

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15347

研究課題名(和文) REM睡眠障害が及ぼす認知症関連タンパク質の蓄積についての検討

研究課題名(英文) Association between REM sleep behavior disorder and dementia-related protein accumulation

研究代表者

江川 斉宏 (Egawa, Naohiro)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20534340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：レビー小体型認知症(DLB)は、国内の高齢者認知症の中の20%を占め、アルツハイマー病に次ぐ第2の認知症である。病理学的には、シヌクレインというタンパク質が神経細胞内にレビー小体とよばれる凝集体を形成している。しかし、これらの凝集を抑制する治療法、予防法はなく、疾患モデルマウスは存在しない。DLBが発症する前駆症状としてREM睡眠行動異常(RBD)が先行して起こることがわかってきた。研究代表者は、人工的にシヌクレインが蓄積するマウスを作成し睡眠モニタリングシステムを構築した。今後、レビー小体凝集と睡眠の関係性を明らかにし、治療、予防法に結びつく研究を実施する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会で増加傾向であるパーキンソン病、レビー小体型認知症の予防と治療法の開発を目指すべく、病態を反映するモデルマウスとそれを解析する新たなシステムを構築した。今後、これらを応用した認知症への新規予防、治療法につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Dementia with Lewy bodies (DLB) accounts for 20% of elderly dementia in Japan and is the second dementia after Alzheimer's disease. pathogenic protein called α -synuclein forms aggregates called Lewy bodies in affected neurons. However, there is no cure or preventive method to suppress these aggregations, and DLB disease model mice do not exist. It has been found that REM sleep behavior disorder (RBD) precedes the prodromal symptoms of DLB. The principal investigator created a mouse that artificially accumulates α -synuclein and constructed a sleep monitoring system. In the future, we will clarify the relationship between Lewy body aggregation and sleep, and carry out research related to treatment and prevention methods.

研究分野：脳神経内科

キーワード：認知症 睡眠 レビー小体病 アルツハイマー病 パーキンソン病 シヌクレイン

1. 研究開始当初の背景

認知症の病理学的な特徴である脳内のタンパク質の凝集と蓄積は、発症 10 年以上前から先行するが、その根本的な治療法はない。「2025 年問題」とよばれる超高齢化社会を迎える中で、認知症の前駆症状を捉えて、進行前に認知症リスク要因に介入することが望まれる。研究開始当初、発症前の REM 睡眠異常が、認知症発症と関連がある報告（文献 1）がなされた。

また、REM 睡眠中に発声や運動異常がおこる REM 睡眠行動異常（iRBD）患者の約 8 割が最終的にパーキンソン病とレビー小体型認知症などの シヌクレインタンパク質が蓄積する疾患群「 α シヌクレノパシー」に移行する報告（文献 2）がなされた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、REM 睡眠異常が、いかに認知症発症前に蓄積する脳内タンパク質の修飾や凝集に関わるかを解明し、タンパク凝集と REM 睡眠の双方向な関連性を制御することが認知症予防の新たな予防・治療ターゲットになるか、を検討することである。

3. 研究の方法

マウス頭皮下脳波・筋電図を設置し、ロコモーションを測定しながら、リアルタイムに睡眠ステージを解析するシステムを構築した。また、マウス脳に シヌクレインタンパク質凝集体を注入し、上記システムを用いてその睡眠・覚醒リズムと睡眠構造を検討した。

4. 研究成果

凝集体は、マウス脳全体に進展し、睡眠構造の異常と覚醒リズムの異常を引き起こした。この結果から、シヌクレインタンパク凝集と進展が α シヌクレノパシーの睡眠異常を引き起こすことが明らかになった。これらの睡眠・覚醒表現型を抑制することが α シヌクレノパシーの新規治療法の開発につながることを示唆した。これらの成果を国際学会などに報告し、現在論文投稿準備中である。

[引用文献]

- (1) Pase MP et al: Neurology 2017
- (2) Postuma R et al: Neurology 2015

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Egawa Naohiro, Suzuki Hidefumi, Takahashi Ryosuke, Hayakawa Kazuhide, Li Wenlu, Lo Eng H, Arai Ken, Inoue Haruhisa	4. 巻 0
2. 論文標題 From in vitro to in vivo reprogramming for neural transdifferentiation: An approach for CNS tissue remodeling using stem cell technology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X20910324	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 該当する
1. 著者名 Egawa Naohiro, Chung Kelly K., Takahashi Ryosuke, Lo Eng H., Inoue Haruhisa, Arai Ken	4. 巻 1723
2. 論文標題 Brief review: Can modulating DNA methylation state help the clinical application of oligodendrocyte precursor cells as a source of stem cell therapy?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146386 ~ 146386
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.146386	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 該当する
1. 著者名 Egawa Naohiro, Shindo Akihiro, Hikawa Rie, Kinoshita Hisanori, Liang Anna C., Itoh Kanako, Lok Josephine, Maki Takakuni, Takahashi Ryosuke, Lo Eng H., Arai Ken	4. 巻 67
2. 論文標題 Differential roles of epigenetic regulators in the survival and differentiation of oligodendrocyte precursor cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 718 ~ 728
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/glia.23567	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 該当する
1. 著者名 Suzuki Hidefumi, Egawa Naohiro, Kondo Takayuki, Imamura Keiko, Enami Takako, Tsukita Kayoko, Suga Mika, Shibukawa Ran, Okanishi Yasue, Uchiyama Tsuyoshi, Inoue Haruhisa, Takahashi Ryosuke	4. 巻 45
2. 論文標題 Generation of a human induced pluripotent stem cell line derived from a Parkinson's disease patient carrying SNCA duplication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 101828 ~ 101828
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scr.2020.101828	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 Yamamoto Yumi, Kojima Katsutoshi, Taura Daisuke, Sone Masakatsu, Washida Kazuo, Egawa Naohiro, Kondo Takayuki, Minakawa Eiko N., Tsukita Kayoko, Enami Takako, Tomimoto Hidekazu, Mizuno Toshiki, Kalaria Raj N., Inagaki Nobuya, Takahashi Ryosuke, Harada-Shiba Mariko, Ihara Masafumi, Inoue Haruhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Human iPS cell-derived mural cells as an in vitro model of hereditary cerebral small vessel disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00573-w	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 Okano Takayuki, Yamamoto Yosuke, Kuzuya Akira, Egawa Naohiro, Kawakami Koji, Furuta Ichiro, Mizuno Kayoko, Fujino Kiyohiro, Kojima Ken, Omori Koichi	4. 巻 73
2. 論文標題 Development of the Reading Cognitive Test Kyoto (ReaCT Kyoto) for Early Detection of Cognitive Decline in Patients with Hearing Loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 981 ~ 990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190982	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 Li Fangzhou, Egawa Naohiro, Yoshimoto Shusuke, Mizutani Haruo, Kobayashi Katsuya, Tachibana Naoko, Takahashi Ryosuke	4. 巻 1
2. 論文標題 Potential Clinical Applications and Future Prospect of Wireless and Mobile Electroencephalography on the Assessment of Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioelectricity	6. 最初と最後の頁 105 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/bioe.2019.0001	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 Imamura Keiko, Izumi Yuishin, Banno Haruhiko, Uozumi Ryuji, Morita Satoshi, Egawa Naohiro, Ayaki Takashi, Nagai Makiko, et al	4. 巻 9
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cell?based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine (iDReAM) study: protocol for a phase I dose escalation study of bosutinib for amyotrophic lateral sclerosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e033131 ~ e033131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-033131	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 江川斉宏、奥田真也、生野真嗣、上村紀仁、山門穂高、高橋良輔
2. 発表標題 マウス睡眠モニタリングシステムの開発
3. 学会等名 第12回 パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2018年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----