

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成27年6月18日(木)午後5時5分(日本時間)  
(新聞) :平成27年6月19日(金)付 朝刊

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学



報道関係各位

平成27年6月16日

国立大学法人 東京医科歯科大学

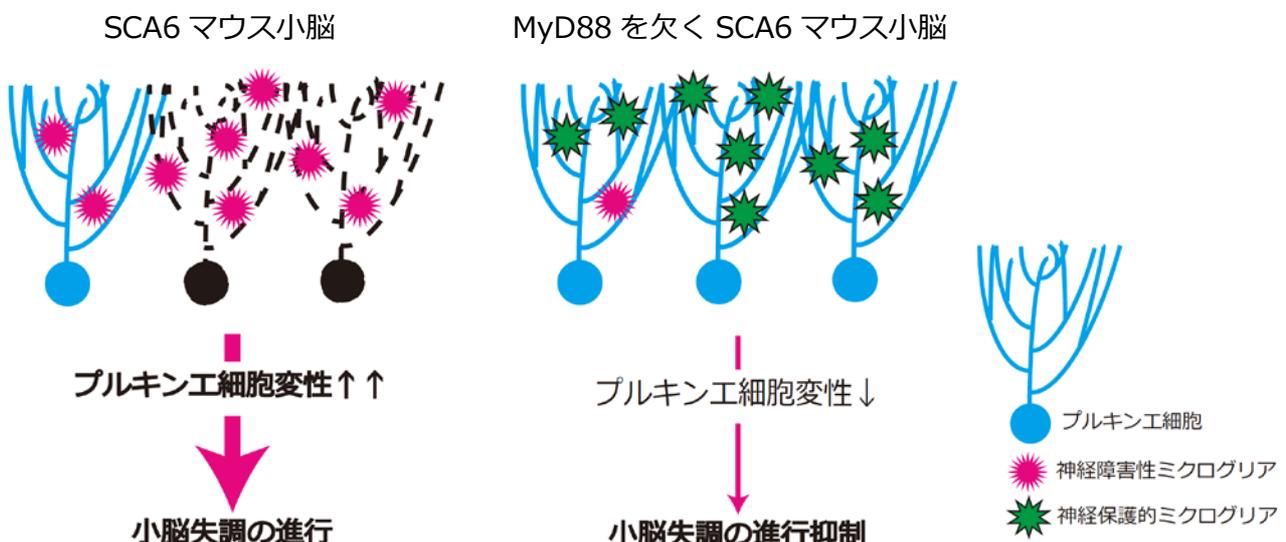
国立開発研究法人 科学技術振興機構 (JST)

「 脊髄小脳失調症6型の進行に脳内免疫システムが関与 」  
— 神経変性疾患の治療開発につながることを期待 —

### 【ポイント】

- 小脳の神経細胞が徐々に脱落し運動機能が低下する脊髄小脳失調症6型の病態に、神経炎症が関与することを初めて示しました。
- ミクログリア細胞(注)の活性を抑えることで脊髄小脳失調症6型モデルマウスの初期病態を軽減させることに成功しました。
- 脊髄小脳失調症の新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学脳統合機能研究センターの渡瀬准教授と相川特任助教の研究グループは、脊髄小脳失調症6型(SCA6)の病態の進行に、脳内の免疫を担うミクログリアと呼ばれる細胞の活性化が関与していることをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業(CREST)の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Human Molecular Genetics(ヒューマンモレキュラージェネティクス)に、2015年6月1日付けでオンライン速報版が先行公開され2015年6月18日午前9時05分(英国夏時間)に完全版がオンライン発表されます。



【図1】 MyD88 遺伝子欠損によるSCA6モデル症状の改善メカニズム

## 【研究の背景】

脊髄小脳失調症は、アルツハイマー病、パーキンソン病に次いで患者数が多い神経変性疾患で、有効な治療法は確立されていません。今回の対象であるSCA6は、日本で最も患者数の多い優性遺伝性の脊髄小脳失調症の1つで、治療法の開発が強く望まれています。SCA6では、その原因遺伝子 *CACNA 1A* 遺伝子に存在するCAGリピート配列と呼ばれる繰り返しの塩基配列(C=シトシン、A=アデニン、G=グアニン)が異常に長く伸びています。*CACNA 1A* 遺伝子はP/Q型電位依存性カルシウムチャネル(注)という神経細胞同士の電気信号の伝達に重要な役割を果たすタンパクをつくる遺伝子ですが、SCA6患者ではアミノ酸の1種であるグルタミンの繰り返し配列(ポリグルタミン)が異常に伸長したチャネル分子が産生され、次第に細胞内に蓄積することが知られていましたが、神経細胞変性に至るメカニズムは不明でした。研究グループでは、伸長CAGリピート繰り返し配列をマウス *CACNA 1A* 遺伝子に組み換え技術を用いて導入し、SCA6患者の症状(運動機能低下やプルキンエ細胞(注)変性)を再現したSCA6モデルマウスを開発に成功しており(Unno et al, PNAS, 2012)、このマウスの利用により病態の解明が進むことが期待されていました。

## 【研究成果の概要】

研究グループは、プルキンエ細胞と呼ばれる小脳の神経細胞がSCA6で変性に陥る機構を解明するため、SCA6モデルマウスの小脳の遺伝子発現状況をマイクロアレイ法という方法を用いて網羅的に解析しました。その結果、SCA6モデルマウスでは、プルキンエ細胞変性が確認できるより前に、脳内の免疫系を担うミクログリア細胞が活性化していることが明らかとなりました。

ミクログリアは神経組織が傷害を受けると活性化されますが、活性化したミクログリアは神経変性を悪化させる神経細胞傷害的なタイプ(M1)と、神経細胞保護的な役割を担うタイプ(M2)、さらにそれらの中間的な状態をとりうるということが知られています。詳細な解析の結果、SCA6モデルマウスの病初期では、M1型の細胞傷害的なミクログリアが優位に活性化されており、プルキンエ細胞変性を悪化させている可能性が考えられました。

活性化したミクログリアはある特定の Toll 様受容体(TLR)(注)タンパクを発現しており、TLRシグナルがミクログリアを活性化していると予想しました。そこでTLRシグナルの伝達を仲介する分子MyD88の遺伝子を欠損させたマウスを利用し、SCA6モデルマウスとの交配により、ミクログリアの活性化の抑制を試みました。その結果、作成した2重変異マウスでは運動機能改善やプルキンエ細胞変性が抑制され、SCA6の症状が改善していました。これらの結果は、ミクログリアの活性化がSCA6の病態を悪化させることを示唆するものです。

## 【研究成果の意義】

本研究は、SCA6の初期病態におけるミクログリアの活性化とそれによる神経炎症の役割を明らかにしたもので、TLRシグナルの機能を阻害することで、この病気の初期の病態を軽減できる可能性を示しました。近年、TLRは自己免疫疾患などの治療ターゲットとしても注目されており、その機能を抑制する小分子化合物の開発が製薬企業等によりすすめられています。今後それらの化合物をSCA6モデルマウスへの投与する検証実験をとおして、有効な治療法が開発されることが期待されます。また今後SCA1など他の脊髄小脳失調症モデルやSCA6病態の中期以降におけるミクログリアの役割が詳細に明らかになることが期待されます。

## 【用語説明】

注1)ミクログリア:脳や脊髄に存在する免疫細胞で、中枢神経系を構成する細胞の約5-20%を占める。正常状態では細長い突起を動かしながら周囲の環境を監視している。しかし、神経細胞の障害などにより、過度に活性化すると、炎症性物質(炎症性サイトカインなど)を産生し、神経細胞の機能異常などを引き起こすことが知られている。

注2)P/Q型電位依存性カルシウムチャネル:細胞膜の脱分極を感知して開口し、細胞外から細胞内へカルシウムイオンを選択的に透過させるイオンチャネルの一種で、神経系に広く分布し、神経細胞終末からの神経伝達物質の放出などの重要な役割を果たすことが知られている。

注3)プルキンエ細胞:小脳皮質に存在する大型の神経細胞で、多数の分枝をもつ大きな樹状突起が特徴的である、チェコの解剖学者ヤン・エヴァンゲリスタ・プルキンニェにより発見された。運動協調性に関する小脳皮質からの唯一の出力で、深部小脳核細胞に対して抑制性の投射を行っている。

注4)Toll様受容体(TLR):自然免疫の機能を持つ受容体センサー。ヒトで10種類発見されており、TLRを最初に発見したブルース・ボイトラーは2011年にノーベル医学生理学賞を受賞した。もともとは主に外来病原体のリポ多糖やリポたんぱく質、DNAやRNAを認識して細胞内シグナルを伝えることにより、免疫応答を引き起こす受容体として同定されたが、最近神経組織傷害によって細胞から放出されたさまざまな因子を認識して炎症反応を引き起こす作用があることが明らかとなってきた。

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター

渡瀬 啓(ワタセ ケイ)

相川 知徳(アイカワ トモノリ)

水澤 英洋(ミズサワ ヒデヒロ)

Tel:03-5803-4716 Fax:03-5803-4716

E-mail:keinuro@tmd.ac.jp

### <JSTの事業に関すること>

川口 哲(カワグチ テツ)

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's五番町

Tel:03-3512-3524 Fax:03-3222-2064

E-mail:crest@jst.go.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

Tel:03-5803-5833 Fax:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

Tel:03-5214-8404 Fax:03-5214-8432

E-mail:jstkoho@jst.go.jp