

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班  
平成 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】 MSA の病態機序：最近の進歩

【演者】 武田 篤、菊池昭夫、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子

【所属】 東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

【要約】

グリア細胞質封入体（GCI）は多系統萎縮症を特徴付ける病理変化であるが、その主たる構成成分は シヌクレインであり、オリゴデンドロサイトを中心としたグリア細胞に於ける シヌクレインの蓄積がその病態機序の中心を担っていると考えられている。実際、シヌクレインをオリゴデンドロサイトに過剰発現させる動物モデルにて多系統萎縮症と類似の病理変化が再現できることが分かって来た。また剖検脳に於ける シヌクレインの定量結果からも、シヌクレイン蛋白が多系統萎縮症脳内に於いて異常に集積していることが判明している。

我々は BF227 による分子イメージングを応用して、多系統萎縮症に於ける シヌクレインの異常集積を生体脳で画像化することに世界で初めて成功した<sup>1)</sup>。BF227 は元々老人斑検出を目的として開発されたが、シヌクレイン凝集物にも結合することが後に判明し、シヌクレイノパチーの分子イメージングに応用されることとなった。[11C]BF-227 をプローブとした PET 画像の結果は、多系統萎縮症に於ける大脳白質、被殻、淡蒼球などでの集積高信号を示していた。これらの部位はこれまで

の病理学的検討から、グリア細胞質封入体が集積するとされる部位と一致していた<sup>1)</sup>。4 例について 2 年後に再検査を施行した。その結果、[11C]BF-227 によって検出される脳内の異常高信号域が増強していた例、大きくは変化していなかった例、やや減少していた例と症例毎に経年変化が異なっていた。概ね、罹病期間の短い例（1～3 年程度）では上昇傾向を示し、長い例（3～5 年程度）では低下傾向を示していたことから、シヌクレインの蓄積は病初期には上昇傾向を示し、その後減少傾向に転じることが示唆された。

次に シヌクレインの脳内蓄積機序について検討した。多系統萎縮症に於いて最も顕著にグリア細胞質封入体が出現するオリゴデンドロサイトでは、通常 シヌクレインの発現は無いが、極めて低レベルであることが知られている。つまりオリゴデンドロサイトの細胞内 シヌクレインは細胞外に由来する可能性が高く、最近注目されている シヌクレインの細胞間輸送がその背景にある可能性が高い。そこで シヌクレインの細胞間伝播メカニズムを分子細胞生物学的に検討した。その結果、細胞内取り込みの主な経路はダイナミ

ン依存性のエンドサイトーシスであることが判明した<sup>5)</sup>。また細胞外への放出には Rab11A の関与する小胞間輸送が関わっていることが示唆された<sup>4)</sup>。さらにオリゴデンドロサイトに特異的に発現する TPPP/p25 は シヌクレインと特異的に結合し、その凝集体形成を促進することも明らかとした<sup>2)</sup>。すなわち、細胞間伝播を繰り返している シヌクレインが何らかの機序でオリゴデンドロサイト内に蓄

積・凝集体を形成し、細胞死へと導くことが多系統萎縮症に於ける神経変性の引き金を引いていることが考えられる。我々は抗うつ薬として既に使われているセルトラリンがダイナミンの機能を抑制することに依って、シヌクレインの細胞内への取り込みを低下させることも明らかとしたが、こうした細胞間伝播の抑制は多系統萎縮症治療の新たなストラテジーとなる可能性がある。

#### 【参考資料】

1. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y, In vivo visualization of  $\alpha$ -synuclein deposition by carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethyl)-6-(2-[fluoro] ethoxy) benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy, *Brain* 133:1772-1778, 2010.
2. Hasegawa T, Baba T, Kobayashi M, Konno M, Sugeno N, Kikuchi A, Itoyama Y, Takeda A, Role of TPPP/p25 on  $\alpha$ -synuclein-mediated oligodendroglial degeneration and the protective effect of SIRT2 inhibition in a cellular model of multiple system atrophy, *Neurochem. International* 57:857-990, 2010.
3. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Takeda A, Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test, *Parkinsonism & related dis.* 17:698-700, 2011.
4. Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E, Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A, The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular Secretion and Lysosomal Targeting of  $\alpha$ -Synuclein, *PLoS ONE* 6: e29460, 2011.
5. Konno M, Hasegawa T, Baba T, Miura E, Sugeno N, Kikuchi A, Fiesel FC, Sasaki T, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A, Suppression of dynamin GTPase decreases  $\alpha$ -Synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy, *Molecular Neurodegeneration* 7:38, 2012.