

レヴィ小体構成蛋白α-シヌクレインの伝播・凝集機序解明と革新的進行阻止療法の開発

	研究代表者	順天堂大学・大学院医学研究科・教授 服部 信孝 (はっとり のぶたか)	研究者番号：80218510
	研究課題情報	課題番号：24H00068 キーワード：パーキンソン病、α-シヌクレイン、レヴィ小体、IP/RT-QuIC、タンパク伝播	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

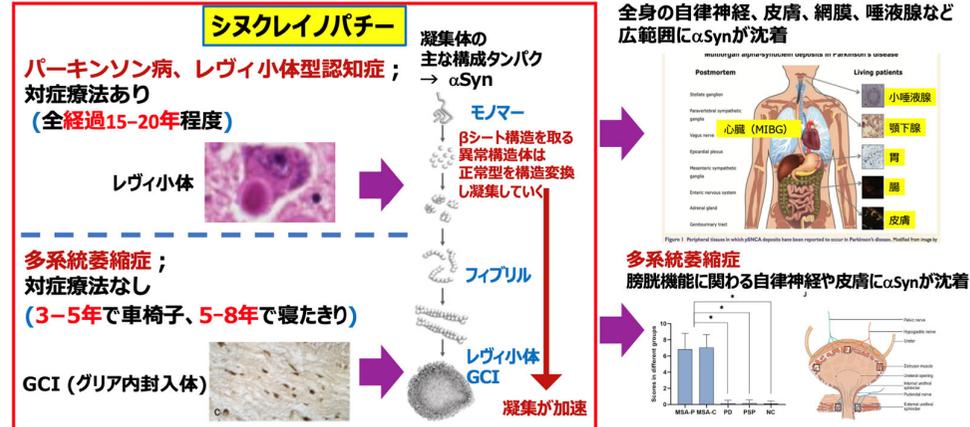
●研究の全体像

パーキンソン病(PD)はアルツハイマー病(AD)と同様に進行性の神経変性疾患であり、現時点では根治のための治療法は勿論、進行を遅延させる疾患修飾療法も存在しない。超高齢社会を迎えた我が国ではPDのパンデミックが予想されており、根治が困難なことを考えると疾患修飾療法の開発は喫緊の課題と言える。ADでは早期診断・早期治療介入が不可欠であることが明らかになっており、PDにおいても早期診断による疾患修飾療法の開発が望まれている。そのためには、神経病理学的診断マーカーであるレヴィ小体の形成機序とその主要構成蛋白であるα-Synuclein (αSyn) のプリオン病様の伝播機序について解明する必要がある。そこで本研究課題では下記の大きな目標を掲げ、研究を計画する。

- ①世界で初めて存在を証明した血中の異常αSynシードの検出法Immunoprecipitation-based real-time quaking-induced conversion (IP/RT-QuIC)による技術を用いて、レヴィ小体の主要構成蛋白αSynの伝播・凝集機序について明らかにする。
- ②αSynの伝播・凝集機序に着目した遺伝性PDの責任遺伝子産物の機能解析により普遍的な病態発症機序を解明する。α-シヌクレインパチーには、下図に示すようにパーキンソン病、レヴィ小体型認知症、そして予後が悪い多系統萎縮症がある。神経病理学的にはレヴィ小体、グリア内封入体があり、何れもαSynが主要構成成分である。興味深いことに脳内のみならず全身臓器に沈着していることが報告された。皮膚にも沈着しており、神経間のみでは説明が出来ない。おそらく神経間のみならず血液を介した伝播も含めて異常αSynシードが伝播すると指摘されている。本課題では、異常αSyn伝播をコアに、何故レヴィ小体やグリア内封入体が形成されるのかを明らかにする。加えて遺伝性パーキンソン病の病態から発症機序を明らかにする。

α-シヌクレインの凝集メカニズムとその伝播様式の解明

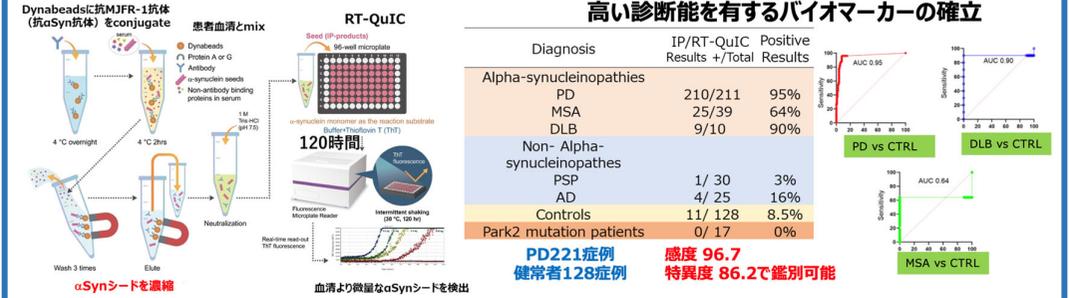
⇒本質的原因究明に繋がる



シヌクレインパチーはいずれも脳のみならず全身にも沈着する。伝播様式は不明

●本研究の着想に至った経緯

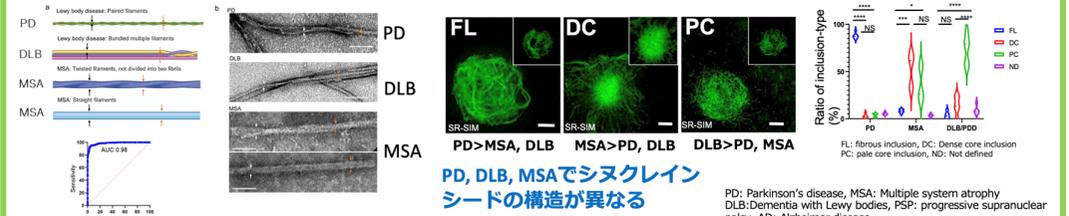
異常αSynが皮膚も含めて全身に沈着していることから血液中にも存在している可能性を考えた。これまで髄液中に存在することは、証明されていたので血中には微量しか存在しないことを考え、免疫沈降法を組み合わせることで血中にも存在することを証明した (Nat Med 2023)。更にシヌクレインパチーによって異常αSynシード構造が異なることが判明した。このことからαSyn構造に依存して臨床型が決まる可能性を示す。更にシヌクレインパチーのリスク群であるレム睡眠行動異常症でも24-34%に陽性を示したことからパーキンソン症候群発症前に発症リスクの高い群を見出すことが可能と考え、早期診断が可能であれば血中の異常αSynシードを除去する治療法が疾患修飾療法として応用出来ると考え本研究提案の着想に至った。



この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

- 以下1)-6)の6項目を課題研究期間に明らかにする
- 1)より利便性の高いIP/RT-QuICによる血液診断システムの技術開発、2) IP/RT-QuICによるレム睡眠時行動異常症(RBD)及び遺伝性パーキンソン病(PD) キャリアのリスク群の診断研究、3) IP/RT-QuIC法による臓器・脳領域における異常αSynシードの分布解析、4) レヴィ小体形成とαSyn凝集体分解のメカニズムの解析、5) αSyn伝播制御に関わる遺伝性PDの病態に基づく孤発型PDの発症機序解析、6) αSynの蓄積するシヌクレインパチーの疾患修飾療法(血漿交換療法)の確立。
- 各シヌクレインパチーによって、シード構造が異なることが明らかになった(下図)。シード構造の違いにより早期であっても鑑別できる技術開発を目指す。1-3)では早期診断技術及び臓器間伝播についてRT-QuIC法を使って確認する。パラフィン切片でも、RT-QuICの応用を確認出来ている。

シヌクレインパチーの鑑別法の確立



●シヌクレインパチーの進行を止める疾患修飾療法の確立

- 4),5),6)の課題で新規治療法の開発をめざす。異常αSynシードの伝播阻止及び除去療法(血漿交換療法)の確立を目指す。
- 4) オートファゴソームとリソソームが融合して分解されるので、効率的に分解過程が促進するようにリソソームが微小管中心周辺に集積するような薬剤のスクリーニングを行う。既に既存薬のスクリーニングは終了しておりヒット化合物6種の同定を終了している。また、液-液相分離(LLPS)に異常αSynが関わっていることを見出した。その結果、LLPSの破綻によってαSynは線維化することを見出した。加えてその線維化を抑制する薬剤候補を同定出来ている。
- 5) 遺伝性パーキンソン病の病態からドーパ反応性パーキンソン症候群の病態を明らかにする。特にProsaposinによる遺伝子改変マウスを作出出来ており、神経細胞脱落の機序を明らかにする。
- 6) 血中に異常αSynシードが存在することから、除去することで進行阻止可能か、臨床研究を行う。