

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣元支援プログラム

成果報告書

提出日：平成29年2月6日

○申請者情報

採 択 年 度：平成27年度
部 局 名：医学研究科（臨床神経学）
職 名：教授
氏 名：高橋 良輔

○派遣研究者情報

部 局 名：医学研究科
職 名：助教
氏 名：山門 穂高
研究課題名：孤発性パーキンソン病の病態解明と新規治療法開発
Investigation of pathogenesis and development of novel therapeutics for
Parkinson' s disease
渡 航 期 間：平成27年7月13日～平成29年1月6日（544日）

○渡航先情報

国 名：アメリカ合衆国
研究機関名：カリフォルニア大学サンディエゴ校
研究室名等：神経科学部門
受入研究者名：Eliezer Masliah 教授

○渡航期間中の出張

出 張 先：シカゴ、アメリカ合衆国
目 的：学会（北米神経科学学会）出席
期 間：平成27年10月17日～平成27年10月21日

【成果】

【申請者】

支援により、特定研究員1名を雇用し、研究室で進行中の研究テーマを継続する事が可能となった。このうち1テーマは実験を終了し、研究結果を論文としてまとめる段階まで進んだ。また、これらの研究成果を元に、科研費等の新たな予算獲得へつなげることが可能となった。

【派遣研究者】

○プロジェクトの成果及び今後の展開

・研究概要

受け入れ研究室は神経変性疾患における封入体の伝播機構を専門としていることから、封入体の主成分である α -シヌクレインの様々な細胞間伝播機構と、その疾患特異性を解明することを目的とした。研究対象として、以前より従事してきたパーキンソン病に、多系統萎縮症を加えた。

α -シヌクレインの細胞間伝達メカニズムとして、細胞外に放出される小胞の一つであるエクソソームを想定した。ヒト脳よりエクソソームを単離し、パーキンソン病・多系統萎縮症それぞれの疾患の主座である神経細胞・希突起膠細胞への伝播と、細胞特異的封入体形成を検討した。さらに、疾患

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣元支援プログラム

特異性を決定する要因として、凝集 α -シヌクレインの種 (species) による違いを仮定し、ヒト脳と合成 α -シヌクレイン重合体を用いて、単離エクソソームと同様の実験を行った。また、伝播に影響を与えると考えられる細胞内ストレス・化合物の検討を行った。

以上が細胞を用いた実験であり、in vivoでの検証として、合成 α -シヌクレイン重合体を用いて α -シヌクレインの伝播モデルを確立、さらに細胞で効果を認めた α -シヌクレイン取り込み阻害薬を投与し効果を検証した。以上の検討から得られた知見をもとに、今後は我々が独自に開発した α -シヌクレインマウスモデルに、伝播に関与する凝集 α -シヌクレインに対する抗体を作製・投与し効果を検証することで、より安全で効果の高い抗体療法の開発を目指している。

・国際共同研究の立上げ・ネットワークの構築

神経変性疾患の進展におけるエクソソームの果たす役割について、アルツハイマー病における同研究テーマのエキスパートである Prof. Rissman (カリフォルニア大学サンディエゴ校) とマウスモデルを用いた共同研究を行っている。また、多系統萎縮症における α -シヌクレインを主成分とする封入体形成のメカニズムについては、Prof. Desplats との共同研究を行っている。本学帰学後に使用予定のヒト脳サンプルに関しては、カリフォルニア大学サンディエゴ校内のアルツハイマー病研究センター (ADRC) との共同研究である。エクソソームの解析に関しては、Moore's がんセンターとの共同研究を行った。

上記研究内容は日本学術振興会科学研究費助成である基盤研究 C に採択され、研究が進行中である。独自に開発した α -シヌクレインマウスモデルは特許申請を検討しており、抗体作成に関しては企業との共同研究予定である。

・国際共著論文の投稿・発表等の状況、国際学会等での発表状況 [予定を含む]

①多系統萎縮症における α -シヌクレインを主成分とする封入体形成のメカニズム、②パーキンソン病・多系統萎縮症の進展におけるエクソソームの果たす役割、について投稿準備中である。

・在外研究経験によって習得した能力等

研究の展開方法・研究室の運営方針は、出身研究室と全く異なっていた。研究室主催者は研究方針をトップダウン方式ですべて決定し、研究の進捗状況も細部までよく把握していた。熟練した専門性の高い研究員 (10年以上の勤続者も数名おり、実際の業務内容はテクニカルスタッフに近い) により計画は実行に移されており、他研究施設との共同研究も盛んであった。研究推進の効率が非常に高い反面、いわゆるポストドクを含めた研究員の技術習得を含めたステップアップには不向きの様である。10名以上の研究員、1,000ケージ以上のマウスを抱えており、人件費と消耗品・マウスの管理費に多くの研究費が使用され、備品の購入はわずかである。潤沢な NIH からの予算に加え、企業との共同研究・作製したマウスの権利譲渡などから費用が捻出されていた。運営予算の規模の違いなどから、どの部分が現在の研究室にとって有用かは判断が難しい点である。

・在外研究経験を活かした今後の展開

1年半もの間、臨床業務を離れて研究に集中できる貴重な時間を頂き、いくつかの新たな研究の種 (研究シード) を見出すことができた。当研究室で独自に開発したマウスを中心とした研究マテリアルと在外研究経験で見出した知見を組み合わせた研究を新たに行い、さらにエクソソームや多系統萎縮症、あるいは本邦で入手が難しいヒト脳サンプルを用いた共同研究により研究を加速させたいと考えている。