

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07903

研究課題名（和文）新規パーキンソン病モデルを用いた神経炎症とシヌクレインの相互作用の解明

研究課題名（英文）Interactions between neuroinflammation and alpha-synuclein in a Parkinson's disease model.

研究代表者

早川 英規（Hayakawa, Hideki）

大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員

研究者番号：70468594

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ミクログリアの活性化と炎症性サイトカイン産生の誘導が抑制されるASC KOマウスとLPSを用いて、ミクログリア活性化の誘導または阻害と、 α -syn凝集体形成およびDA細胞変性との関係を解析した。ミクログリア活性化の誘導は α -syn凝集体形成とDA細胞変性を増加させ、ミクログリア活性化の抑制は α -syn凝集体形成とDA細胞変性を抑制した。これらの結果は、慢性的な神経炎症が α -syn凝集体形成とDA細胞変性に関与しており、それゆえPDを含む神経変性疾患の進行に重要な役割を果たしていることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、日本で報告されている家族性PDの一つであり、重度の早期発症運動、認知、精神症状を引き起こすG51D α -syn変異に注目し、このフィブリルを用いたマウス脳モデルを検討した。このモデルマウスは、従来の野生型 α -syn線維注入マウスと比較して、強いリン酸化 α -syn陽性凝集体形成、黒質ドパミン神経細胞の緩徐進行性変性、およびそれに伴う運動機能障害を示す。本研究では、 α -syn線維を注射したマウスにリポ多糖（LPS）を浸透圧ミニポンプで投与することにより、神経炎症とミクログリアの活性化を介した α -synの伝播と凝集の分子メカニズムを解析した。

研究成果の概要（英文）：In the present study, LPS and ASC KO mice were used to analyse the relationship between induction or inhibition of microglial activation, α -syn aggregate formation and DA cell degeneration. Induction of microglial activation increased α -syn aggregate formation and DA cell degeneration, while inhibition of microglial activation suppressed α -syn aggregate formation and DA cell degeneration. These results suggest that chronic neuroinflammation is involved in α -syn aggregate formation and DA cell loss and therefore plays an important role in the progression of synucleinopathy.

研究分野：パーキンソン病

キーワード：パーキンソン病 alpha-synuclein

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は神経変性疾患の中でアルツハイマー病 (AD) について 2 番目に多く、1000 人に 1 人の割合で発症を認める。高齢化社会を迎える本邦に限らず、全世界的に患者数はますます増加することが予想される。現状では有効な予防法や根治療法はなく、その病態の解明と治療法の開発は医学研究の急務の一つとなっている。主な症状は、安静時振戦、筋強剛等の運動障害であり、この運動障害に先行し、嗅覚障害、自律神経障害などの非運動障害も呈する。主な病理学的特徴は中脳黒質ドパミン (DA) 神経細胞の変性とそれに伴うレビー小体やレビーニューライトといった特徴的な神経細胞内のタンパク凝集体形成がある。これら凝集体の主要構成成分は シヌクレイン (syn) と呼ばれるタンパク質である。syn は分子量 14kDa のタンパク質であり、通常、神経終末に豊富に存在し、一部はシナプス小胞膜に結合している。syn の機能については不明な点が多いが神経伝達物質放出や神経可塑性に重要な役割を担うと考えられている。PD の治療研究における問題点は、病態を反映した優れた PD モデルが無いことであった。そのために、治療開発が大きく遅れており、その開発が急務である。我々は変異シヌクレイン (syn) fibril を用い、PD の特徴であるリン酸化 syn (p-syn) 凝集と黒質 DA 神経細胞の変性脱落、それに伴う運動機能低下を有意に認める新規 PD モデルマウスを作成し報告した。

2. 研究の目的

我々はこの新規 PD モデルマウスを使用し、ミクログリアの活性化が syn の伝播、凝集に関与する分子機構を解明することを目的とする。この分子機構を解明することで、疾患修飾薬などの新規薬剤の臨床応用が推進されることが期待される。

3. 研究の方法

野生型マウス黒質に G51D syn fibril を投与し、ミクログリアの状態、分布等を経時的に病理学的手法で解析を行った。また G51D syn fibril を ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain) ノックアウトマウスの黒質に投与した。ASC は NLRP3 インフラマソーム と呼ばれる複合体を形成して、プロテアーゼ Caspase-1 を介した炎症性サイトカイン IL-1 や IL-18 の成熟と産生を誘導する (Misawa T, et al. Nat Immunol. 2013)。その為、ASC ノックアウトマウスではミクログリアの活性化や炎症性サイトカイン産生誘導が抑制される。この G51D syn fibril-ASC ノックアウトマウス脳での黒質 DA 神経細胞死、リン酸化 syn 凝集体形成、ミクログリアの状態と分布を経時的に病理学的手法で解析を行った。現在、G51D syn fibril を投与した ASC ノックアウトマウスと野生型マウスにリポポリサッカライド (LPS) 投与することで炎症を誘導し、黒質 DA 神経細胞死、リン酸化 syn 凝集体形成、ミクログリアの状態と分布の比較検討を行った。

4. 研究成果

本研究では、LPS を用いミクログリア活性化の誘導および ASC KO マウスを用いてミクログリア活性化を阻害し、リン酸化 syn 凝集体形成および DA 細胞細胞死とミクログリア活性化の誘導および阻害の関係を解析した。ミクログリア活性化の誘導はリン酸

化 α -syn 凝集体形成と DA 細胞細胞死を増加させ、ミクログリア活性化の抑制はリン酸化 α -syn 凝集体形成と DA 細胞細胞死を抑制した。これらの結果は、慢性的な神経炎症がリン酸化 α -syn 凝集体形成と DA 細胞細胞死に関与しており、それゆえ PD を含む神経変性疾患の進行に重要な役割を果たしていることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 早川 英規
2. 発表標題 神経炎症がパーキンソン病モデルマウスの α -シヌクレイン病理を増強する。
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早川 英規
2. 発表標題 神経炎症がパーキンソン病モデルマウスの α -シヌクレイン病理を増強する。
3. 学会等名 Neuro2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideki Hayakawa
2. 発表標題 Neuroinflammation potentiates α -synuclein pathology in a mouse model of Parkinson's disease.
3. 学会等名 ADPD（国際学会）
4. 発表年 2024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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------