

研究要旨

本分担研究では、Perry 症候群の病態を解明するために、シナプスの機能や神経軸索輸送を可視化できる有用な実験動物としてショウジョウバエに着目し、病因変異導入系統を樹立した。この系統において、生存期間の短縮や運動機能低下が観察され、その Perry 症候群モデルとしての有用性を確認した。このハエ系統を疾患モデルとし、Perry 症候群でみられる DCTN1 変異により、シナプスにどのような異常が起こり、それが神経変性へとつながるかを解明するため、有芯小胞を指標とした逆行性軸索輸送およびシナプスの観察、ドーパミン神経の自発的分泌の測定、神経脱落の病理学的解析、神経化学的解析（モノアミン測定、加齢に伴う変化）などを組み合わせて多面的な解析を行った。さらに、これまで病態との関連性が不明であった TDP-43 の関与を遺伝学的に明らかにすることを目指した。その結果、疾患モデルハエでは軸索輸送が障害され、ドーパミンの輸送・分泌が阻害されていること、さらには内在性 TDP-43 を減少させることでその異常が改善されることを発見した。A. 研究目的 Perry 症候群は致死性の難病でありながら、その病態メカニズムが不明である。この原因解明と治療法開発を目的とする。

研究方法：

Perry 症候群のショウジョウバエモデルを作成し、その行動解析や分子学的解析を行った。Perry 症候群モデルとして、p150G50R を用い、これに TDP-43 遺伝子（ハエでは TBPH）を 1 コピー減らしたショウジョウバエを掛け合わせることで、Perry モデルで内在性 TDP-43 を減少させた新規モデルを作成した。これらの成虫を用い、生存期間、運動機能、脳内ドーパミン量、シナプスでのドーパミン分泌などの測定を行い、また、3 齢幼虫を解剖し、神経軸索内の有芯小胞の輸送やミトコンドリアの蓄積、神経終末部の肥大化の有無などを確認した。（倫理面への配慮）遺伝子組み換え実験については順天堂大学倫理委員会より承認を得、行った。

研究結果：

Perry 症候群モデルハエでは、ヒトでみられる寿命短縮や加齢による運動機能低下などが認められた。これに対し、Perry 症候群で蓄積が指摘されている TDP-43 を遺伝子組み換えにより減少させることでこれらの行動異常を改善させることができた（図 1）。さらに、分子学的にはドーパミントランスポーターである有芯小胞の軸索輸送が障害されていることを発見し、それが TDP-43 を減少させると改善することも確認した。

考察：

Perry 症候群の原因遺伝子であるダイナクチンは軸索輸送に関わっているという報告が他疾患ではなされているが、今回の研究から、Perry 症候群においても軸索輸送が障害されていること、さらには TDP-43 もこれに関連している可能性が示唆された。

結論：

今回の研究により、Perry 症候群のショウジョウバエモデルにおいて軸索輸送が障害されドーパミン輸送が阻害されている可能性があり、TDP-43 を減少させる事によりその改善が得られることがわかった。今後はさらなる TDP-43 の機能解明や、ヒトにおける応用を目指す。

健康危険情報

無。

研究発表：

別紙 4 研究成果の刊行に関する一覧表参照

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：

なし

