

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07452

研究課題名（和文）多系統萎縮症における認知機能障害の病態解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Pathophysiology and treatment of cognitive impairment in multiple system atrophy.

研究代表者

三木 康生（MIKI, YASUO）

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：30709142

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）：最大で37%の多系統萎縮症（MSA）患者が認知機能障害を呈する。本研究では、任意の時期にシヌクレインをオリゴドンドログリアに発現するMSAモデルマウスとヒト剖検脳を用いMSAの認知機能障害の成因について検討したところ、シヌクレインオリゴマーがMSAにおける認知機能障害の主たる成因であることを見出した。次に、MSAモデルマウスにシヌクレインオリゴマーの暴露時間を短縮し封入体形成を促す薬剤Xとシヌクレインオリゴマーの形成を阻害する薬剤Yの2剤を同定した。薬剤XあるいはYの経鼻投与はMSAモデルマウスにおける記憶障害を改善することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はシヌクレインオリゴマーがMSAにおける認知機能障害の成因であることを明らかにしたものである。さらに、MSAの認知機能障害を改善する薬剤2剤（X,Y）を同定し、特に薬剤Xは毒性の強いシヌクレインオリゴマーの暴露時間を減らすことで神経毒性を軽減することを見出した（Tanaka et al. Brain communications 2024）。また、XとYは異常シヌクレインが脳内に蓄積するレヴィ小体病（パーキンソン病、レヴィ小体型認知症）の治療にも応用できると考えている。

研究成果の概要（英文）：Up to 37% of patients with (multiple system atrophy) MSA may develop cognitive impairment during the disease process. In the present study, we investigated the pathological substrate of cognitive impairment in MSA using a human α -synuclein-inducible MSA mouse model and human brains of patients with MSA. We found that an oligomeric form of α -synuclein was the culprit of cognitive dysfunction in MSA. We then looked for drug candidates to treat MSA in order to delay the progression of the disease and identified two drugs. Drug X was thought to shorten the exposure time of α -synuclein oligomers by accelerating the formation of α -synuclein aggregates. The other drug, Y, delayed the formation of α -synuclein oligomers. Intranasal administration of these drugs significantly improved cognitive impairment in our MSA mouse model. These data suggest that these drugs may be promising candidates for the treatment of MSA.

研究分野：神経病理学

キーワード：多系統萎縮症 記憶障害 シヌクレイン シヌクレインオリゴマー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (MSA) は自律神経障害、パーキンソニズム、小脳失調を三徴とする脊髄小脳変性症の一つで、治療法はまだない。Monomer、oligomer を経て線維・凝集化した異常 シヌクレインがオリゴデンドログリアの胞体内に蓄積する glial cytoplasmic inclusions (GCIs)、神経細胞の胞体内に蓄積する neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) の出現を病理学的特徴とし、

シヌクレイン oligomer を含む早期の凝集段階が細胞毒性を有する [Wakabayashi, Neuroci Lett, 1998; Winner, Proc Natl Acad Sci USA, 2011]。

これまで MSA 患者の認知機能は保たれると考えられていた。しかし、病理診断された MSA 患者のうち最大で 37% の患者が認知機能障害を呈しており [Miki, Brain, 2020, Koga, Neurology, 2015]、この認知機能障害は罹病期間が長くなれば悪化することが報告された [Hatakeyama, J Neurol Sci, 2018]。さらに、前頭葉機能低下を伴う筋萎縮性側索硬化症患者と比べて、運動機能や認知機能の低下により MSA 患者の意思表示能力は低いとする報告もある [浅川, 神経内科, 2016]。MSA の進行期において、誤嚥性肺炎などの感染症が死因となることが多いが、中枢性呼吸障害による突然死を呈することも多い。そのため、進行期において突然死の可能性を軽減するために気管切開術や人工呼吸器の装着を選択する場合もある。つまり、認知機能障害のために、MSA 患者は治療法の自己決定やケアにおいて臨床的倫理的問題に直面する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、任意の時期に シヌクレインをオリゴデンドログリアに発現する MSA モデルマウスとヒト剖検脳を用い MSA の認知機能障害の成因について検証した。さらに、MSA モデルマウスを用いて MSA の認知機能障害を改善する治療法を探索した。

3. 研究の方法

まず、MSA における記憶障害の成因を調べるために、MSA マウスモデルとヒト剖検脳 (MSA、N = 25、パーキンソン病、N = 3、アルツハイマー病、N = 2、正常対照、N = 11) を用いて、海馬における シヌクレインの異常がどのように記憶障害につながるかを病理学的、生理学的、生化学的に評価した。次に、MSA の記憶障害を改善する可能性のある複数の薬剤 (X, Y) を MSA モデルマウスに経鼻投与し、その効果を病理学的、生化学的、生理学的に評価した。

4. 研究成果

MSA モデルにタモキシフェンを腹腔内に投与するとヒト型 シヌクレインがオリゴデンドログリアに発現し、投与 4 週間後には記憶障害を呈した。また、ヒト型 シヌクレインは海馬における興奮性ニューロンの胞体内に神経細胞質内封入体様の構造を形成するとともに、そのシナプス前神経終末にも蓄積していた。さらに、シヌクレインのうち毒性の強い シヌクレインオリゴマーが MSA モデルの海馬で増えていた。また、海馬における樹状突起のスパインの数も減少し、続いて長期増強が抑制されていた。記憶障害を伴う MSA 患者では、記憶障害を呈さない MSA 患者に比して、海馬における シヌクレインオリゴマー量は有意に増加し、興奮性ニューロンに神経細胞質内封入体がより多く形成されていた。これらの所見は MSA における記憶障害の成因は異常 シヌクレインの中でも シヌクレインオリゴマーによるものであることを示唆する。

次に、薬剤 X と Y が MSA モデルにおいて記憶を改善するかどうかを検証した。薬剤 X を MSA モデルに経鼻投与したところ、投与群で有意に記憶を改善した。さらに、薬剤 X を投与した MSA モデルの海馬では シヌクレインオリゴマー量が減っていた一方で、線維凝集が促進されていた。Kinetic assay 法により薬剤 X はリコンビナント シヌクレインをより早期に凝集化することが分かった。これらの所見から、薬剤 X は神経細胞が毒性の強い シヌクレインオリゴマーに暴露される時間を短縮することで機能を改善している可能性が示唆された。さらに、薬剤 Y を MSA モデルに経鼻投与したところ、投与群で有意に記憶を改善した。本薬剤は薬剤 X と異なり海馬における シヌクレインオリゴマーの形成を有意に抑制していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Miki Yasuo, Shibuya Eri, Yoshizawa Tadashi, Tomiyama Masahiko, Wakabayashi Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Is amyotrophic lateral sclerosis a prion-like disorder? A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 2587-2589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-023-06732-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 Miki Yasuo, Bettencourt Conceicao, Jaunmuktane Zane, Holton Janice L., Warner Thomas T., Wakabayashi Koichi	4. 巻 49
2. 論文標題 Alzheimer's disease pathology concomitant with memory impairment in late onset multiple system atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 e12878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12878	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 Tanaka Makoto Timon, Miki Yasuo, Bettencourt Conceicao, Ozaki Taku, Tanji Kunikazu, Mori Fumiaki, Kakita Akiyoshi, Wakabayashi Koichi	4. 巻 623
2. 論文標題 Involvement of autophagic protein DEF8 in Lewy bodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 170 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.069	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 Miki Yasuo, Tanji Kunikazu, Shinnai Kana, Tanaka Makoto T., Altay Firat, et al.	4. 巻 48
2. 論文標題 Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 e12844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12844	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 Miki Yasuo, Takeuchi Yuki, Murasawa Shingo, Takayasu Shinobu, Tsushima Fumiyasu, Kakeda Shingo, Mizukami Hiroki, Wakabayashi Koichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Correlation of magnetic resonance images with neuropathology of irreversible metronidazole-induced encephalopathy: an autopsy case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-022-03006-4	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 Miki Yasuo, Kamata Kosuke, Goto Shintaro, Sakuraba Hirotake, Mori Fumiaki, Yamagata Kazufumi, Kijima Hiroshi, Fukuda Shinsaku, Wakabayashi Koichi	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 The clinical and neuropathological picture of adult neuronal intranuclear inclusion disease with no radiological abnormality	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	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) 10.1111/neup.12792	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 Ruiz Barrio Inigo, Miki Yasuo, Jaunmuktane Zane T., Warner Thomas, De Pablo-Fernandez Eduardo	4. 巻 100
2. 論文標題 Association Between Orthostatic Hypotension and Dementia in Patients With Parkinson Disease and Multiple System Atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e998-e1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000201659	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 該当する

1. 著者名 Ishiyama Shun, Hasegawa Takafumi, Sugeno Naoto, Kobayashi Junpei, Yoshida Shun, Miki Yasuo, Wakabayashi Koichi, Fukuda Mitsunori, Kawata Yasushi, Nakamura Takaaki, Sato Kazuki, Ezura Michinori, Kikuchi Akio, Takeda Atsushi, Aoki Masashi	4. 巻 37
2. 論文標題 Sortilin acts as an endocytic receptor for synuclein fibril	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e23017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202201605RR	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 Altay Melek Firat, Kumar Senthil T., Burtscher Johannes, Jagannath Somanath, Strand Catherine, Miki Yasuo, Parkkinen Laura, Holton Janice L., Lashuel Hilal A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Development and validation of an expanded antibody toolset that captures alpha-synuclein pathological diversity in Lewy body diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-023-00604-y	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 該当する

1. 著者名 Mori Fumiaki, Yasui Hina, Miki Yasuo, Kon Tomoya, Arai Akira, Kurotaki Hidekachi, Tomiyama Masahiko, Wakabayashi Koichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Colocalization of TDP 43 and stress granules at the early stage of TDP 43 aggregation in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 e13215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.13215	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 Ding Jiangli, Matsumiya Tomoh, Miki Yasuo, Hayakari Ryo, Shiba Yuko, Kawaguchi Shogo, Seya Kazuhiko, Imaizumi Tadaatsu	4. 巻 290
2. 論文標題 ER export signals mediate plasma membrane localization of transmembrane protein TMEM72	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2636 ~ 2657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16697	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 Murthy Megha, Shireby Gemma, Miki Yasuo, Vire Emmanuelle, Lashley Tammaryn, Warner Thomas T., Mill Jonathan, Bettencourt Conceicao	4. 巻 49
2. 論文標題 Epigenetic age acceleration is associated with oligodendrocyte proportions in MSA and control brain tissue	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 e12872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12872	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 該当する

1. 著者名 Chukai Yusaku, Ito Ginga, Miki Yasuo, Wakabayashi Koichi, Itoh Ken, Sugano Eriko, Tomita Hiroshi, Fukuda Tomokazu, Ozaki Taku	4. 巻 1868
2. 論文標題 Role of calpain-5 in cerebral ischemia and reperfusion injury	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 130506 ~ 130506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2023.130506	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9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yasuo Miki
2. 発表標題 Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuo Miki et al.
2. 発表標題 Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三木康生, 鎌田耕輔, 後藤慎太郎, 櫻庭裕丈, 森文秋, 山形和史, 鬼島宏, 福田眞作, 若林孝一
2. 発表標題 頭部MRIで異常所見を欠く神経核内封入体病の1剖検例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuo Miki, Eiki Tsushima, Koichi Wakabayashi, Thomas T Warner, Niall Quinn, Janice L Holton, Helen Ling
2. 発表標題 Clinical pointers to help identify multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease or progressive supranuclear palsy
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三木康生, 鎌田耕輔, 明本由衣, 対馬史泰, 櫻庭裕丈, 山形和史, 黒瀬顕, 福田眞作, 若林孝一
2. 発表標題 交通性水頭症を呈したleptomeningeal myelomatosisの1剖検例
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三木康生, 竹内祐貴, 村澤真吾, 高安忍, 対馬史泰, 掛田伸吾, 水上浩哉, 若林孝一
2. 発表標題 不可逆性の病変を脳梁膨大部に認めたメトロニダゾール脳症の1剖検例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三木康生, 渋谷絵里, 吉澤忠司, 富山誠彦, 若林孝一
2. 発表標題 陳旧性脳梗塞により一側の錐体路が断絶していたにも関わらずTDP-43陽性封入体の程度に左右差を認めなかった筋萎縮性側索硬化症の1剖検例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三木康生
2. 発表標題 シヌクレイノパチーの病理
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuo Miki, Makoto Tanaka, Shuji Shimoyama, Asa Nakahara, Akiyoshi Kakita, Koichi Wakabayashi
2. 発表標題 Qualitative and quantitative alterations of synaptotagmin 13 in synucleinopathies
3. 学会等名 20th International Congress of Neuropathology（国際学会）
4. 発表年 2023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
研究分担者	丹治 邦和 (TANJI KUNIKAZU) (10271800)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	削除: 2023年2月16日
研究分担者	若林 孝一 (WAKABAYASHI KOICHI) (50240768)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	古川 智範 (FURUKAWA TOMONORI) (60402369)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	

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			
英国	University College London			
スイス	スイス連邦工科大学ローザンヌ校			