


細胞内分解機構の活性化による神経難病の治療

弘前大学提供
作成日 2016年2月26日
更新日

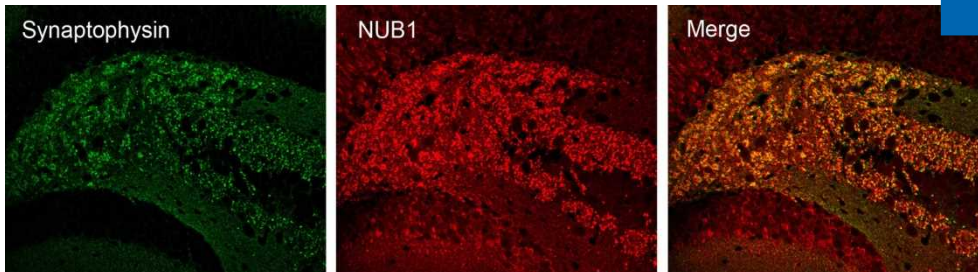
	研究者氏名 わかばやし こういち 若林 孝一	所属機関 弘前大学大学院医学研究科	関連キーワード(複数可) 神経変性疾患 パーキンソン病 認知症 封入体 オートファジー
	主な研究テーマ 神経変性疾患における蓄積物質と細胞内分解系に関する研究	主な採択課題 ・基盤研究(B)平成24～27年度(配分総額:17,550千円) 課題名「レビー小体病の前シナプスを焦点とする異常シヌクレインの分子病態解明」 ・基盤研究(B)平成20～23年度(配分総額:18,070千円) 課題名「シヌクレイノパチーに特異的な蛋白分解異常:ナブオパチーの提唱と分子病態解明」	

① 科研費による研究成果

高齢化が進む我が国において、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患・認知症は、大きな社会問題のひとつとなっています。これら神経変性疾患・認知症の多くは、異常なタンパク質の細胞内蓄積が原因とされています。正常な機能を有しなくなった、これら蓄積された異常なタンパク質を生体内で分解することができれば、治療や疾病予防につなげることができるため、オートファジー(細胞内のタンパク質を分解するための仕組み)を含む細胞内分解システムを活性化させる物質の探索は極めて重要です。

オートファジー機能を活性化させる物質として知られているトレハロースをマウスに投与し、遺伝子解析を行った結果、鍵となる遺伝子の一群を発見することができました。それらの中にはシナプスの可塑性に関与している遺伝子も含まれていました。これらのことは、オートファジーの活性化が神経機能の回復に繋がる可能性を示す画期的な発見です。

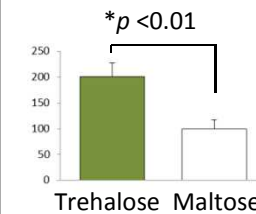
パーキンソン病モデルマウス海馬シナプスにおけるユビキチン関連分子の発現



上の図から分解システムに関与する分子がシナプスに局在していることがわかります。

② 当初予想していなかった意外な展開

トレハロースはパーキンソン病モデル細胞において異常タンパク質の蓄積を抑制すること、さらにトレハロースはマウスにおいて脳内オートファジーを活性化することを見出しました(下図)。



マルトースに比べ、トレハロース投与でオートファジーが有意に活性化。

実はトレハロースはオートファジーを調節する分子の一つであるBeclin1をリン酸化することで、オートファジーのスイッチが入るのです。

これらの知見を生かし、より効果的に脳内の分解機構を促すことで神経変性疾患の新規治療・疾病予防へとつなげることが可能となります。

③ 今後期待される波及効果、社会への還元など

モデル細胞だけでなく、新たなモデル動物を開発し、発症前治療へと研究を進めたいと考えています。これによって、有効かつ安全な神経難病の治療法開発が期待されます。