

◆分子神経生物学分野

統合失調症関連分子ニューレグリン1は、グルタミン酸神経活動依存的な放出調節を受けることを解明

脳研究所分子神経生物学分野では、ニューレグリン1投与による統合失調症モデル動物の解析を進めています。しかし、神経活動と生体内ニューレグリン1の動態との関連性は不明でした。今回、当分野の岩倉百合子助教を代表とする研究グループは、中枢神経系の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸により、生体内のニューレグリン1がシェディングと呼ばれる切断プロセスを経て神経細胞から放出されることを明らかにしました(H29.3.28 PLoS Oneに掲載)。

大脳皮質及び海馬神経細胞は、グルタミン酸刺激を受けて、細胞に多く存在するニューレグリン1 (NRG1-typell) のシェディングと放出を行いました。このシェディングは、切断酵素であるADAMsにより行われました。ニューレグリン1は神経栄養因子であり、神経細胞の発達やグルタミン酸神経伝達に関与することが知られています。今回の研究結果は、ニューレグリン1と興奮性グルタミン酸神経伝達との相互調節メカニズムが、中枢神経の正常な発達や機能調節に寄与する可能性を示します。

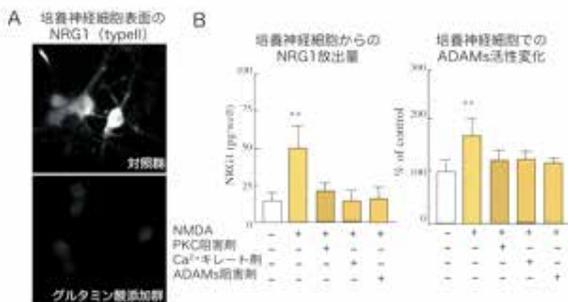


図1: ラット大脳皮質初代培養神経細胞における、グルタミン酸刺激によるニューレグリン1 (NRG1) シェディングの促進。

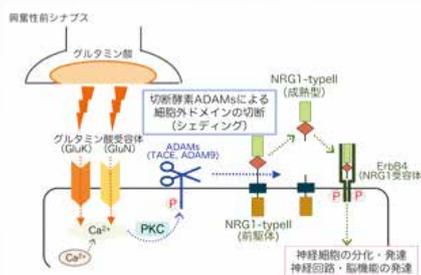


図2: 発達中のラット大脳皮質・海馬における、グルタミン酸神経伝達によるニューレグリン1 (NRG1) シェディング調節モデル。放出されたNRG1は受容体であるErbB4を活性化し、神経細胞の発達や機能調節を行うことが示唆されます。

◆脳神経外科学分野

ドラッグスクリーニングを用いてテモゾロミド耐性膠芽腫に有効な化学療法剤を同定

膠芽腫 (GBM) に対する標準治療は可及的摘出及び放射線、テモゾロミド (TMZ) による化学療法です。TMZ 治療中の再発に対しては有効な治療法はなく、極めて予後不良です。今回、当分野はヒト GBM initiating cells (GICs) を TMZ 含有培地で培養し、TMZ 耐性 GIC 細胞 (GICR) を樹立しました (図1)。更に 1,342 種の薬剤ライブラリでスクリーニングを遂行し、新規治療薬候補、1-(3-C-ethynyl-β-D-ribofuranosyl)

uracil (EUrd) を同定しました (図2)。EUrd は in vitro で多種の膠芽腫細胞に治療効果を示し、担癌マウスモデルでも抗腫瘍効果を示しました (図3)。TMZ 治療中の再発に対して、EUrd が治療候補として期待されます。(Tsukamoto et al. Stem cells. 2016;34(8):2016-2025.) この研究は北海道大学遺伝子病制御研究所、北海道大学薬学研究院との共同研究です。

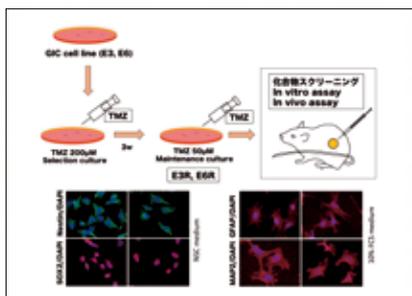


図1

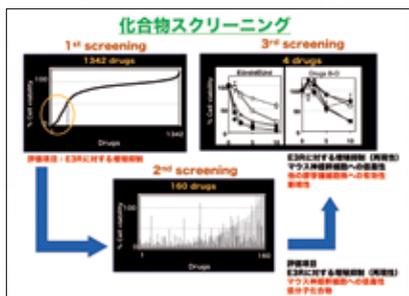


図2

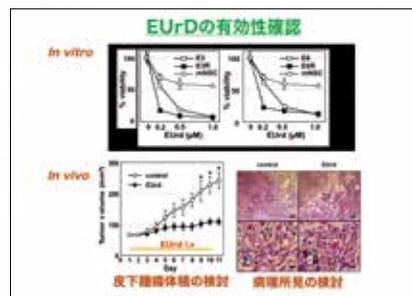
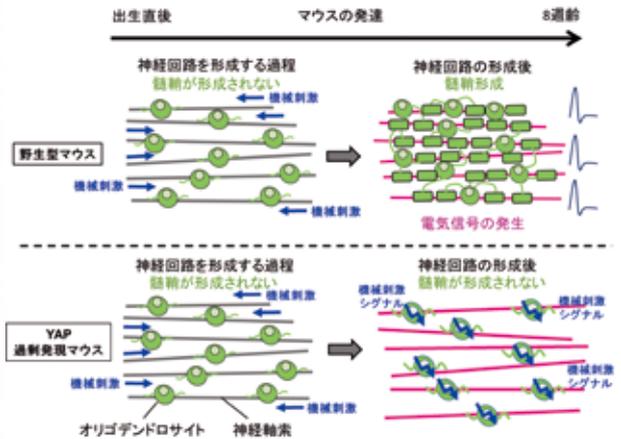


図3

◆細胞神経生物学分野

メカニカルストレスが脳細胞へ与える影響の一端を解明

脳研究所細胞神経生物学分野の崎村建司教授と自然科学研究機構生理学研究所の清水健史助教、池前一裕教授、慶応大学医学部の田中謙二准教授の共同研究グループは、地球の重力や、生体の運動に伴う進展・圧縮刺激など、我々地球上のすべての生物に対し日常的に影響を与える機械刺激(メカニカルストレス)に着目し、メカニカルストレスが脳内のグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトにどのような影響を与えるかを詳細に調べました。その結果、オリゴデンドロサイトがメカニカルストレスに応答し、YAPとよばれる因子を活性化し、オリゴデンドロサイトの形態と成熟過程を制御していることを解明しました(Glia(2017)65, 360-374)。今回の発見は、髄鞘に異常が認められる多発性硬化症など、さまざまな疾患の治療や原因究明に役立つと考えられます。(H28.12.8プレスリリース)



◆システム脳生理学分野

長い持続音の終わりをコードするマウス大脳皮質聴覚領野

音の持続時間をどう検出・処理するかは良く判っていません。当分野はマウス聴覚野の応答をフラビン蛋白蛍光イメージング法で解析し、長い持続音の終わりにOFF応答が出現することを見つけました。OFF応答は、短い持続音でははっきりしませんが、予め長い持続音を聞かせた後では、短い持続音にもOFF応答が出現し、短期シナプス可塑性の関与が想定されました。OFF応答はNMDA受容体阻害剤でブロックされたことから、NMDA受容体依存性のシナプス抑圧によって生じる脱抑制がOFF応答を出現させると考えられます。OFF応答は一次聴覚野に隣接する小領域に局在し(図1)、音の周波数依存性は見られませんでした。これらの結果は、音の持続時間を検出するために、NMDA受容体依存性の短期シナプス可塑性が関与すること、またこの目的に特化した領域がマウス聴覚野の一部に局在することを示しています。(H28.9 Scientific Reportsに掲載)

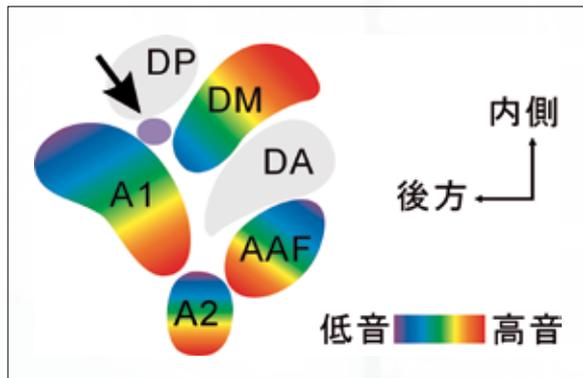


図1: マウス聴覚野の模式図。矢印が今回発見されたOFF応答の領野。A1, AAF, A2, DA, DM, DPはこれまで同定されている領野。音の高さにより応答部位が変化する領野は虹色で示されている。

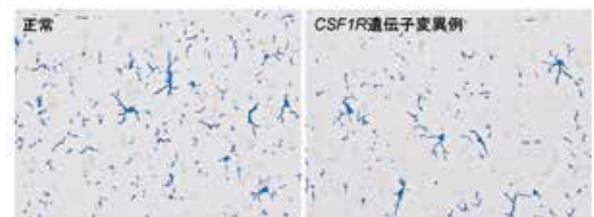
◆病理学分野

神経軸索変性を来す新たな疾患概念、ミクログリオパチーの存在を患者脳で確認

脳研究所病理学分野の他田真理助教らは、新たな疾患概念であるミクログリオパチーの患者脳において、初めて、ミクログリアの形態学的、量的異常が存在することを示しました。

近年、ミクログリアの制御に必須である遺伝子の変異により遺伝性白質脳症を生じることが見出され、ミクログリアの異常により神経軸索変性を来す、ミクログリオパチーの存在が提唱されました。本研究では、その代表的な遺伝子の一つであるCSF1R遺伝子の異常による白質脳症の患者脳において、ミクログリアの脳内分布に異常があり、正常脳に比し出現が乏しい部位があること、また、ミクログリアの突起や細胞内器官に形態異常があることを示しました。このことはミクログリオパチーの存在を強く示唆します。

今後は、ミクログリアの異常が神経軸索変性を引き起こす機序を明らかにし、それを抑制しうる方法を模索します。Tada M, et al. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Ann Neurol. 2016;80(4):554-65.



CSF1R遺伝子変異例では大脳皮質3-4層におけるミクログリアの数が正常に比し少ないことがわかります。

◆神経内科学分野

脳内免疫細胞ミクログリアを用いた 脳梗塞に対する新しい細胞療法

脳研究所神経内科の下畑享良准教授、金澤雅人助教らの研究グループは、薬剤を用いない簡単な刺激にて、脳保護的なミクログリアに変化でき、この細胞を脳梗塞ラットに投与したところ、その後遺症が大幅に改善することを報告しました。

血管が詰まることで発症する脳梗塞は、後遺症に苦しむ患者も多く、社会的な問題です。新たな治療法として、脳の免疫細胞であるミクログリアに着目しました。ミクログリアを脳梗塞に類似した環境、すなわち酸素とブドウ糖の濃度が低下した状況に短時間曝露させるといった簡単な刺激により、脳保護的なミクログリアに変化できることを初めて発見しました。さらに、脳梗塞を発症後、ラットにそのミクログリアを投与すると、血管、および神経細胞の再生が促進され、その結果、脳梗塞後遺症の回復が促進されることを、明らかにしました。

一般病院における治療の普及可能性を目指して研究を継続しています。(H29.2.13記者発表)

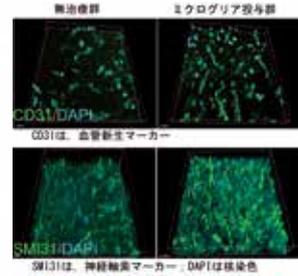


図1 保護的ミクログリア投与による、血管新生と神経軸索伸展

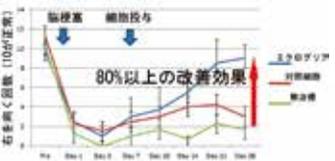


図2 保護的ミクログリア投与による運動感覚機能の改善

◆統合脳機能研究センター

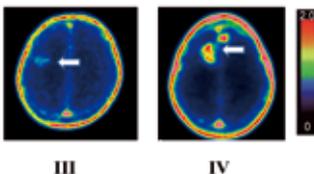
アクアポリンの発現が脳腫瘍の 悪性度に深く関与することを解明し、 新たな画像診断方法を提唱

脳研究所統合脳機能研究センターは、脳神経外科学・病理学分野と共同で、脳腫瘍におけるアクアポリン-1,4 (AQP1,4)の発現が、悪性度に強く関与していることをPET画像を用いて解明しました。この研究は、世界に先駆けて独自に開発したAQP1,4のPET用薬剤¹¹C]TGN020を用いることにより、生体(ヒト)にて画像化する方法を確立したことから解析可能となりました。図1は悪性度の異なる脳腫瘍の¹¹C]TGN020-PET画像で、これらの集積の違いを解析評価したものが図2です。悪性度の高いグレードIVは明らかにグレードIIIより高い集積が認められます。

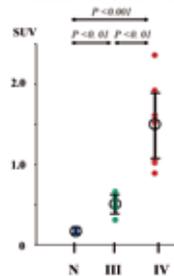
このことは、手術などの治療を行う前に、腫瘍の拡がりや悪性度を正確に評価することを可能とするもので、脳腫瘍の治療に大きく役立つことが期待されます。さらに、AQP1,4は、がん細胞の浸潤や増殖などに関与していることが示唆されており、今後これらをターゲットとした治療方法開発の可能性が期待できます。

(注)アクアポリン:細胞膜に存在し、水分子のみを選択的に透過させる水のチャネルで、細胞内の水の取り込みに関与しています。

PET:陽電子放射断層撮影と呼ばれる画像検査で、がん検診などで臨床的に応用されています。



(図1)脳腫瘍の画像(左:グレードIII、右:グレードIV)、矢印に示された部分が腫瘍本体で、青色から赤色になるほど高い集積があることを意味しています。悪性度の高いグレードIVの部位が高い集積を意味する赤色を示しています。



(図2)グレードIIIとグレードIVの集積を比較した図で、明らかにグレードIVで高値を示しています(p<0.01)。Nは健常者の結果です。

◆遺伝子機能解析学分野

脳神経疾患克服を推進する バイオリソース基盤構築に基づく 疾患研究の推進

当研究所は認知症を始めとした脳神経疾患の克服を目指し、ヒト患者に生じる複雑な病態解明に挑戦しています。その研究基盤となる脳神経疾患のヒト由来のバイオリソースの構築を従来から進め、国内有数のバイオリソース拠点に発展しています。バイオリソースとしてはゲノムDNA、脳脊髄液、血漿、リンパ芽球セルライン、剖検脳組織由来のDNA/RNAなどが国内の多施設から当研究所に収集されます。これらのヒト由来のバイオリソースを活用し、アルツハイマー病のリスク遺伝子の同定、認知症の早期診断手法としての脳脊髄液バイオマーカー、低侵襲性・汎用性を有する認知症の血液バイオマーカーの開発で成果を上げています。また、当研究所は文部科学省の共同利用・共同研究拠点として活動しており、これらの脳神経疾患のバイオリソースを活用した共同研究が国内外の研究機関と活発に行われています。

認知症など脳神経疾患のヒト由来バイオリソースの構築に基づく研究開発

認知症など脳神経疾患を多施設共同研究で収集

共同利用・共同研究拠点としてバイオリソースを活用した共同研究の推進



臨床・画像情報との相関検討による統合

多角的なアプローチによる脳神経疾患の病態解明と新規治療・診断ターゲットの同定

◆分子神経疾患資源解析学分野

ALSの新たな分子病態機序を解明

新潟大学脳研究所神経内科、分子神経疾患資源解析学分野の小野寺理教授らの研究チームは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の新たな分子病態機序を明らかにしました。

ALSは病態機序不明の運動神経変性疾患です。TDP-43蛋白質はALSでの細胞内封入体の主要構成蛋白で、遺伝性ALSの原因遺伝子となることから、ALS病態機序に深く関わると考えられています。またTDP-43を含め、ALSとの関連が想定される複数の蛋白質はRNA代謝に関連します。

本研究ではそのTDP-43自身のmRNA発現調節機構を報告しました。TDP-43蛋白による自己mRNAの選択的splicing調節やmRNAの核と細胞質の移動を介した複雑な発現調節機構を詳細に解析しています。さらにALS罹患組織ではこの機構の破綻がある事を報告しました。(図)(NAR (2016)44,5820-36)

今後、TDP-43の自己発現調節機構、選択的スプライシング、メチル化などに注目し研究を行います。ALSの病態機序解明を通じ臨床に還元を行うこと、即ちALSの早期診断、治療法解明に寄与することを目標としています。(H28.6.7プレスリリース)

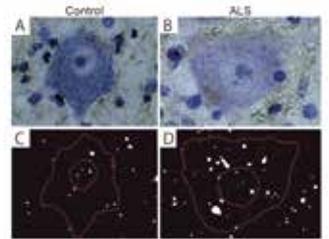


図 ALS罹患 運動神経細胞内のTDP-43 mRNAの分布
A、C) 非罹患 脊髄運動神経
B、D) ALS患者 脊髄運動神経
A、B) Hematoxylin染色
C、D) TDP-43 mRNA in situ hybridization
(細胞内の赤い点で囲まれた部分が核)
ALSの運動神経細胞では細胞質のTDP-43mRNA比率が増えています。

◆動物資源開発研究分野

マーモセット卵巣のマウスへの移植と卵胞刺激ホルモン投与により移植卵巣の成熟に成功

近年、マーモセットは脳研究の分野で大きく注目され、遺伝子改変動物が作出されていますが、まだ限られた研究機関以外での作出は困難な状況にあります。その一因として設備、経費面は勿論のこと、受精卵の確保が挙げられます。マーモセットでは、マウスのように一度に多数の受精卵を入手することが難しく、先行している研究機関では、大規模な飼育コロニーを持ち、必要な卵を確保して研究を進めています。私たちもマーモセットを用いたモデル動物の開発は脳研究推進に重要と考えていますが、マーモセットを大規模に飼育するためには多くの課題があり、それらの解決のための方法を検討しています。

そこで我々は他の研究機関、繁殖場等で実験終了や体調不良などで安楽死させる個体の卵巣に着目しました。これらの卵巣から受精卵を得ることができれば、小規模な研究に於いても受精卵を採取する有効な手段となり得ます。元々は廃棄される組織を貴重な遺伝資源として再利用することで、マーモセットの使用数の削減にも貢献できると共に、経費の削減という面でも有効と考えられます。

現在、我々は、共同研究機関や繁殖場の協力の下で安楽死個体からの卵巣を入手し、ヌードマウスに移植の後、ホルモン投与により成熟卵子を得ることに成功しました。

本成果は、平成28年度の生理学研究所-京都大学霊長類研究所-脳研究所合同シンポジウムにて発表しました。



図1



図2

図1: 本学の動物実験施設で飼育しているマーモセット。

図2: マーモセット卵巣をnude mouseに移植し、卵胞刺激ホルモン投与により、マーモセットの成熟卵子が得られました。

◆脳病態解析分野

小型魚類を使った神経疾患研究について解説

新しくできた私達の脳病態解析分野は平成28年度は主にこれまでの仕事を総説し、いくつかの報告としてまとめました。小型魚類は脊椎動物であり、そのほとんどの神経構造が我々哺乳類と対応可能です(Dev Growth Differ. 2017)(図1)。また可視性や遺伝子操作にすぐれ、生きたまま臓器、細胞、細胞内小器官、分子を追跡し、そして生理状態や疾患状態を観察することが可能です(Neurosci Res. 2017、ブレインサイエンスレビュー2017)。さらに近年では多種多様な魚種がモデル動物化されつつあり、個々に様々な特徴と利点があります(生体の科学2017)(図2)。

今後これらの特徴を生かし、さらに in vitro、培養細胞、ショウジョウバエ、マウス、ヒトサンプルをあわせて縦断的に解析することで、難病の多い神経精神疾患の病態解明につなげていきます。

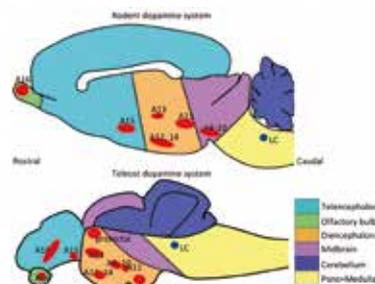


図1: げっ歯類(上)と小型魚類(下)のドーパミン神経とノルアドレナリン神経の分布。赤がドーパミン神経、青がノルアドレナリン神経。図はDev Growth Differ. 2017より。



図2: モザンビークの魚、アフリカメダカは、超短命で老化が早く、現在老化研究のモデル動物として注目されつつある。図は生体の科学2017より。