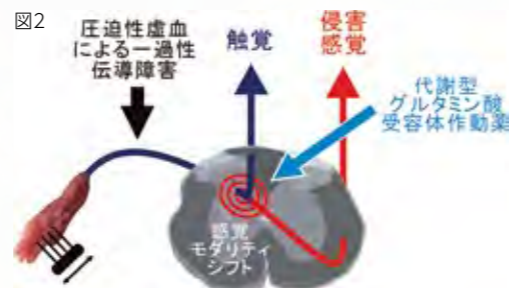
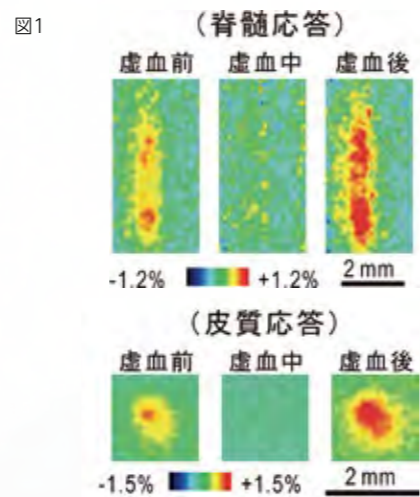


◆システム脳生理学分野

四肢の一過性虚血によるしびれの神経メカニズムを解明

脳研究所システム脳生理と医学部麻酔科のグループは、圧迫に伴う血流障害により異常感覚(しびれ)が生ずる神経メカニズムを明らかにしました。

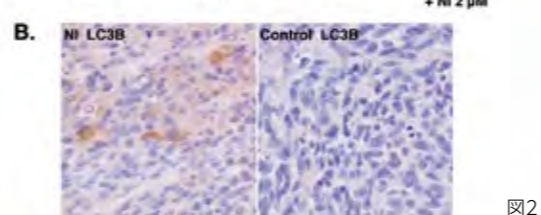
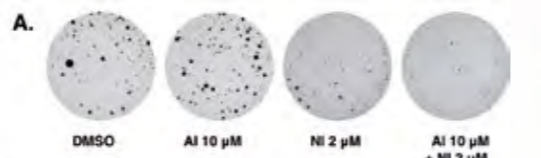
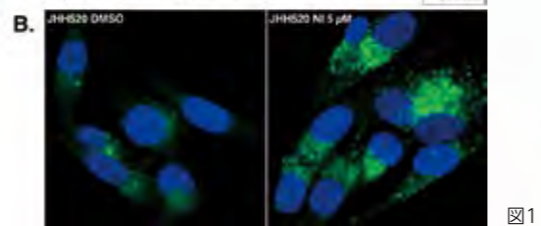
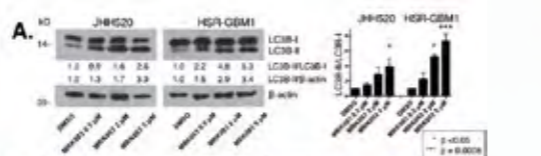
まずマウスの下肢振動刺激に対する脊髄と体性感覚野の応答をフラビン蛍光イメージングで可視化しました(図1)。その後、下肢を圧迫し、可逆的な血流遮断を起こすと、脊髄と体性感覚野の応答は消失しました。30分間この状態を維持した後に圧迫を解除すると、脊髄と体性感覚野の応答は、以前より増強しました。圧迫前の体性感覚野応答は、同側の脊髄後索を上行する触覚情報により生じますが、圧迫後は対側の側索を上行する侵害情報によって生じることも明らかになりました(図2)。また予め脊髄に抑制性代謝型グルタミン酸受容体作動薬を投与しておく、増強が阻害されることから、末梢神経の伝導遮断により自発発火が途絶し、抑制性代謝型グルタミン酸受容体が十分機能しなくなることが、一連の変化を引き起こすものと推測されます。(H28.7 Scientific Reportsに掲載)



◆脳神経外科学分野

Notch pathway及びオートファジーを標的とした悪性神経膠腫の新規治療戦略

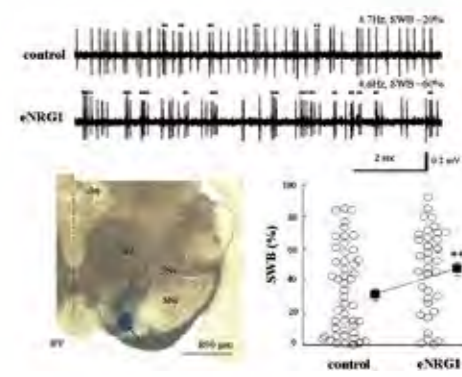
悪性神経膠腫に対し、手術及び放射線化学療法を行いました但未だ根治させる方法はありません。予後不良の一因として、治療抵抗性のグリオーマ幹細胞の存在が知られています。Notch pathwayは、そのグリオーマ幹細胞を維持するために重要な役割を成す事が明らかとなっており、Notchインヒビター(NI)はグリオーマ幹細胞株に対して有効であることが知られています。しかし、NIに対する耐性の原因として、オートファジーの関与が示唆されました(図1: LC3B Western blot法(A.)及び蛍光免疫染色(B.))。NIとオートファジー=インヒビター(AI)を組み合わせることで、グリオーマ幹細胞株に対し、強力な殺細胞効果が得られました(図2A.: Soft agar assay)。In vivoにおいても、NIによる脳腫瘍細胞におけるオートファジーの誘導が確認されました(図2B.: LC3B免疫染色)。



◆分子神経生物学分野

ニューレグリン1誘発性の統合失調症様異常行動はドーパミン神経活動の脱抑制による異常発火が原因であることを解明

統合失調症関連遺伝子として有名なニューレグリン1(eNRG1)の蛋白を、新生児マウス投与すると、当該動物は精神病様の異常な認知行動を成長後に呈します。難波寿明助教を代表とする脳研究所分子神経生物学のグループは、その統合失調症モデル動物の認知行動異常に中脳ドーパミン神経のバースト型過剰発火(SWB)が関与していることを明らかにしました。ニューレグリン1誘発性のドーパミン神経の過剰興奮は、ドーパミン神経の抑制性神経伝達物質GABAへの低感受性化が原因で、その機序はヘロイン中毒のものと同様類似していることが判明しました。(H28.3.3 Scientific Reportsに掲載)



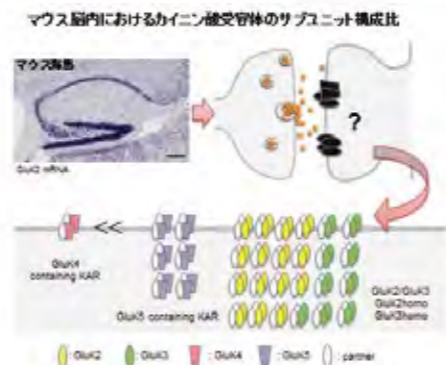
ニューレグリン1投与により、中脳ドーパミン神経発火にバースト発火パターンが頻発することを示す

◆細胞神経生物学分野

脳内におけるカイニン酸型グルタミン酸受容体の分子実態を解明

脳研究所細胞神経生物学分野の渡辺(飯田)和泉特任助教と崎村建司教授らが、カイニン酸型グルタミン酸受容体の脳内における分子実態を明らかにしました。カイニン酸受容体はてんかんや精神疾患と深く関連し、神経ネットワークの活動制御に重要であると考えられていますが、その分子実態の大部分は未解明のままです。渡辺特任助教らは、新たに開発した定量ウエスタンブロット法と受容体のノックアウトマウスを用い、マウス脳内においてカイニン酸受容体を構成するサブユニットの存在量を明らかにしました(J Neurochem. (2016) 136, 296-305)。さらにこの研究に関連して、慶應大学の共同研究グループが、カイニン酸受容体がシナプ스에組み込まれる分子機構を解明しました(Neuron (2016) 90, 752-67)。

これらの研究成果は、てんかんや精神疾患の原因解明と治療法開発に役立つことが期待されます。



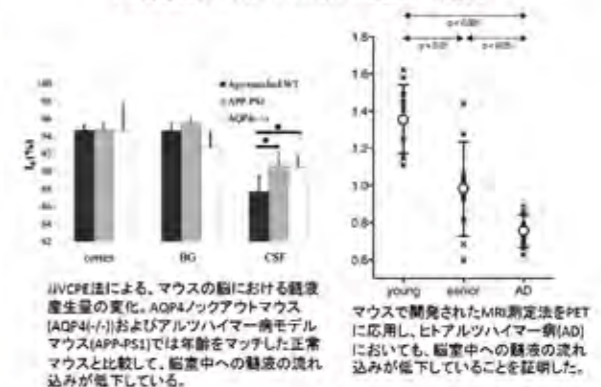
◆統合脳機能研究センター

アルツハイマー病におけるアミロイドβ蓄積に髄液排出不全が関与することを解明

脳研究所統合脳機能研究センターは、脳における水分子動態とチャンネル蛋白・アキアポリン-4(AQP4)の動きの解明を研究プロジェクトとして進め、脳内の水分子動態を可視化するMRI手法であるJJVCP法を開発し、AQP4ノックアウトマウスおよびヒトアルツハイマー病モデルマウスで脳脊髄液の排出不全が認められ、これがアルツハイマー病のアミロイドβの蓄積に関わっていることを解明しました。更にMRIで開発された手法をヒトのポジトロンCT(PET)に応用しアルツハイマー病症例においても脳脊髄液の排出不全が認められることを明らかにしました。

この手法の一般化および髄液排泄不全のメカニズムを解明することにより、アルツハイマー病の超早期診断・早期治療が可能となる可能性があります。

Alzheimerモデル動物における髄液の排出不全の発見と同測定法のヒトアルツハイマー症例への応用



◆神経内科学分野

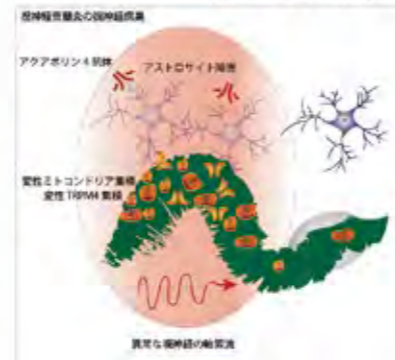
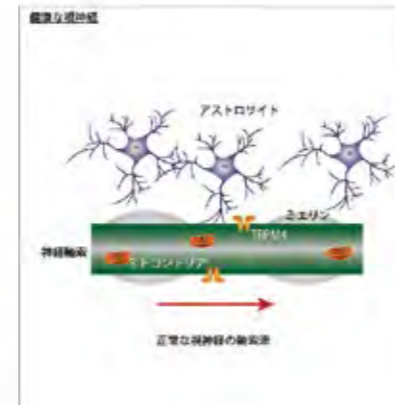
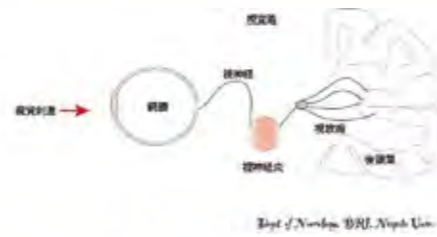
難病「多発性硬化症・視神経脊髄炎」の神経変性に関わる新たな仕組みを発見 — 神経保護を目指した治療法の開発に道筋 —

脳研究所神経内科の河内泉講師を中心とする「神経免疫研究グループ」は視神経脊髄炎 (NMO) の「神経障害の仕組み」を世界で初めて明らかにしました。

多発性硬化症 (MS) と NMO は、視神経、脊髄や脳に炎症が起こる神経難病です。MS と NMO では異なる免疫制御治療が開発されており、異常な免疫因子をある程度、制御することが可能となりましたが、神経を保護する治療法は未だ開発されていません。神経変性の病態機序を解明し、アンメット・メディカル・ニーズに応える神経保護療法を開発することが、世界で求められています。

MS では「未知の異常な免疫因子」により神経軸索を覆うミエリンが破壊され、NMO では「アクアポリン4抗体」により神経細胞・軸索をサポートするアストロサイトが破壊されます。引き続き、神経軸索にミトコンドリアが異常に集積し、神経軸索変性をもたらします。異常な免疫分子を制御する「免疫制御治療」とミトコンドリアと陽イオンチャンネルを制御する「神経保護治療」の組み合わせにより、MS と NMO の患者さんの QOL 向上が期待されます。

Hokari M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology*. 2016;79(4):605-24. (H28.2.3 プレスリリース)



視神経脊髄炎 (NMO) と多発性硬化症 (MS) では視神経に炎症を引き起こし、しばしば視力障害を来します。健康な視神経では、正常なアストロサイトが神経軸索を支持し、正常なミトコンドリアと正常な陽イオンチャンネルtransient receptor potential channel subfamily M member 4 (TRPM4)、正常な軸索流が、正常な軸索伝導を形成し、視覚

刺激を網膜から脳まで伝えます。一方、NMO では、異常な免疫分子・アクアポリン4抗体がアストロサイトを破壊します。神経軸索をサポートする役割を持つアストロサイトが破壊されることにより、変性したミトコンドリアと変性したTRPM4分子が軸索に蓄積し、軸索は腫大し、異常な軸索流となり、視覚刺激は網膜から脳まで伝わらなくなり、視力低下や視野欠損を来します。

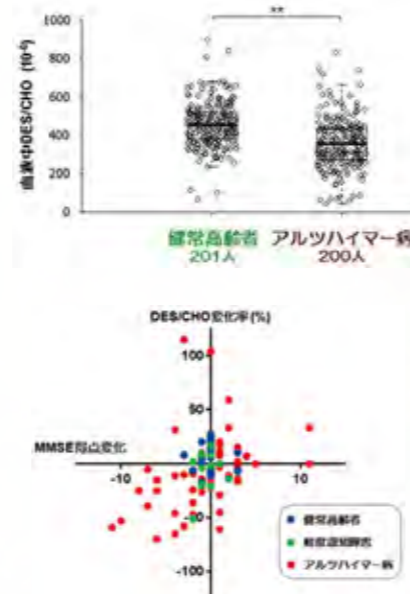
◆遺伝子機能解析学分野

アルツハイマー型認知症患者における認知機能変化を血液マーカーで測定

脳研究所遺伝子機能解析学分野の池内健教授らの研究グループとエーザイ株式会社は、共同研究により血液中の脂質代謝物質「デスモステロール」がアルツハイマー型認知症 (AD) の患者に生じる認知機能の経時的な変化とよく相関することを見出しました。

AD の診断は、脳画像検査や脳脊髄液検査などによって行われる場合がありますが、高価な機器が必要であることや検査の侵襲性などが課題とされています。そのため、侵襲性が低く、場所を問わず行える血液を用いた診断開発が求められており、新潟大学とエーザイの共同研究グループは、AD の血液マーカーの開発に取り組みました。

今後は、認知機能が正常もしくはMCIの時期に血液中のデスモステロールを測定することで、将来の認知症発症の予測や薬剤の効果判定など、様々な応用の可能性が期待されます。(H27.4.3 プレスリリース)



◆動物資源開発研究分野

ドーパミン神経伝達は大脳基底核における運動情報の伝達と運動の発現に不可欠であることを解明

自然科学研究機構生理学研究所の知見聡美助教と南部篤教授、新潟大学脳研究所の笹岡俊邦教授、北里大学の佐藤朝子研究員らの共同研究チームは、ドーパミンD1受容体を介する神経伝達が、大脳基底核における神経回路のうち運動を引き起こすように働く経路の信号伝達と、運動の発現に不可欠であることを明らかにしました。脳研究所と生理学研究所は平成27年3月に連携・協力の推進に関する基本協定を締結しております。

研究チームは、新たに開発した遺伝子改変マウスを用いて、ドーパミンD1受容体がない時にマウスの運動量が減少することがわかりました。また、大脳皮質を電氣的に刺激して運動の指令をシミュレートし、ドーパミンD1受容体を介する情報伝達がなくなると「直接路」を通る信号がうまく伝わらなくなり、運動が起こりにくくなることがわかりました。

このことは、パーキンソン病における「無動」の症状発現に関係していると考えられ、パーキンソン病の効果的な治療法の開発につながるものと期待できます。(H27.10.1 プレスリリース)

(図1) マウスの動きを継続的に、Dox投与前から投与27日後まで測定しました。遺伝子改変マウスにDoxを投与すると(図中の赤色グラフ)、1週間目(1-6日目)からマウスの運動量は減少し始め、投与期間を通して減少が続きました。一方、他のマウス(Dox投与前の遺伝子改変マウス、Dox投与前の野生型マウス)には、運動量減少はありませんでした。

(図2) 脚内核の神経活動を記録し、大脳皮質の電気刺激に対する応答を調べました。Dox投与前は、興奮-抑制-興奮の3相性の活動が見られます(図上)、Dox投与前によるD1受容体がない状態で、抑制が消失しました(図下)。

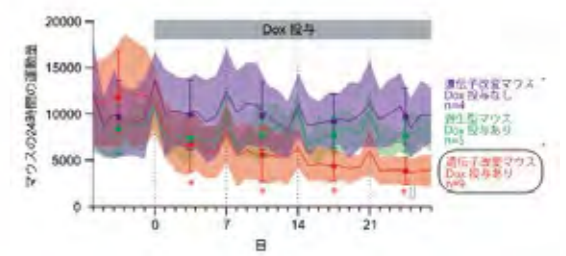


図1

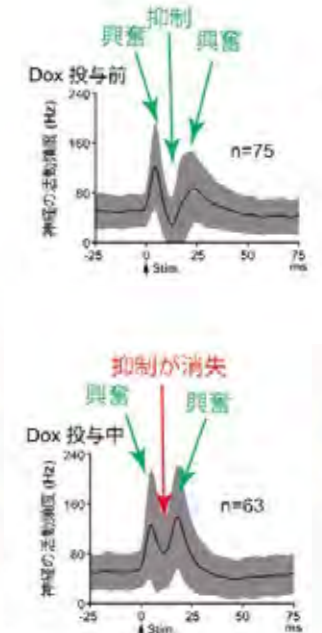


図2

◆分子神経疾患資源解析学分野

脳小血管病の新たな発症機序を解明

脳研究所神経内科学分野の小野寺理教授らの研究チームは、血管性認知症の主要な原因である脳小血管病(図1)の新たな発症機序を明らかにしました。

これまでHTRA1遺伝子のホモ接合変異が稀な脳小血管病を引き起こすことがわかっていました。本研究では、HTRA1遺伝子のヘテロ接合変異による脳小血管病に焦点をあて、その頻度と発症機序を明らかにしました。まず、重度の脳小血管病患者113名のDNAを収集し、6名(5.3%)にHTRA1遺伝子のヘテロ接合変異を発見しました。次に、これらの変異に由来する異常なHTRA1蛋白が、正常なHTRA1蛋白の活性化を阻害することを明らかにしました(図2)。このことはHTRA1蛋白の機能低下によって発症する脳小血管病患者が多数潜在することを示唆します。

今後は、病的なHTRA1遺伝子変異のアレル頻度を明らかにし、低下したHTRA1蛋白の機能を補完する方法を模索します。(H28.5.23 プレスリリース)

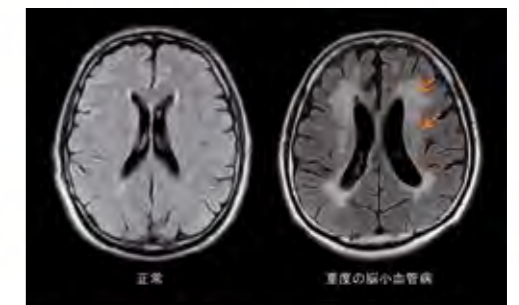


図1 脳小血管病患者の脳T1画像
脳小血管病患者では、網膜不全により脳幹部に微血管病変(発現)が形成されます。



図2 HTRA1蛋白の活性化機構
HTRA1蛋白は3量体を形成し、隣接する分子を活性化します。この機構を阻害する変異はヘテロ接合でも脳小血管病を発症します。