

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22592

研究課題名(和文) シヌクレイノパチーにおける病態伝播マスター遺伝子の網羅的探索

研究課題名(英文) Exploration of master genes for disease transmission in synucleinopathies

研究代表者

杉江 淳(Sugie, Atsushi)

新潟大学・脳研究所・准教授

研究者番号：50777000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病やレビー小体型認知症など進行性の神経変性疾患は年齢依存的に罹患率が増加する。病態が進行する可能性の1つとして、疾患原因タンパク質 シヌクレインの異常構造転換・凝集により伝播性を獲得し、神経細胞間の繋ぎ目の役割を果たすシナプスを介して脳内で拡がるという仮説が提唱されている。本研究で私たちは、細胞間伝播に関わる分子として、オートファジーのイニシエーションに必要なAtg1を同定した。そして、Atg1の機能喪失したシナプス前神経細胞に、シナプス後神経細胞由来の シヌクレインが取り込まれていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、in vivoにおいてスピーディーな遺伝子解析に定評があるショウジョウバエモデルを用いて初めて、凝集性の シヌクレインを起因とする伝播に関与する未知分子を同定した。この成果から、伝播の作用機序の包括的な理解につながる基盤が整う。また、本研究に使われる伝播モデルをプロトタイプとし、伝播の可能性が示唆されているアルツハイマー病やハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症など様々な神経変性疾患の病態の進行についても同様のモデルを作製し、脳内伝播を阻止する網羅的な遺伝学的・薬剤スクリーニングに応用できる。

研究成果の概要(英文)：Progressive neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease and Lewy body dementia, increase in prevalence in an age-dependent manner. It is considered that transmissibility may be acquired by abnormal structural change and aggregation of the disease-causing protein α -synuclein. This has led to the hypothesis that the aggregation of α -synuclein spreads through synapses in the brain. In this study, we identified Atg1, which is required for initiation of autophagy, as a molecule involved in intercellular transmission of α -synuclein. Then, it was revealed that α -synuclein derived from postsynaptic neurons was taken up by presynaptic neurons that lacked the function of Atg1.

研究分野：神経科学

キーワード：伝播 ショウジョウバエ シヌクレイノパチー 凝集 シヌクレイン

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病やレビー小体型認知症など進行性の神経変性疾患は年齢依存的に罹患率が増加する。超高齢社会を迎える我が国において、これら疾患の克服は喫緊の課題である。病態が進行する可能性の1つとして、疾患原因タンパク質

シヌクレインの異常構造転換・凝集により伝播性を獲得し、神経細胞間の繋ぎ目の役割を果たすシナプスを介して脳内で拡がるという仮説が提唱されている。ところが、既知の神経細胞間情報・物質伝達機構である化学シナプスおよび電気シナプスでは、病態がシナプス間を移動することが説明できず、未知のシナプス間輸送機構が存在することが示唆されている。しかし、現時点では *in vivo* で伝播の病態を模することができ、かつ伝播に寄与している未知分子をゲノムワイドに短期間で探索できるモデルが存在しなかった。

2. 研究の目的

本研究は、これまでに発見するのが困難であった伝播のマスター遺伝子を網羅的に同定することを目的とした。

3. 研究の方法

上記目的の達成のために本研究計画はまず、迅速な遺伝子解析に強みを持つショウジョウバエの伝播モデルを確立する。そしてこの伝播モデルを用いて伝播の病態に関与する未知因子の探索を行う。さらに、絞り込んだ候補因子のノックアウトや過剰発現の遺伝子組換えショウジョウバエを作製し、伝播の作用機構の特定を目指した。

4 . 研究成果

細胞間伝播に関わる分子として、オートファジーのイニシエーションに必要な Atg1 を同定した。次に、シナプス間の シヌクレインの移動を観察するため、シナプス前神経細胞で mCherry を融合した シヌクレインを発現させ、シナプス後神経細胞でのみ GFP を融合した シヌクレインを発現させることができる遺伝子組換え体を作製した。これを用いて、Atg1 の機能喪失したシナプス前神経細胞に、シナプス後神経細胞由来の シヌクレインが取り込まれていることを明らかにした。今後 Atg1 を起点に、このレトログレードな シヌクレインの輸送分子基盤を解明する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takechi Hiroki, Hakeda-Suzuki Satoko, Nitta Yohei, Ishiwata Yuichi, Iwanaga Riku, Sato Makoto, Sugie Atsushi, Suzuki Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Glial insulin regulates cooperative or antagonistic Golden goal/Flamingo interactions during photoreceptor axon guidance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 66718
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.66718	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Utomo Rohmad Yudi, Sugie Atsushi, Okada Satoshi, Miura Kazuki, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 58
2. 論文標題 Detoxification of amyloid fibrils by curcumin derivatives and their verification in a <i>Drosophila</i> Alzheimer's model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2576 ~ 2579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1cc07000b	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	鈴木 マリ (Suzuki Mari) (20455405)	公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・主任研究員 (82609)	
研究分担者	永井 義隆 (Nagai Yoshitaka) (60335354)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	新田 陽平 (Nitta Yohei)		

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