と α -Syn 凝集体伝播の関係性を解明する。我々はマウスの両側嗅球に α -Syn 凝集体を接種し、さらに片側の鼻腔をアロンアルファで閉鎖することで片側の嗅覚系の神経活動を低下させ、対側と比較することで α -Syn 凝集体伝播と神経活動の関係を実験的に調べる。

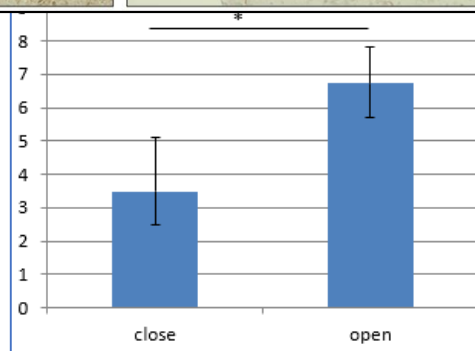
さらにこれらの手法によって神経活動と α -Syn 伝播の関連性が示されれば、神経活動を抑制するような既存の抗てんかん薬 (ペランパネル) を投与し、 α -Syn 凝集体の伝播が抑制されるかについても検討を行う。具体的には In vitro として α -Syn 凝集体をマウスの初代神経細胞培養に投与し、ペランパネルにより凝集体の形成が抑制されるかについて検討し、神経活動との関連性についても明らかとする。さらに α -Syn の凝集体をマウスの両側嗅球へと投与し、投与の前後からペランパネルの内服を行い、In vivo でのペランパネルの効果についても検討する。

4. 研究成果

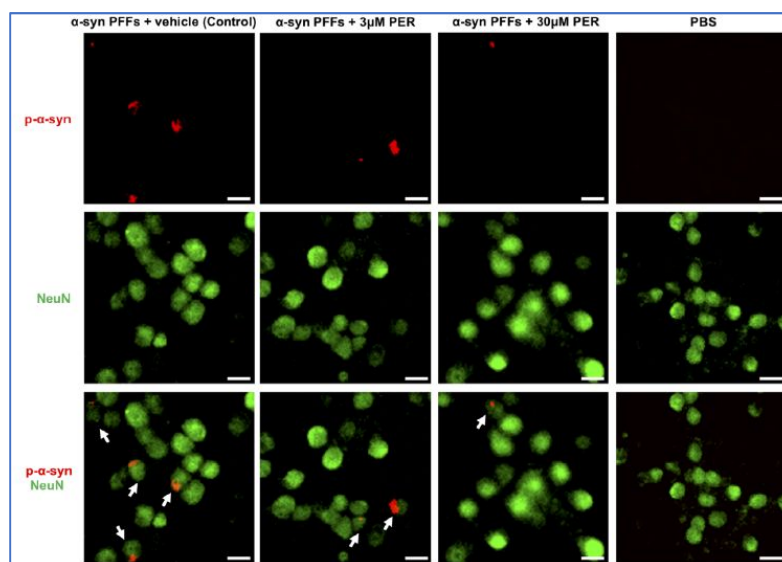
嗅球に α -Syn 凝集体を接種したマウスで鼻腔をアロンアルファで閉鎖した場合と閉鎖しなかった場合で α -Syn 凝集体の伝播について梨状皮質での病理学的検討を行った。鼻腔閉鎖を行うとリン酸化 α -Syn 病理が抑制された (上図)。



凝集体を n=3-5 のマウスで定量化し Area%として解析を行ったところ、有意な凝集体の伝播の低下を認めた ($p < 0.05$, 右図)。これらの結果より α -Syn 凝集体の伝播と神経活動の関連性が示唆された。さらにこれらの結果に基づき神経活動を抑制する薬剤であるペランパネルを用いた検討を行った。

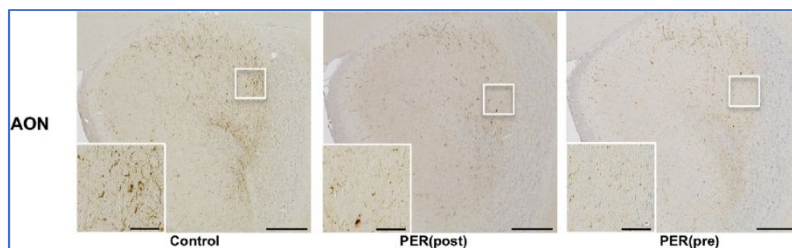


まずマウスの初代神経細胞培養を用いて In vitro でペランパネルの効果を確かめた。神経細胞に対して α -Syn 凝集体を投与するとリン酸化 α -Syn 凝集体が出現した (右図赤)。この神経細胞へペランパネルの投与を行うと凝集体の出現量は濃度依存的に減少することを確かめた (右図)。



さらにマウスの両側嗅球へ α -Syn 凝集体を投与し、その前後からペランパネルを投与し、In vivo における効果を検証した。コントロールと比較して凝集体投与前から投与したマウスでは (pre) 有意にリン酸化 α -Syn 病理が低下した ($p < 0.01$, 下図)。

これらの結果から、神経活動を抑制する働きのあるペランパネルが α -Syn 凝集体の伝播を良くすることが確かめられ、神経活動と α -Syn 凝集体の伝播



の関連性が示された。以上について、論文投稿を行った (*Mov Disord*, 2021)。さらにペランパネルはすでに抗てんかん薬として臨床でも用いられていることから、PD の疾患修飾薬として期待ができる。現在はさらに詳細な α -Syn 凝集体の伝播と神経活動の関連性について機序の解明を引き続き行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ueda Jun, Uemura Norihito, Sawamura Masanori, Taguchi Tomoyuki, Ikuno Masashi, Kaji Seiji, Taruno Yosuke, Matsuzawa Shuichi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 36
2. 論文標題 Perampanel Inhibits Synuclein Transmission in Parkinson's Disease Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1554 ~ 1564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi Etsuro, Uemura Norihito, Akiyama Hisako, Kinoshita Masato, Masanori Sawamura, Taruno Yosuke, Yamakado Hodaka, Matsuzawa Shu-ichi, Takeda Shunichi, Hirabayashi Yoshio, Takahashi Ryosuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of Gba2 on neuronopathic Gaucher 's disease and -synuclein accumulation in medaka (Oryzias latipes)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00790-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa Koji, Shima Atsushi, Kambe Daisuke, Nishida Akira, Wada Ikko, Sakamaki Haruhi, Yoshimura Kenji, Terada Yuta, Sakato Yusuke, Mitsuhashi Masahiro, Sawamura Masanori, Nakanishi Etsuro, Taruno Yosuke, Yamakado Hodaka, Fushimi Yasutaka, Okada Tomohisa, Nakamoto Yuji, Takahashi Ryosuke, Sawamoto Nobukatsu	4. 巻 92
2. 論文標題 Motor Progression and Nigrostriatal Neurodegeneration in Parkinson Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.26373	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Noriko,, Taruno Yosuke,, et al.	4. 巻 103
2. 論文標題 Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in Japan: An observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 129 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2022.08.011	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

1. 樽野 陽亮. 進行性格上性麻痺. 医学書院. 今日の治療指針2018. 2018年
2. 樽野 陽亮. パーキンソン病 - 進化する診断と治療 - デュオドーバ. 最新医学社 2017年6月
3. 樽野 陽亮. レストレスレッグス症候群. 日本医事新報社 1336専門家による私の治療 2017年

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------