

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

αシヌクレイン蓄積に対する TGN-073 の効果の検討

研究代表者 石田 和久¹⁾

研究分担者 五十嵐 博中²⁾

1) 量子科学技術研究開発機構 2) 新潟大学脳研究所

研究要旨

パーキンソン病(PD)は神経細胞内にαシヌクレインタンパク質の凝集体が蓄積し、神経細胞死を起こすことがその原因であると考えられている。先行研究において、aquaporin-4(AQP4)の発現量の低下がαシヌクレインの脳内からのクリアランスの低下を生じ、蓄積を増大させることが報告されている。

これとは反対に本研究では脳研究所五十嵐博中教授により作出された AQP4 機能促進薬 TGN-073 を投与することでαシヌクレインのクリアランスの促進と蓄積抑制が可能であるか否かを検討するため、パーキンソン病モデルマウスに TGN-073 を投与する実験を行った。

A. 研究目的

AQP4 の機能促進によって、脳内の細胞外αシヌクレインのクリアランスを促進し、αシヌクレイン蓄積とそれに伴う神経変性、運動機能障害が抑制できるか否かを検討する。これによって AQP4 機能促進薬がパーキンソン病治療薬となり得るか否かを明らかにする。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

マウスの線条体に A53T 変異型のαシヌクレインを凝集させた線維を注入した。これにより注入の3ヶ月後には線条体及び投射関係にある黒質等の脳部位にαシヌクレイン蓄積が生じ、パーキンソン病様の運動機能障害を呈する PD モデルマウスを作出した。この PD モデルマウスに対して TGN-073 を3ヶ月間投与しその効果を評価した。評価方法として、脳内のαシヌクレインの蓄積と神経細胞脱落を免疫組織化学染色で、運動機能を rotarod 試験及び wire hang 試験で評価した。また PBS を線条体に注入したマウスを非 PD モデルマウスとした。

本研究では動物実験を含むが、「動物の愛護及び管理に関する法律」に示される基準に適合し、

また京都府立医科大学動物実験規定を遵守する。以上に関して京都府立医科大学動物実験委員会に承認された動物実験計画を遂行した。

C. 研究結果

免疫組織化学染色によって、脳内のシヌクレイン蓄積を評価したところ、TGN-073 非投与群の PD モデルマウスでは注入部位である線条体のみならず、黒質緻密部、扁桃核、運動皮質等の部位でもリン酸化αシヌクレインの蓄積が認められた。さらに注入側の黒質緻密部のドパミン作動性ニューロン数は対側と比して90%に減少していた。一方 TGN-073 投与群 PD モデルマウスでは線条体のリン酸化αシヌクレインの蓄積病理は変化しなかったものの黒質では減少傾向が認められ、ドパミン作動性ニューロンも減少していなかった。

wire hang 試験では非投与群 PD モデルマウスでは対照群マウスと比較して、ぶら下がり時間に変化はなく、TGN-073 投与群も有意な差は認められなかった。Rotarod 試験においては、非投与群 PD モデルマウスでは非 PD モデルマウスと比較して、落下までの時間が短くなる傾向が認められたが、

TGN-073 投与群 PD モデルマウスでは落下までの時間は非 PD モデルマウスと同等程度になった。

D. 考察

TGN-073 投与群においては、黒質における α シヌクレイン蓄積病理が非投与群と比較して減少傾向を示し、加えてドパミン作動性ニューロン数の減少も認められなかった。この結果は、TGN-073 投与により α シヌクレイン蓄積が抑制され、それに伴うドパミン作動性ニューロンの脱落が防止される可能性を示唆している。一方、行動試験においては、wire hang 試験および rotarod 試験のいずれにおいても、PD モデルマウスと非 PD モデルマウス間で有意な差は認められなかった。これは、黒質におけるドパミン作動性ニューロンの脱落が約 10%にとどまったため、運動機能障害が十分に発現しなかったことによると考えられる。したがって、TGN-073 の治療効果をより明確に評価するためには、 α シヌクレイン線維注入後の解析までの期間を延長するなど、 α シヌクレイン蓄積およびそれに伴うドパミン作動性ニューロン脱落をより顕著に引き起こす実験条件への変更が必要であると考えられる。

E. 結論

TGN-073 の投与は α シヌクレインの蓄積に伴うドパミン作動性ニューロンの脱落を抑制することを明らかにした。運動機能障害に対する効果は更なる検討が必要である。

F. 研究発表 (上記課題名に関するもの)

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし