

第 6 回公開シンポジウム「脳とこころの病気の克服をめざして」

CREST 「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究領域

2015 年 1 月 29 日 (木) 13:30~17:30

@大手町 1st スクエア

個人的要点メモ

講演①

「自閉症のモデルマウスから見えてきたもの」

内匠透(理化学研究所)

●CNV (コピー数多型) によるものがある。

→父親由来の染色体アレルが重複しているモデルマウスを作成。

●胎児期のマウスの脳でセロトニンが少ない。

→生後 3 日の時期に、セロトニン濃度をあげる FLX を投与

→社会性が回復(他のマウスに興味を持つようになる)

講演②

「統合失調症のグルタミン酸 シナプス-グリア系障害の治療法開発を目指して

西川徹(東京医科歯科大学)

●統合失調症の症状

①陽性症状

幻覚・妄想

②陰性症状

感情の平板化、意欲が出ない

③認知・機能障害

日常生活を遂行するための計画・実行

昔からの抗精神薬では、この中で陽性症状が主である。

●陽性症状では、ドーパミンが高まっている。

●グルタミン酸の受容体である NMDA 受容体をブロックすると、陰性症状も含めて統合失調症と同様の症状が出る。

→NMDA 受容体のはたらきを改善できれば治療できる??

●シナプス-グリア間相互作用

D-セリンが NMDA 受容体を制御している。

D-セリンがないと、グルタミン酸のシグナルが伝わらない。

●グリア細胞の役割

グルタミン酸の NMDA 受容体への伝達には、グリア細胞が関与。

このグリア細胞には、グルタミン酸受容体である AMPA 受容体と、GABA 受容体がある。

これらの受容体で、グルタミン酸や GABA を感知して、D-セリンの分泌量を変化させることで、NMDA 受容体のはたらきを調節しているらしい。

→このへんをターゲットにすると、症状を改善できるかも?

講演③

「ポリグルタミン酸の治療をめざして」

貫名信行(理化学研究所、順天堂大学)

●ポリグルタミン酸病

トリプレットリピートが原因。

CAG リピートなど。

●神経変性疾患の共通の特徴

不溶性タンパク質の細胞内外での蓄積

プロテアーゼ抵抗性のタンパク質の蓄積

タウタンパク質

A β タンパク質

etc...

※ハンチントン病が有名。

●トリプレットリピート病

通常 20 リpeat が、40 以上になると発症。

CAG はグルタミンをコード→ポリグルタミン病

●細胞内に沈着するタンパク質はユビキチン化されている。

●ポリグルタミン病の病態

ミスフォールディングしたものをシャペロンのはたらきで修正。

これがうまくいかないと、凝集体を形成。

●異常遺伝子産物を選択的に分解できないか？

異常タンパク質を認識

→シャペロンと結合

→シャペロン介在性オートファジー

という戦略

→うまくいった。マウスの寿命が伸びる。

●p62

ユビキチン化されたタンパク質と、リン酸化された p62 は結合しやすくなる

→オートファジーで壊されやすくなる。

じゃあ、p62 のリン酸化を促進すれば、凝集減るだろう。

講演④

「小脳疾患の克服に向けて プルキンエ細胞からのアプローチ」

水澤英洋(東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター病院院長)

●脊髄小脳変性症

優性遺伝性疾患

●SCA6

脊髄小脳変性症 6 型

ポリグルタミン病

リピートが短い。

正常は 18 回くらいが、20 回くらいになると発症する。

リソソーム内に異常タンパクが蓄積しているらしい。

SCA6 モデルマウスでは、ケモカインなどの炎症関連の遺伝子発現が大きく動いている。

→炎症反応を亢進

TLR のある型の発現が亢進している。

炎症を止めるとプルキンエ細胞死が改善する。

→TLR などが治療のためのターゲットになりうる。

●脊髄小脳変性症 31 型

SCA31

イントロンの UGGAA リピート

RNA に結合するタンパク質を探索

→いくつも見つかった。

RNA がたまっている RNA foci に、結合タンパク質が共在している。

これらの結合タンパク質を使うことによって、RNA foci を減らすことができた。

→治療候補分子

「自閉症のモデルマウスから見えてきたもの」

内匠透(理化学研究所)

●状況の変化

10年前は、「自閉症のモデルマウス」という言葉自体が奇異なものだった。
しかし、この5~6年でかなり研究が進展してきた。

そもそも、客観的診断法に欠けていた。

どうするのか？

染色体の異常により自閉症と診断されることがある。

このアプローチで。

よく知られていた変異と同じ変異を持つマウスを作成した。

●自閉症

自閉症スペクトラム

脳の発達障害-3歳までに診断

遺伝要因(一卵性双生児では60~92%)と環境要因

早期の療育は有効

社会性の障害

コミュニケーションの障害

想像力の障害

こだわり

常同行動

感覚過敏と感覚鈍麻

発達性協同運動障害

●スペクトラムについて

自閉症だけでなく、統合失調症、気分障害などが連続的なものだろう。

また、「障害」と「正常」連続的なものだろう。

●ASDの病因

症候群

遺伝子変異

ゲノム変異

※シナプスの形成に関わる遺伝子が重要だろう。

●CNV

コピー数多型

ゲノム上である領域が重複したり欠失したりして、1コピーになったり3コピーになったりという多型がけっこうあることがわかってきた。

→父親由来の染色体アレルが重複しているモデルマウスである patDp/+マウス

●測定法

人の症状に合わせた行動テストが確立してきた。

社会的相互作用・・・ものとは他個体とで頻度に差があるか

超音波の測定法・・・オスとメスを一緒にしておくはずの超音波が出なくなる、質が変わる

etc...

●patDp/+マウスは自閉症様行動を示す

表現型妥当性・・・同じ症状

構成的妥当性・・・同じ原因

予想的妥当性

●精神疾患はシナプス病？

ニューレキシントン、ニューレギンなどのシナプスの細胞間をつなぐタンパク質
精神疾患も神経の異常だということがはっきりしてきた。

●セロトニン

胎児期のマウスの脳を調べる。

→セロトニンが少ないことがわかった。これが影響している可能性。

patDp/+マウスのセロトニン神経は活動が低い。

縫線核(セロトニン神経の経路)の活動が低下。

●生後発達期の FLX 投与による社会性行動以上の回復

生後3日の時期に、セロトニン濃度をあげる FLX を投与
→社会性が回復(他のマウスに興味を持つようになる)

●今後について

現在では、自閉症の原因となる CNV が多く見つかっている
少なくとも100数十。

モデルマウスを一つ作るのに1年。

これは大変。

しかし、「ゲノム編集」という新しい技術ができた。

→自閉症 CNV のライブラリー化へ

●まとめ

発達障害は特別な病気ではない

医学生物学の発達とともに、他の病気と同じような原因の解明、治療、予防ができるようになる。

※成人マウスでも症状は残っているのか？

→残っている。セロトニン量は少ないまま。

※成人マウスへのセロトニン投与は有効か？

→しっかりと調べていないが、一旦症状が出ると難しいのではないかと。

他の例では、成人マウスでもレスキューできたというものもある。

※セロトニンが少ないモデルマウスの方がスパイン形成が高い。これはどういうことなのか？

→まだ調べていないのでわからない。

※セロトニン量は、それぞれ症例で高い・低いなど様々。

※マウスとヒトでどのくらい共通しているのか？

大脳皮質の連合野が最もクリティカルだろう。

その構造は、ヒトとマウスでは圧倒的に異なる。

これはマウスを使う欠点。

しかし、高次の領域だけで全て動くわけではない。

運動系の異常など。

そういうアプローチは可能。

「統合失調症のグルタミン酸 シナプス-グリア系障害の治療法開発を目指して

西川徹(東京医科歯科大学)

●症状

①陽性症状

幻覚・妄想

②陰性症状

感情の平板化、意欲が出ない

③認知・機能障害

日常生活を遂行するための計画・実行

昔からの抗精神薬では、この中で陽性症状が主である。

どうすればよいか？

→グルタミン酸に着目

●D型セリン

NMDA型グルタミン酸受容体の機能不全が原因の一つ。

D型セリンが重要。

制御機構はまだまだわかっていない。

神経伝達物質とは異なり、グリア細胞が重要なはたらきをしているらしい。

●統合失調症

治療が難しい

入院患者数は約17万人(入院患者の14%)

80%以上が社会復帰困難。

「かたち」ではなく「はたらき」の変化が関係している。

●陽性症状について

ドーパミンが高まっている。

●グルタミン酸シナプス機能障害

グルタミン酸の受容体には様々なものがある。

統合失調症の難治症のものは、NMDAを通る情報が不足していることが原因の一つだろう。

NMDA をブロックすると、統合失調症と同様の症状が出るから。

●NMDA 受容体機能低下のメカニズム

①情報が不足する

②情報が過剰に

→NMDA が減る。

結果は同じ。

●シナプス-グリア間相互作用

D-セリンが NMDA 受容体を制御している。

D-セリンがないと、グルタミン酸のシグナルが伝わらない。

●D-セリンの局在

灰白質と白質で異なる。

これが一つのキー？

●神経破壊実験

脳の灰白質で神経細胞のみを破壊。

もし、D-セリンが神経細胞にいれば、劇的に減るはず。

→実際にやると、D-セリンは劇的に減っていた(約 3 分の 1)

やはり、神経細胞にかなり存在していることがわかった。

●カルシウム依存性 AMPA 受容体

AMPA 受容体を刺激すると D-セリンが減る。

AMPA 受容体はグリアの機能に依存しているらしい。

●GABA 受容体

GABA 受容体ははたらきを止めると D-セリンが減る。

GABA の A 受容体が重要。

グリアの活動に依存しているらしい。

●D-セリンの役割

興奮性のグルタミン酸と抑制性の GABA バランスをとっている？

グリアに存在する AMPA 受容体と GABA 受容体が重要。

それでD-セリンの量を調節することで、NMDA受容体のはたらきを調節しているらしい。

※統合失調症の原因は？

一般には「なんらかのストレス」と言われているが、どのようなストレスかはよくわかっていない。

「ポリグルタミン酸の治療をめざして」

貫名信行(理化学研究所、順天堂大学)

●ポリグルタミン病

難病中の難病

ある年齢になると発症。

原因が不明。

25年くらい前から、家族性の神経変性症の原因が少しずつわかるようになってきた。

トリプレットリピートが原因とわかってきた。

CAGリピート。

●神経変性疾患の共通の特徴

不溶性タンパク質の細胞内外での蓄積

プロテアーゼ抵抗性のタンパク質の蓄積

タウタンパク質

A β タンパク質

etc...

●ハンチントン病

ポリグルタミン病の中で最も研究の歴史が古い。

不随意運動が起こる(舞踏病)

精神症状も起こる

常染色体優性遺伝である。

線条体の萎縮

脳室の拡大

大脳皮質の萎縮

線条体中型細胞の脱落が原因と考えられており、不溶性タンパク質の蓄積は言われていなかった。

1983年 遺伝子の位置がわかった

1991年 CAGリピートが知られる

1993年 ハンチントン病遺伝子に CAG リpeatあり。

●トリプレットリpeat病

通常 20 リpeatが、40 以上になると発症。

CAG はグルタミンをコード→ポリグルタミン病

●CAG リpeat

1990 年代に一気にわかってきた。

ハンチントン病

SBMA

DRPMA など

●異常タンパク質の蓄積

マウスモデルができると、調べてみたら、タンパク質の蓄積が見られた。核内の封入体。
→もう一度ヒトの細胞を調べてみると・・・核内に封入体が見られた。

よって、神経変性疾患疾患では、一般にタンパク質異常沈着を引き起こす。

※細胞内に沈着するタンパク質はユビキチン化されている。

●ポリグルタミン病の病態

ミスフォールディングしたものをシャペロンのはたらきで修正。

これがうまくいかないと、凝集体を形成。

●異常遺伝子産物を選択的に分解できないか？

異常タンパク質を認識

→シャペロンと結合

→シャペロン介在性オートファジー

という戦略

アデノ随伴ウイルス AAV

→遺伝子導入に使用

シャペロン介在性オートファジーにより、凝集体が減ると、マウスの寿命が伸びる。

●p62

ユビキチン化されたタンパク質と、リン酸化された p62 は結合しやすくなる
→オートファジーで壊されやすくなる。

じゃあ、p62 のリン酸化を促進すれば、凝集減るだろう。

●DNA 損傷修復障害

VCP というタンパク質

異常タンパク質と結合する

→DNA 損傷修復に異常

●SBMA のバイオマーカーの開発

モデルマウスから、ヒトにつなげていかなければならない。

遺伝的な原因がわかっている方には発症前からアプローチできるかもしれない。

どんなバイオマーカーが使えるのか？

舌圧の測定で評価

血清・尿マーカーでの評価

→現在、臨床治験中

●モデルマウスセットの確立

※シャペロンは熱ショックタンパク質

※一番治療に向けて有望なのは？

SMBA はマウスではっきりとした結果が出ている。

男性ホルモンを抑えれば、異常タンパク質が核に行かない。

「小脳疾患の克服に向けて プルキンエ細胞からのアプローチ」

水澤英洋(東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター病院
院長)

●小脳の機能

平衡と姿勢の維持

随意運動の協調

運動学習(運動技能)

認知機能

小脳皮質の構造は、非常に「きれい」
でも、あまり光が当たっていない。
認知症、アルツハイマーの研究が多い。

●脊髄小脳変性症

優性遺伝性疾患

●SCA6

脊髄小脳変性症 6 型

ポリグルタミン病

リピートが短い。

正常は 18 回くらいが、20 回くらいになると発症する。

強制的に 80 回くらいまで伸ばしたマウスを作成したが、発症までに 1 年程度かかってしま
う。

→もっと長いリピートのものを作成したら、5 週間くらいで発症した。

プルキンエ細胞の脱落が見られる。

また、異常タンパク質が細胞質に蓄積。

リソソーム内に蓄積しているらしい。

●遺伝子発現の変化

SCA6 モデルマウス

ケモカインなどの炎症関連のものが大きく動いている。

炎症反応を亢進？

活性化されるはずのミクログリアを見てみると、確かに活性化していた。

※ミクログリアは異常などものを貪食するものと、それとは別なものに大別される。

M1 と M2。

TLR のある型の発現が亢進している。

炎症を止めるとプルキンエ細胞死が改善する。

→TLR などが治療のためのターゲットになりうる。

●脊髄小脳変性症 31 型

SCA31

イントロンの UGGAA リピート

RNA に結合するタンパク質を探索

→いくつも見つかった。

RNA がたまっている RNA foci に、結合タンパク質が共在している。

これらの結合タンパク質を使うことによって、RNA foci を減らすことができた。

→治療候補分子

※どうしてある種類の細胞だけが障害されるのか？

SCA6 については、もともと多かったタンパク質なので、そこでだけ障害されるののだろう。

SCA31 については不明。