



## プレス通知資料（研究成果）

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会

※本件に係る報道解禁

テレビ・ラジオ・インターネット：日本時間 8 月 17 日（木）午前 0 時  
新聞：日本時間 8 月 17 日（木）朝刊

2023 年 8 月 7 日

国立大学法人東京医科歯科大学

### 「パーキンソン病原因タンパク質・ $\alpha$ シヌクレインの新しい伝播様式」 —脳内リンパ系による非凝集 $\alpha$ シヌクレインの速い拡散—

#### 【ポイント】

- パーキンソン病<sup>\*1</sup>の原因タンパク質・ $\alpha$ シヌクレインの伝播の可能性が近年注目されています。
- これまで、 $\alpha$ シヌクレインを凝集させたものを脳内に注入する実験により伝播様式が解析されてきました。
- 今回の研究では、少量の  $\alpha$ シヌクレインタンパク質を脳の局所に持続的あるいは一過性に発現させて、伝播様式を検討しました。
- 脳内リンパ系が、非凝集状態の  $\alpha$ シヌクレインタンパク質を脳の離れた場所まで迅速に運搬し、それを取り込んだ神経細胞の中で  $\alpha$ シヌクレインが時間をかけて凝集する、従来知られていなかった伝播様式が存在することを明らかにしました。

東京医科歯科大学 難治疾患研究所・神経病理学分野の岡澤均教授の研究グループは、東京都健康長寿医療センターとの共同研究により、代表的神経変性疾患であるパーキンソン病の原因タンパク質・ $\alpha$ シヌクレインの新たな伝播（拡散）様式を明らかにしました。その研究成果は、国際科学雑誌 Cell Reports (IF=9.9) において 2023 年 8 月 16 日午前 11 時（米国東部夏時間）にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

パーキンソン病は、代表的な神経変性疾患であり、日本には約20万人の患者さんがいると言われていいます。病理学的には脳の中の神経細胞の中に  $\alpha$ シヌクレインというタンパク質が沈着・凝集することが特徴です。 $\alpha$ シヌクレインは腸の神経細胞に発症早期から沈着・凝集することから、腸から脳に  $\alpha$ シヌクレインが伝播しているのではないかと仮説があります。2008 年には、Nature Medicine に掲載された2つの論文(Jia-Yi Li et al, Nat Med 2008; Jeffrey H Kordower et al, Nat Med 2008)が、パーキンソン病患者に移植した胎児ニューロンに  $\alpha$ シヌクレインの大きな凝集体（封入体：レヴィー小体）が見られることから、患者の細胞から移植された胎児細胞に  $\alpha$ シヌクレインが伝わったのではないかと仮説（伝播仮説もしくはプリオン<sup>\*2</sup>様伝播仮説）を提示しました。また 2012 年には、ペンシルバニア大学の Virginia Lee 教授のグループが体外で  $\alpha$ シヌクレインの凝集体

(preformed fibril, PFF)を作成し、正常なマウスの脳に注入したところ、レヴィー小体が形成され、パーキンソン病様症状を発症したことも、伝播仮説の根拠とされています。その後に行われた多くの研究も、Lee 教授の方法に習って、体の外で凝集物(PFF) を作ってモデル動物に注射する実験を採用し、これらの結果は、凝集物が神経細胞(ニューロン)から次のニューロンへ伝わるとの仮説を支持してきました。しかし、PFF 以外の実験系での伝播に関する研究は極めて稀でした。

### 【研究成果の概要】

今回、岡澤教授の研究グループは脳内の狭い領域に AAV ウィルスベクターを感染させて、特定の場所に長期間  $\alpha$ シヌクレインを発現させるマウスモデルを作成して、 $\alpha$ シヌクレインがどのように脳内で拡散するかを調べました。AAV ウィルスベクター自体が、脳の離れた部位には伝わっていないことも確認しました。その結果、予想に反して、2週間後には感染領域から遠く離れた脳部位に  $\alpha$ シヌクレインが広がっていること、拡散した  $\alpha$ シヌクレインは凝集体ではなくモノマーであること、 $\alpha$ シヌクレインは脳内リンパ系により拡散していること、遠位の脳神経細胞において  $\alpha$ シヌクレインはモノマー状態で取り込まれた後に凝集体を細胞内で形成することを、超解像顕微鏡や免疫電子顕微鏡などの技術を用いて示しました(図1)。この結果は、ウィルスベクターではない、蛍光標識した  $\alpha$ シヌクレインの注入実験でも再確認できました。

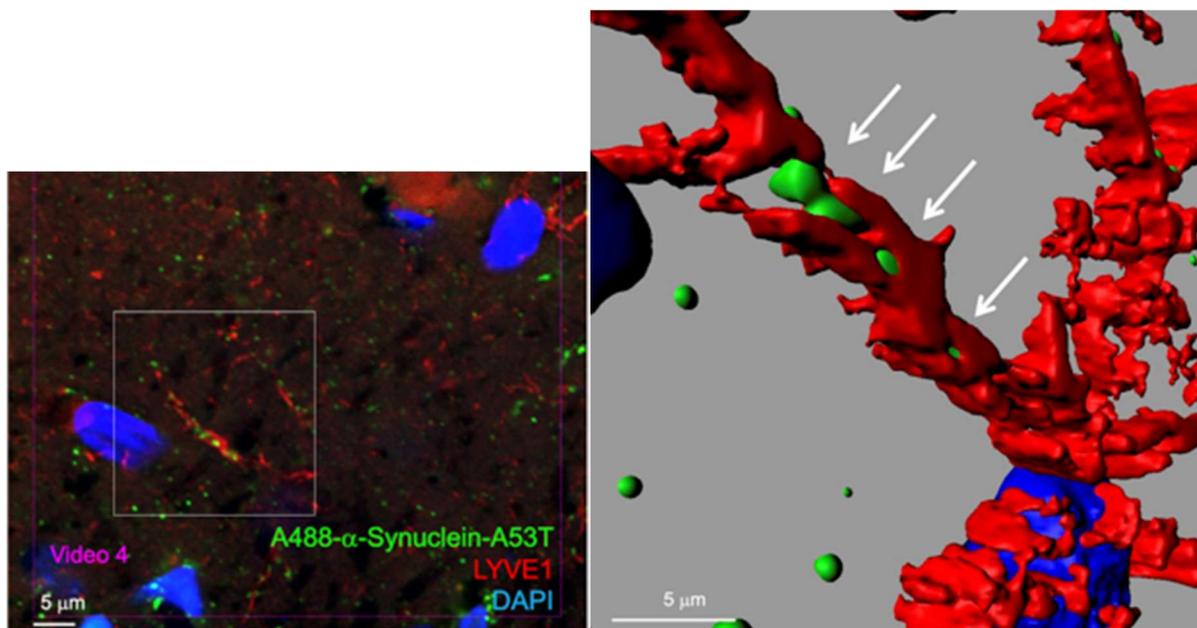


図1: 超解像顕微鏡を用いて、脳内リンパ管の中で  $\alpha$ シヌクレインが運ばれている様子を観察した。左図を解析ソフトで画像処理して拡大したものが右図である。

### 【研究成果の意義】

今回の研究成果は、従来言われてきた『凝集状態の疾患タンパク質がニューロンからニューロンへと伝播する』という様式以外に、『非凝集状態(モノマー状態)の疾患タンパク質が脳内リンパ系により離れた場所のニュー

一ロンへと伝播する』という新たな様式が存在することを示したものです。ヒト脳において、そしてそれぞれの神経変性疾患において、どちらの様式がより優位に機能しているかは、今後に解決すべき問題ですが、少なくとも今回のマウス実験では、脳内リンパ系のモノマー  $\alpha$ シヌクレインの伝播が優位でした。今後の治療を考える際に、特にプリオン様伝播をブロックする抗体や低分子などの薬剤開発において、今回の知見は非常に重要な研究成果と言えます。

## 【用語解説】

### ※1 パーキンソン病

体の動きの遅さ(無動)、筋肉の硬さ(固縮)、手指や身体の震え(振戦)の3つを症状的な特徴とする、緩慢に進行する疾患で、便秘、低血圧など脳以外の症状もきたす。病理学的には、 $\alpha$ シヌクレインの巨大な凝集体であるレヴィー小体が、中脳黒質に存在するドパミンニューロンなどに見られる。レヴィー小体が大脳皮質にも広範に見られる場合もあり、認知症が目立つ場合は、レヴィー小体型認知症と診断される。ほとんどの場合は、家族内発症のない孤発性であるが、ごくまれに家族性(遺伝性)の場合がある。L-dopaなどの薬が有効なケースも多く、神経変性疾患の中では相対的に治療効果が得られやすい疾患ではあるが、進行性あるいは薬剤への反応性が悪い場合もあり、根本的治療薬の開発が待たれている。

### ※2 プリオン

プリオンタンパク質が個体から個体へ伝染することで発生する疾患をいう。細菌やDNA/RNA ウィルスによる感染体によるものではないと考えられる。クロイツフェルト・ヤコブ病、狂牛病などがこれに含まれる。発症もしくは発症前の組織を食べたり移植したりすることで、長い潜伏期(狂牛病ではやや短い)の後に発症する。脳組織では神経細胞が消失してスポンジ様の空胞が多発する形態になる。プリオンタンパクは凝集状態になっており、凝集過程が疾患発症に関連すると考えられるが、感染がどの段階で起きるかは必ずしも明確ではない。より広い意味では、タンパク質が自然に凝集体を形成する場合もプリオンと呼ぶことがあり、酵母タンパク質はプリオン現象を活用して環境への対応を行っている。広義プリオンには、天然変性タンパク質(IDP)が関係し、IDPに属する場合が多い神経変性タンパク質(TDP43, Tau, A $\beta$ ,  $\alpha$ シヌクレインなど)もこれに含まれる。したがって、神経変性疾患タンパク質が伝播することを、プリオン様伝播ともいう。

## 【論文情報】

掲載誌: Cell Reports

論文タイトル: Mutant  $\alpha$ -synuclein propagates via the lymphatic system of the brain in the monomeric state

## 【研究者プロフィール】

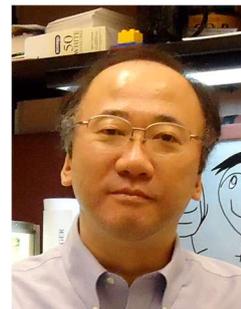
岡澤 均 (オカザワ ヒトシ) Hitoshi Okazawa

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

神経病理学分野 教授

### 研究領域

神経内科学、神経科学、神経病理学、分子生物学



藤田慶太 (フジタ キョウタ) Kyota Fujita

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

神経病理学分野 非常勤講師

金沢大学 子どものこころの発達研究センター

特任准教授

### 研究領域

神経科学、神経病理学、分子生物学



## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所/脳統合機能研究センター

神経病理学分野 岡澤 均(オカザワ ヒトシ)

TEL:03-5803-5847 FAX:03-5803-5847

E-mail: okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒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