

第 85 回 大学院セミナー (公開)

日時 : 2025 年 2 月 20 日(木) 14:00~17:10

会場 : M&D タワー21 階 大学院講義室 1

Zoom ID **967 4574 5158** / Passcode **319889** (公開)

第 85 回大学院セミナー (公開)

14:00- 大学院講義 1 樋口 真人 (量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所)

「精神神経疾患の病態に迫る生体脳イメージング」

座長 : 平 理一郎 (細胞生理学分野)

14:45- 大学院講義 2 星野 歩子 (東京大学・先端科学技術研究センター)

「エクソソーム解析から探る臓器間コミュニケーションと体内状態」

座長 : 塩飽 裕紀 (精神行動医科学分野)

15:30-15:40 休憩

15:40- 大学院講義 3 横田 隆徳 (東京科学大学・脳神経病態学分野/TIDE センター)

「核酸医薬ヘテロ核酸について」

座長 : 坂上 史佳 (脳神経病態学分野)

16:25- 大学院講義 4 岡澤 均 (東京科学大学・神経病理学分野)

「生命原理と神経変性原理」

座長 : 本間 秀典 (神経病理学分野)

精神神経疾患の病態に迫る生体脳イメージング

量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究センター
センター長 樋口 真人

アルツハイマー病をはじめとする神経変性型認知症は、脳内にアミロイド β 、タウ、 α シヌクレインなどのタンパク質凝集体が沈着することを病理学的特徴とする。特にタウや α シヌクレインの細胞内凝集体は、神経細胞の機能障害や疾患ごとに特徴的な症状の出現と密接な関係があると考えられている。従って、タウおよび α シヌクレイン凝集体を生体脳で可視化できれば、病変の種類や分布に基づいて超早期から疾患の発症予測・診断・鑑別・進行度評価が実現するのみならず、いかなる症状が出現するかを予測・説明可能になると見込まれる。我々は様々な認知症や関連疾患におけるタウ病変を画像化するポジトロン断層撮影(PET)用のプローブ薬剤 florzolotau を開発し、アルツハイマー病や進行性核上性麻痺などの認知症を高精度で診断するのに役立つことを実証した 1), 2)。現在、各国で florzolotau の臨床試験を企業との連携で進めており、2-3年以内に医薬品として承認されて臨床の現場で利用されることを予定している。タウ沈着部位、脳萎縮、特徴的症狀の相関解析により、タウ沈着は局所で神経毒性を發揮して症状を引き起こすのみならず、神経ネットワークの障害を介して遠隔部位の神経細胞死と症状出現をもたらすことが判明した。さらに病変部位に接続するネットワークや遠隔領域を追跡する「病変ネットワークマッピング」という解析法を駆使することで、症状の源となる潜在的な脳領域(コア領域)やネットワーク(コアネットワーク)を明らかにしつつある。興味深いことに、中高齢期で発症するうつ病・双極性障害・精神病や、スポーツ外傷後に発症する精神疾患の患者でも、高率に特徴的な分布のタウ沈着が認められ、症候との関連性も解析が進んでいる。コア領域やコアネットワークの神経活動やグリア細胞の活性を、化学遺伝学的操作や特定の機械受容体を標的とする超音波照射で制御することで、症状ひいては中核病態を抑制しうることから、制御技術開発にも取り組んでいる 3), 4)。最近では α シヌクレイン病変を PET で可視化するプローブ開発も発展し 5)、タウ同様に病態解明・診断・治療が一体化した研究開発に寄与すると目される。

1) Neuron 79, 1094-108, 2013 2) Neuron 109, 42-58.e8, 2021 3) Nat Neurosci 23, 1157-1167, 2020 4) PNAS 121, e2404877121, 2024 5) Neuron 112, 2540-2557.e8, 2024

【略歴】

1993年 東北大学 医学部卒業

1997年 東北大学大学院 医学研究科修了、老年・呼吸器内科に入局

1999年 ペンシルバニア大学 医学部神経変性疾患研究センター 博士研究員

2003年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員

2005年 放射線医学総合研究所 チームリーダー

2024年 現職

2023年 大阪公立大学大学院医学研究科 病因診断科学 教授(クロスアポイントメント)

エクソソーム解析から探る臓器間コミュニケーションと体内状態

東京大学・先端科学技術研究センター
教授 星野 歩子

エクソソームとは、すべての細胞が産生する微小胞で、かつては細胞のゴミ処理機構として知られていました。しかし近年、細胞間の情報伝達媒体としても機能することが明らかになっています。エクソソームにはタンパク質や核酸などの細胞情報が含まれ、その内容は体内状態を反映することから、多くの疾患におけるバイオマーカーとして期待されています。私たちの研究室では、エクソソーム研究を通じて、現在の医療では診断が困難な病態に対する新たな診断法の確立や、治療法のない疾患に対する新規治療法の開発を目指しています。例えば、これまでに血漿由来エクソソームを用いて、がん患者と健常者の識別や、がん患者のがん種別の高精度な同定が可能であることを報告してきました。さらに、がん細胞はエクソソームをいち早く転移先の臓器に送り込み、その環境を変化させることでがん細胞が転移できる場所の構築を行っていることを明らかにしました。これらの研究が発展すると、がんのスクリーニング診断法の確立や、将来的には転移先の予測診断や転移抑制治療の開発につながることを期待されると考えています。今回の発表では、がん以外の領域にも焦点を当て、胎盤由来エクソソームが臓器特異的な分布をすることで妊娠高血圧腎症などの病態に関わる可能性や、自閉スペクトラム症における血中エクソソームを通じた体内状態の解析など、エクソソームが寄与する可能性がある新たな疾患生物学についてお話しします。また、今後どのような解析方法や技術が必要とされているのか、それがエクソソームや疾患の新たな理解にとどまらず、新規治療開発など幅広い波及効果が期待できる未来へ導き得るのかなど、最新の研究内容を踏まえてお話しさせていただきます。

【略歴】

- | | |
|------------|---|
| 2011年 | 東京大学 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 博士課程 修了 (生命科学博士取得) |
| 2010-2011年 | コーネル大学医学部小児科 Visiting graduate student |
| 2011-2015年 | コーネル大学医学部小児科 Postdoctoral Fellow |
| 2015-2016年 | コーネル大学医学部小児科 Research Associate |
| 2016-2019年 | コーネル大学医学部小児科 Instructor |
| 2019- | コーネル大学医学部小児科 Adjunct Assistant Professor |
| 2019-2020年 | 東京大学 IRCN 講師 東京大学卓越研究員 |
| 2019-2022年 | さきがけ研究者 (兼任) |
| 2020年 | New York University Tandon School of Engineering 修了
(Bioinformatics Advanced Certificate 取得) |
| 2020-2023年 | 東京工業大学 生命理工学院 准教授 |
| 2023- | 東京大学先端科学技術研究センター 教授 |

核酸医薬ヘテロ核酸について

東京科学大学 脳神経内科 教授
核酸・ペプチド創薬治療研究(TIDE)センター センター長
横田 隆徳

脳神経領域の難病に対する新規治療において、病因改善を目的とした分子治療は大きな進歩を遂げている。その中で核酸医薬は抗体医薬が細胞外や細胞膜上のタンパクを標的にするのに対して、核酸医薬は細胞内の核酸分子を標的にすることが特徴であり、分子標的治療として互いに相補的な関係にあると言える。核酸医薬はここ数年で急速な進展を遂げている。しかし、核酸医薬の投与において肝臓以外の他臓器へのデリバリーは不十分である。そこで、従来のアンチセンス核酸(ASO)や siRNA と比較して、化学的・生物学的に異なった特性を有する新規の核酸医薬である DNA/RNA ヘテロ 2 本鎖核酸(HDO)を我々は開発した。

HDO は 12-20 塩基程度のアンチセンス核酸の主鎖(1 本鎖)にデリバリーリガンドを結合させた相補 RNA 鎖を結合させたものである。細胞内では RNase H により中央部分の RNA 鎖が切断され、1 本鎖となった主鎖 DNA は標的 RNA に結合し、再び RNase H が RNA を切断することにより遺伝子抑制効果を発揮する。更に、我々は最近、静脈投与で効率的に血液脳関門(BBB)を越えて、脳・脊髄の任意の遺伝子発現制御に成功した。BBB の通過を可能とする脂質リガンドを検索した結果、Cholesterol を相補鎖の 5' 末端に結合させると、最も有効に脳移行できることを発見した。大脳皮質、小脳、線条体、海馬、脳幹、脊髄の各部位で広範に標的遺伝子の 70-90% 抑制に成功した。抑制効果は単回投与でも作用は 2-6 か月の長期間持続するので、年に 2-4 回の投与で治療可能である。さらに、静脈内投与に加えて、皮下投与でも中枢神経での遺伝子発現抑制効果が観察され、患者さんが毎回医療機関に来なくても皮下投与による自己注射が可能となった。

しかし、現在の核酸医薬では、中枢神経系の有効な遺伝子制御には髄腔内投与(腰椎穿刺)が基本である。核酸医薬の臨床応用が筋萎縮性側索硬化症で開始されたが、未だに有効性、安全性が不足している。我々は、この 5 年間に、ASO、siRNA を凌駕する、HDO の基本構造、各核酸の新規の人工核酸医薬作成、より有効なデリバリーリガンドの集中検討を行った。基本構造では 2 本の HDO の鎖長の長さなどの組み合わせの最適化を行い、相補鎖の 5' 末端に 10 塩基以上鎖長を伸ばすことで、有効性が向上することを見出し、特許化をした。また、HDO の主鎖、相補鎖に新規人工核酸や PMO が有効であることを発見している。

2022 年 4 月には核酸・ペプチド創薬治療研究センター(NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center; TIDE Center)が設立され、2024 年 10 月には東京科学大学が創立し、本センターは CBIR と共に、その中核を担えるよう尽力して参りたい。

- 【略歴】
- | | |
|------------|------------------------|
| 1984 年 3 月 | 東京医科歯科大学医学部卒業 |
| 1990 年 4 月 | 都立神経病院神経内科医員 |
| 1999 年 7 月 | 米国バック神経変性疾患研究所リサーチフェロー |
| 2009 年 6 月 | 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授 |
| 2014 年 8 月 | 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 主任教授 |

生命原理と神経変性原理

東京科学大学 神経病理学分野
教授 岡澤 均

神経変性疾患は神経病理学的には凝集タンパク質の種類と中枢神経内分布によって定義されてきた。また、アミロイド仮説に代表される、凝集タンパク質を毒性の本態と考える凝集仮説が、病態解明のための多くの研究に用いられてきた。また、アミロイド抗体の実用化は凝集仮説の正しさを部分的に支持するとともに、一方で、その限定的効果は凝集仮説の限界も示している。

講演者は、転写因子研究から研究活動を始め、初期発生あるいは iPS 細胞作成に主要な役割を果たす転写因子 Oct-3/Oct-4 を発見した。この研究で得た生命原理の概念を、神経変性疾患研究にも当て嵌める努力をしてきたが、長らく凝集仮説との間にギャップを感じてきた。しかし近年、天然変性タンパク質あるいは液液相分離の概念が研究領域として確立してきたことから、30年前に我々の研究グループが発見した変性疾患病態タンパク質 PQBP-1,-3,-5 が、まさに天然変性タンパク質と液液相分離のファーストケースであったことを再認識することに至った。加えて、我々は網羅的解析手法あるいは計算論的手法を早くから取り入れて、疾患タンパク質凝集の出現以前の超早期病態を探索してきたが、ここで得られた所見が、前述の天然変性タンパク質と液液相分離の概念に再び結びつきつつある。これらの研究成果を通じて、講演者は、抗凝集治療法の限界が、このような凝集前病態によるものと考えているが、それは、神経変性疾患が凝集という中期・後期病態のみではなく、凝集前の超早期病態の生命原理によって始まることを意味している。

【略歴】

- 1984. 東京大学医学部医学科卒業
- 1984. 医師免許取得、東京大学医学部附属病院研修医
- 1985. 神経内科入局、日赤医療センター神経内科医師
- 1986. 国立療養所東京病院神経内科医師
- 1988. 東京大学医学部第一生化学教室研究生
- 1991. 東京大学大学院医学研究科 医学博士取得
- 1991. マックスプランク研究所常勤研究員
- 1993. 東京大学医学部神経内科助手
- 2001. 東京都神経科学総合研究所 分子治療研究部門長
- 2003～現在. 東京医科歯科大学～東京科学大学 神経病理学分野 教授
- 2014～2021. 東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター長

