

シヌクレイノパチー剖検脳における シヌクレインオリゴマー分布の解明

【研究分担者】 氏名： 戸田 達史

所属： 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学
神戸大学大学院医学研究科 分子脳科学

【共同研究者】 氏名： 関谷 博顕^{1,2}，古和 久朋^{1,3}

所属： 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科 / 分子脳科学¹

兵庫県立尼崎総合医療センター 脳神経内科²

神戸大学大学院保健学研究科 リハビリテーション科学領域³

研究要旨

シヌクレイノパチー患者の剖検脳を用いて シヌクレインオリゴマーの分布を検討した。大脳皮質に Lewy 小体を欠く Braak stage III の PD 脳において、大脳皮質の神経細胞や神経間網に シヌクレインオリゴマーの蓄積を認めた。MSA 脳では大脳皮質の神経細胞や小脳プルキンエ細胞に シヌクレインオリゴマーの蓄積がみられ、これらが神経細胞脱落や機能障害を引き起こしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症 (MSA) はシヌクレイン (α SYN) の凝集体が神経細胞やグリア細胞に蓄積することにより発症すると考えられている。近年、細胞実験や動物実験において α SYNの早期凝集体である α SYNオリゴマーの神経毒性が報告されているが、脳組織上において α SYNオリゴマーの同定や分布の検討は困難であった。本研究の目的はシヌクレイノパチーの剖検脳における α SYNオリゴマーの分布を明らかにすることである。

B. 研究方法

PD 5 例、MSA 5 例、コントロール 9 例の剖検脳のパラフィン包埋切片で近接ライゲーションアッセイ (proximity ligation assay, PLA) によって α SYNオリゴマーを可視化し、 α SYNオリゴマーの脳内分布を検討した。

C. 研究結果

PD では、大脳皮質に Lewy 小体を欠く Braak stage III の剖検脳において、大脳皮質の神経細胞や神経間網に α SYNオリゴマーの蓄積を認めた。MSA では大脳皮質の神経細胞や小脳プルキンエ細胞に広範に α SYNオリゴマーの蓄積がみられることを明らかにした。

D. 考察

パーキンソン病では Lewy 小体の形成に先行して α SYNオリゴマー蓄積が広範に生じている可能性が示唆された。MSA では大脳皮質や小脳プルキンエ細胞の α SYNオリゴマーが神経細胞脱落や機能障害を引き起こしている可能性が考えられた。

E. 結論

近接ライゲーションアッセイによりシヌクレイノパチーの剖検脳における α SYNオリゴマーの同定が可能となり、PD や MSA の発症に α SYNオリゴマーが寄与している可能性を示した。今後、症例数を増やしてさらなる検討を進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sekiya H, Kowa H, Koga H, Takata M, Satake W, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T. Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation. Acta Neuropathologica 2019;137:455-466.

2. 学会発表

- 1) 第 60 回日本神経学会学術大会 2019
- 2) 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会 2019
- 3) The 71st American Academy of Neurology Annual Meeting, 2019
- 4) The 23rd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 2019
- 5) The 3rd Pan American Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 2020

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

