

## バイオリソース研究室

### (1) 構成員

室長 矢澤 生

流動研究員

鈴木 康予 (4~6 月)

シャリフハサン (7 月~)

特任研究員

橋本 成花 (10 月~)

研究生

橋本 成花 (4~9 月)

中山貴美子

研究補助員

都竹 佳子

客員研究員

岩瀬 環

### (2) 平成 26 年度研究活動の概要

高齢者が健やかな加齢 (Aging Well) を享受するために、国立長寿医療研究センター (以下「センター」という) は加齢に伴う疾患の克服研究の基盤としてバイオリソースに関する研究を行う。バイオリソース研究室では、認知症等に起こる神経変性の発病機構の解析のために、中枢神経系病理組織のバイオリソースの蓄積及び病理組織バイオリソースを活用する研究を行った。病理解剖から由来する病理組織である「病理組織バイオリソース」では、収集する病理試料が死体組織であることから死体解剖保存法を遵守し遺族等からの病理組織の返却に対応するために連結可能匿名化による収集を行った。病理組織の活用研究に関して、平成 26 年 12 月、センター利益相反・倫理委員会の承認を得て

実施した。

バイオリソースの蓄積のための研究では生命倫理だけでなく、時代背景にあった社会的なコンセンサスを十分に配慮する必要がある。近年、病理解剖の減少や病理医の不足等により「病理組織バイオリソース」の研究はより困難になっている。そこでこれらの問題を解決するために、地域の病院間で連携し病理医が勤務しない病院であっても病理組織の活用研究が可能となるシステムの構築をめざした。地域の病院間でそれぞれの病理解剖や組織診断に関する得意分野を生かし、病理解剖の役割を分担することにより、病理解剖の情報を相互に活用できる情報ネットワークの構築を検討した。さらに長期的な視点で病理組織リソースを確保することを検討した。同時に、「病理組織バイオリソース」の活用研究として、認知症等の原因となる神経変性に対する根本的な治療法開発などにより、明快に研究成果を国民に還元する研究を実施した。広報活動としてセンターホームページを活用し、「病理組織バイオリソース」に関する情報提供を行った。組織活用研究においては、インターネットを使って個別の難病相談を実施し、海外からも問い合わせがあり患者家族に研究成果を報告した。さらに、組織活用研究に関する研究成果が論文として発表されると、国内外の共同研究の申し込みが相次いだ。その受け入れ態勢について慎重に検討を行い、神経変性

に対する創薬研究について民間企業との共同研究を開始した。

### 1) 病理解剖診断ネットワークの構築と「病理組織バイオリソース」の活用

近年、病理解剖の症例数が減少する一方で、維持さらに増加する病院がある。愛知県では福祉村病院（豊橋市）や名古屋市厚生院等である。高齢者施設を併設する病院などであり、これらの施設との連携を実施し、神経病理診断などの病理解剖の基本情報の交換を積極的に行った。具体的には定期的に各施設の病理解剖症例の組織所見を検討し、神経病理診断の診断基準を統一した。さらに、診断の一環として病理組織の遺伝子診断や新たなタンパク質の病理学的な形態解析を行っている。「病理組織バイオリソース」の構築では、患者遺族、臨床医、病理解剖医、そして研究者、関連するすべての人々の理解と協力が必要である。特に、提供する側の人々に対する配慮を忘れてはならない。

アルツハイマー病 (AD) は、単純に  $\beta$  アミロイドの蓄積（老人斑）とタウ蛋白の蓄積（神経原線維変化）だけの形態的な変化だけではないことが神経病理学的な検討で明らかになってきた。AD ではタウ由来の嗜銀性顆粒が辺縁系に分布する argyrophilic grain dementia (AGD) や synuclein などの他の蛋白蓄積の合併が多く、過去の研究では AD と病理診断される解剖症例の約 30%において AD 病理以外の病変を

認めることが明らかになった。この事実により、神経病理解剖組織をバイオリソースとして研究活用する際には、十分な病理診断と解析が必要であることが裏付けられた。そこで、神経病理診断について十分な症例の経験を持つ関係機関と相互に連携して、神経変性疾患に関する新しい診断の基準について検討する体制を整えた。

### 2) 「病理組織バイオリソース」の活用に関する研究

「病理組織バイオリソース」の活用研究は、組織形態学だけではなく生化学や分子生物学などの幅広い分野で実施することが可能である。さらに活用研究では、病理組織バイオリソースから得られた発病機構などの研究情報を、生きたモデル細胞や動物を解析することにより、ヒト試料活用研究を疾患モデル研究と並行して行い効率的な治療法開発研究を実施することができる。さらに、疾患モデル研究は「病理組織バイオリソース」におけるヒト病態と比較検討することにより効果的な治療研究へと展開することを可能にする。

中枢神経の病気の中で、認知症のように「脳の神経細胞が徐々に脱落する」病態を神経変性と呼ぶが、多くの神経変性は神経細胞にタンパク質が異常に蓄積することが原因であることが知られている。パーキンソン病や多系統萎縮症について病気で死亡した患者脳組織を調べることにより、中枢神経の病変では神経細胞やグリア

細胞に alpha-synuclein タンパク質が蓄積して神経細胞が脱落し、運動機能障害や認知機能低下の症状が起こることが明らかになった。本研究では神経変性に対する根本的な治療法開発を目指し、ヒト脳組織の解析から得られた知見から、治療法標的となる分子の同定や変性過程の解析を行った。我々の過去の動物モデルの実験などから、alpha-synuclein は神経細胞で微小管のチューブリンタンパク質と結合して不溶化、蓄積することが明らかにした。本研究では第一に、微小管と結合し蓄積する alpha-synuclein の蓄積では、マウス脳の初代培養の研究から、オリゴデンドロサイト（グリア細胞）から発するシグナル分子としてシスタチンが引き金になることを解明した。第二の研究成果として、治療標的として alpha-synuclein の微小管チューブリンタンパク質との結合を阻害すると、タンパク質の蓄積が抑制され、神経細胞死が抑えられることを見出した。これら 2 つの研究成果は、オリゴデンドロサイトに関係する神経細胞の変性では、alpha-synuclein の蓄積を抑制することが可能であることを示し、新しい治療法開発に向かう足掛かりをつくった。さらに、alpha-synuclein 蓄積抑制の治療標的としてシスタチンに関する阻害効果を対象とすることが重要であることが分かった。

## 研究業績（バイオリソース研究室）

### I. 論文発表

#### 1. 原著

Suzuki, Y., Jin, C., Iwase, T., and Yazawa, I.:

beta-III Tubulin fragments inhibit alpha-synuclein accumulation in models of multiple system atrophy.

**J Biol Chem**, 289: 24374–24382, 2014.

#### 2. 総説

なし

#### 3. 著書、Chapters

なし

#### 4. 新聞・報道等

なし

#### 5. 特許申請、取得状況

なし

### II. 学会・研究会等発表

#### 1. シンポジウム、特別講演

なし

#### 2. 国際学会発表

なし

#### 3. 国内学会発表

鈴木康予, 金成花, 矢澤生.

多系統萎縮症におけるオリゴデンドロサイト由来シスタチン C が神経細胞の  $\alpha$ -synuclein 蓄積を誘導する.

第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 9 月 11 日午後, パシフィコ横浜（横浜市）

#### 3. その他、セミナー等

なし

### III. 競争的資金獲得実績

#### 1. 厚生労働省 なし

#### 2. 文部科学省

矢澤生、(代表) 110 万円 (総額 110 万円)

科学研究費補助金基盤研究(C) 25430058

微小管蛋白に結合する  $\alpha$ -synuclein 蓄積抑制法の開発

#### 3. 財団、その他

矢澤 生、(代表) 100 万円

公益財団法人精神・神経科学振興財団

多系統萎縮症モデルマウスを使ったパーキンソニズムの解析.