

脳科学作業部会話題提供
令和5年5月18日(木曜日)

資料4-1

回路研究の成果を疾患研究に生かすには？
— α シヌクレインとタウをもとに考える—

京都大学大学院医学研究科
臨床神経学(脳神経内科)
高橋 良輔



目的

革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明
(革新脳)で得られた回路研究の成果を
ヒトの神経変性疾患の克服に生かすための方策を
考える



Brain/MINDS

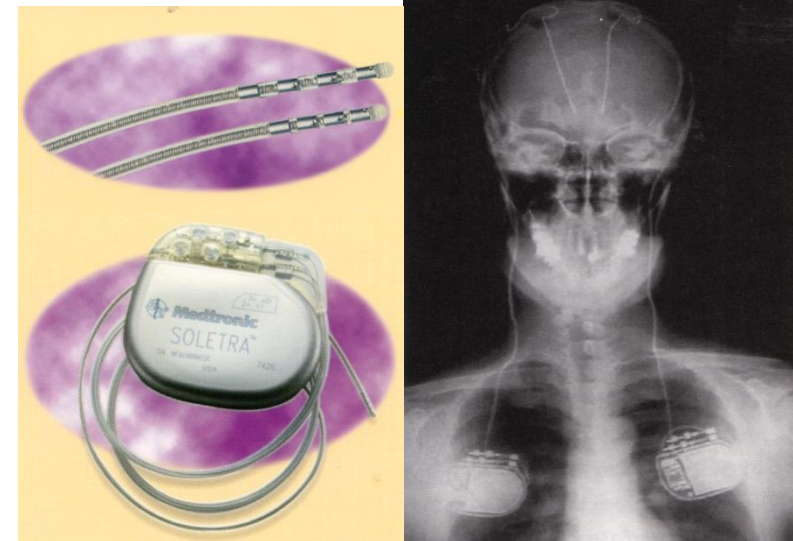
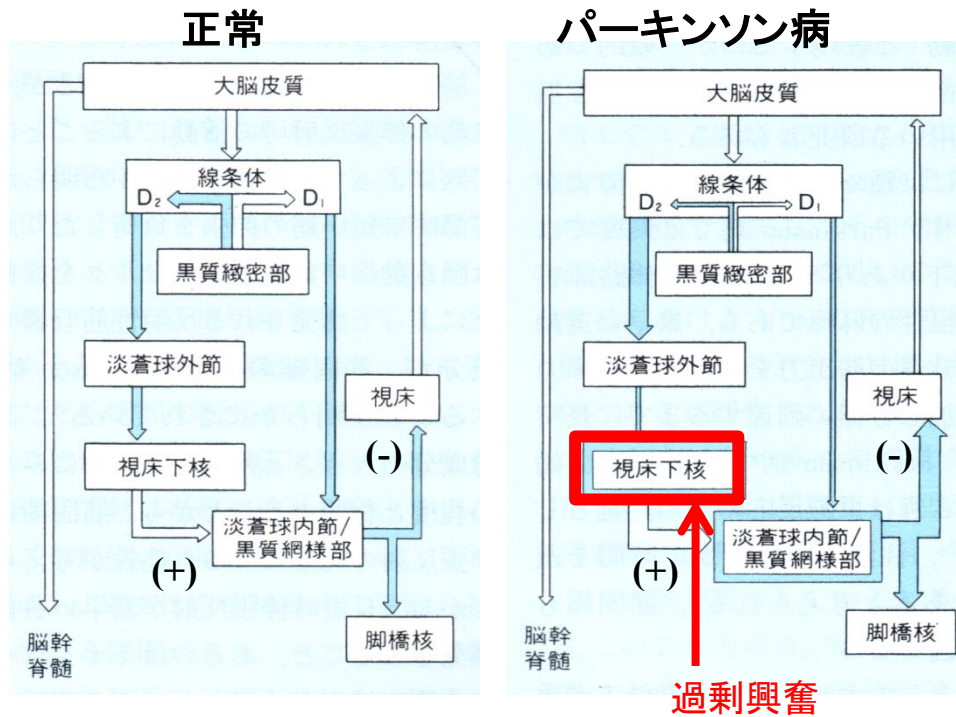
パーキンソン病における神経回路治療の劇的成功例 —脳深部刺激療法(DBS)—

MPTPによるパーキンソン病モデルサルを用いた 大脳基底神経回路の解明が画期的外科治療(脳深部電気刺激)を創出

パーキンソン病サルモデルで**過剰興奮**する視床下核を破壊すると症状改善(1990)



パーキンソン病患者の視床下核脳深部電気刺激(**STN-DBS**)が著効(1995)
米国FDAが進行期パーキンソン病の標準的治療として認定(2002)



回路病態の治療が根本治療に可能性
—異常たんぱく質の伝播を防ぐ—

α-シヌクレインの線維形成と毒性

amyloidgenic intermediate

↓
oligomer

↓
protofibril

↓
amyloid fibril

↓
amyloid plaque/inclusion bodies



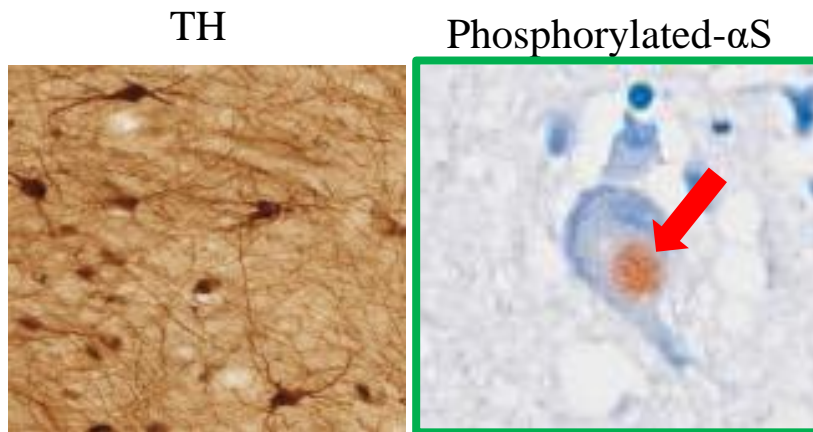
Toxic Species



In vivo evidence for cell-to-cell propagation of α S aggregates

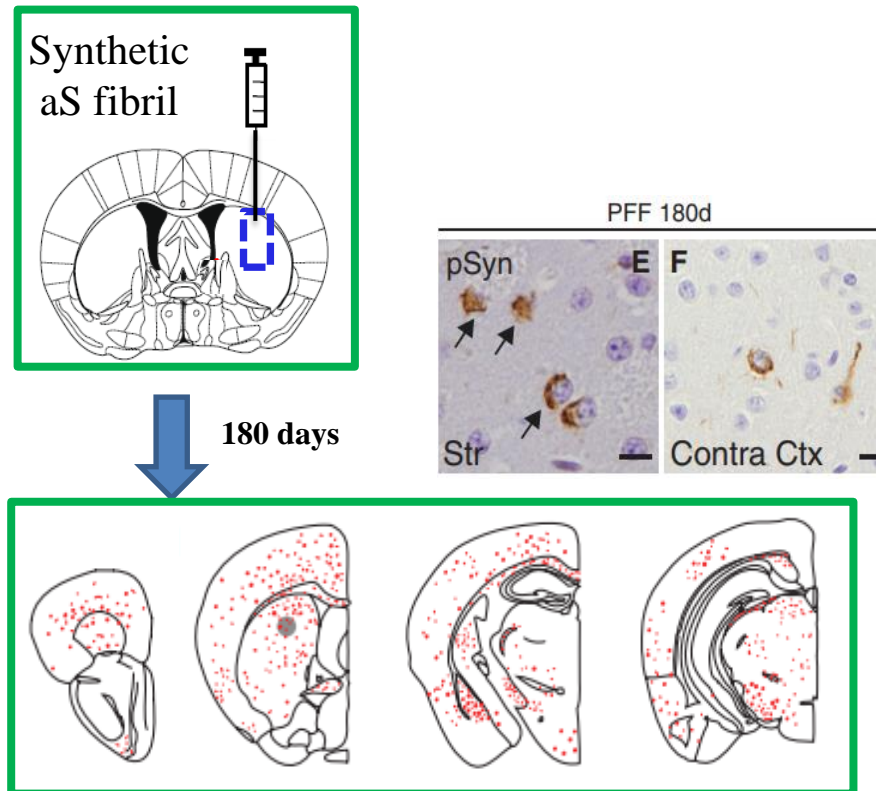
Human autopsy sample

α S aggregates grafted DA neuron
from fetal midbrain



Li JY et al. *Nat Med* 2008

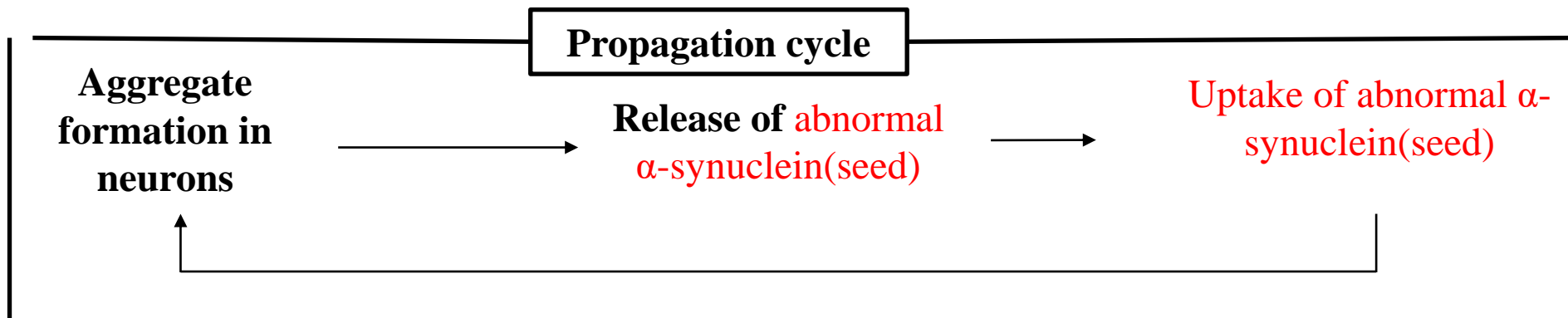
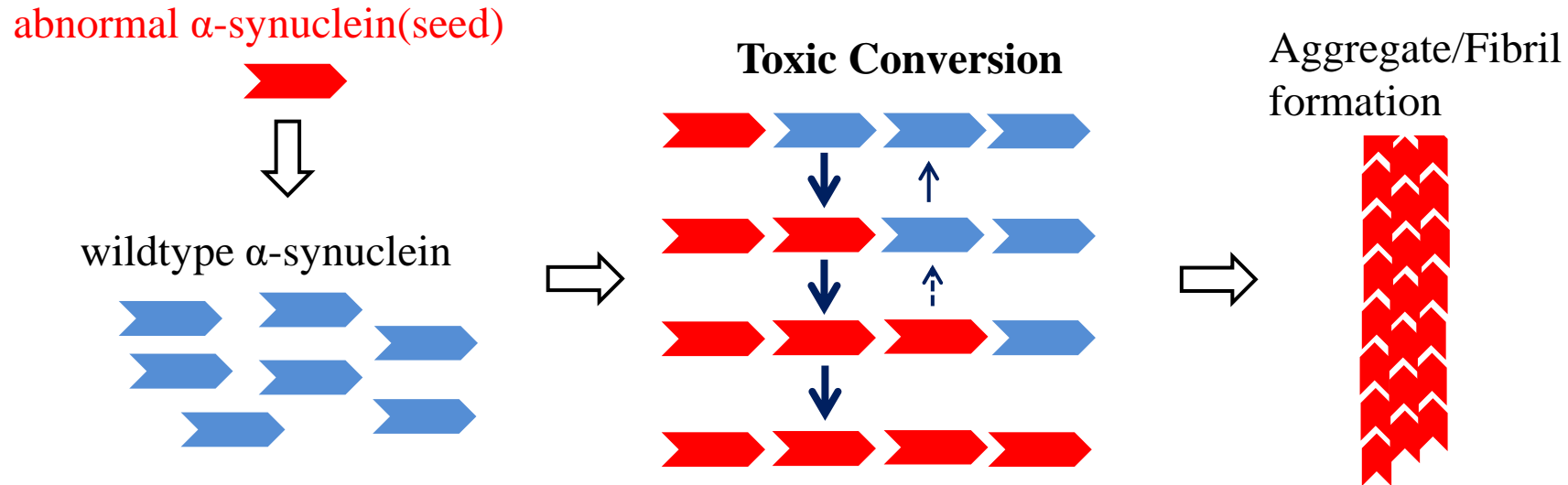
Mice experiment



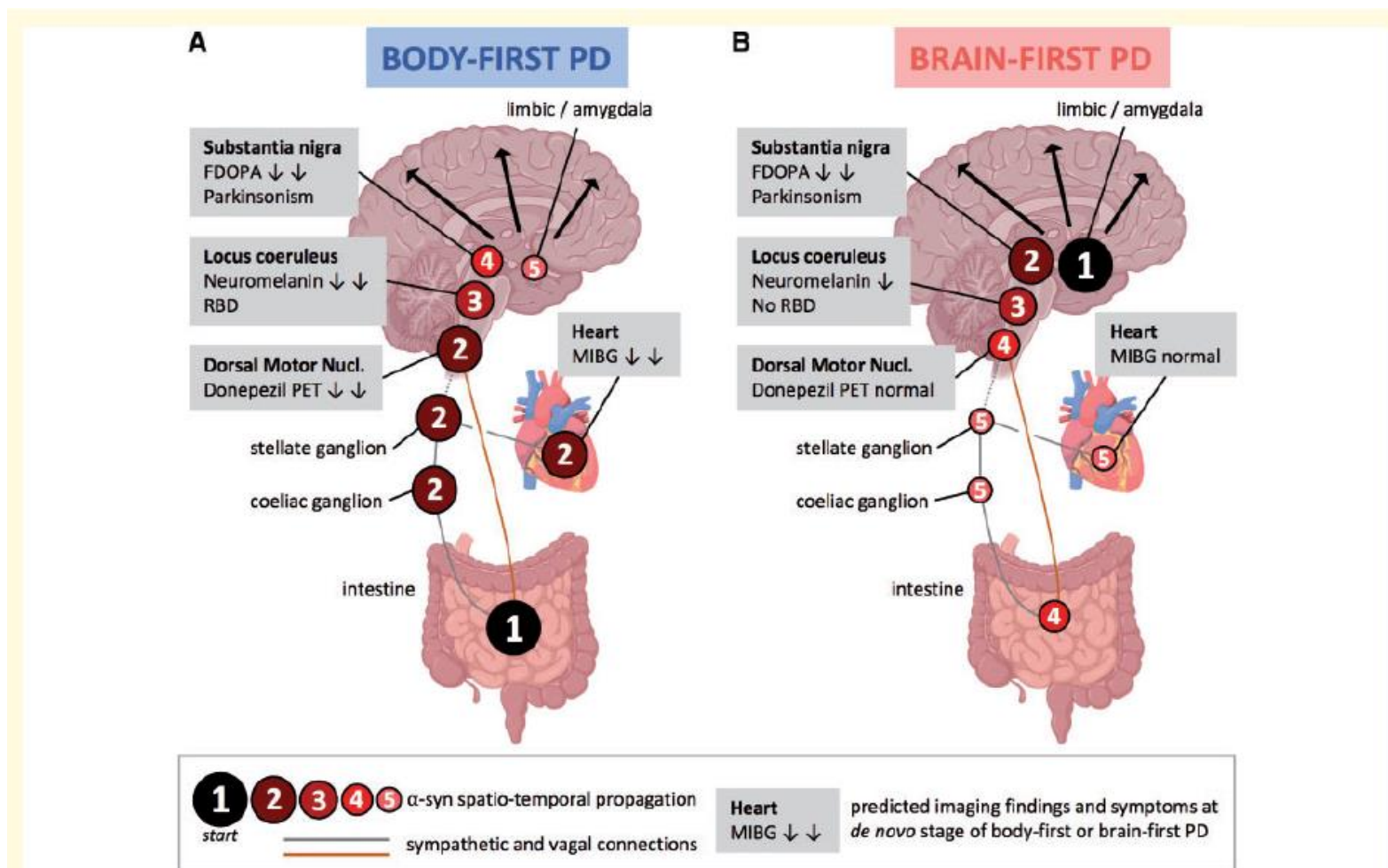
Luk KC, et al. *Science*, 2012

Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, et al., *Brain*, 2013

Propagation of α -synuclein



伝播仮説に基づくPDの新しいサブタイプ: BODY-FIRST, BRAIN-FIRST



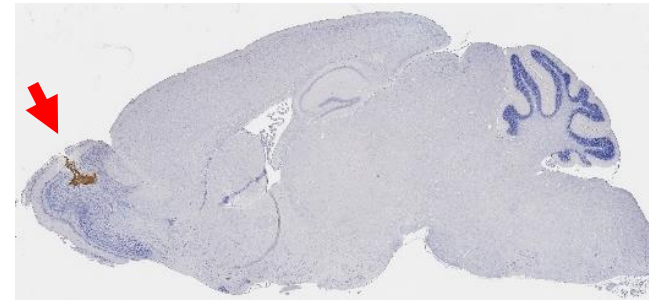
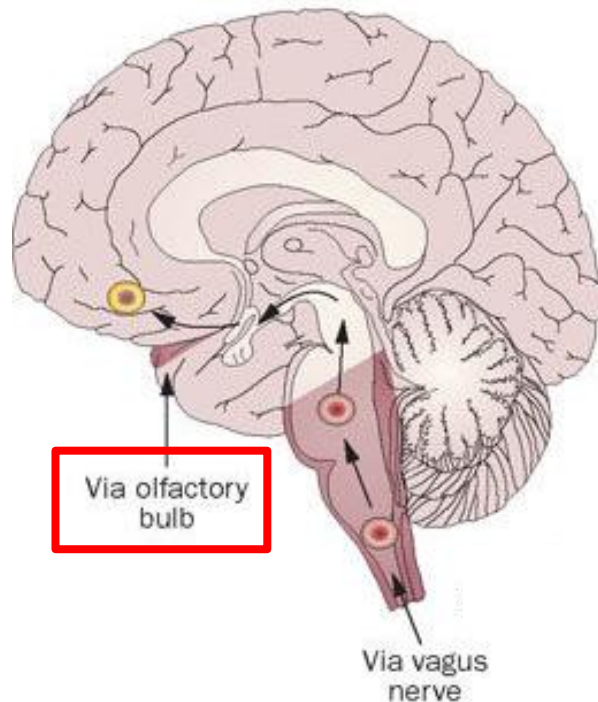
(Horsager J, et al. *Brain* 143 :3077, 2000)

◆リサーチクエスチョン

- ・ 嗅球からの α シヌクレインの伝播は認知発症をもたらすか？.

◆方法

- ・ マウスの嗅球に α シヌクレインフィブリルを注入して伝播させ、病理学的、行動学的解析を行う.



Stereotaxically inoculated α -Syn PFFs into the bilateral olfactory bulb

(Uemura N et al., *J Neuropath Exp Neurol* 2019
Uemura N et al., *Mov Disord*, 2021)

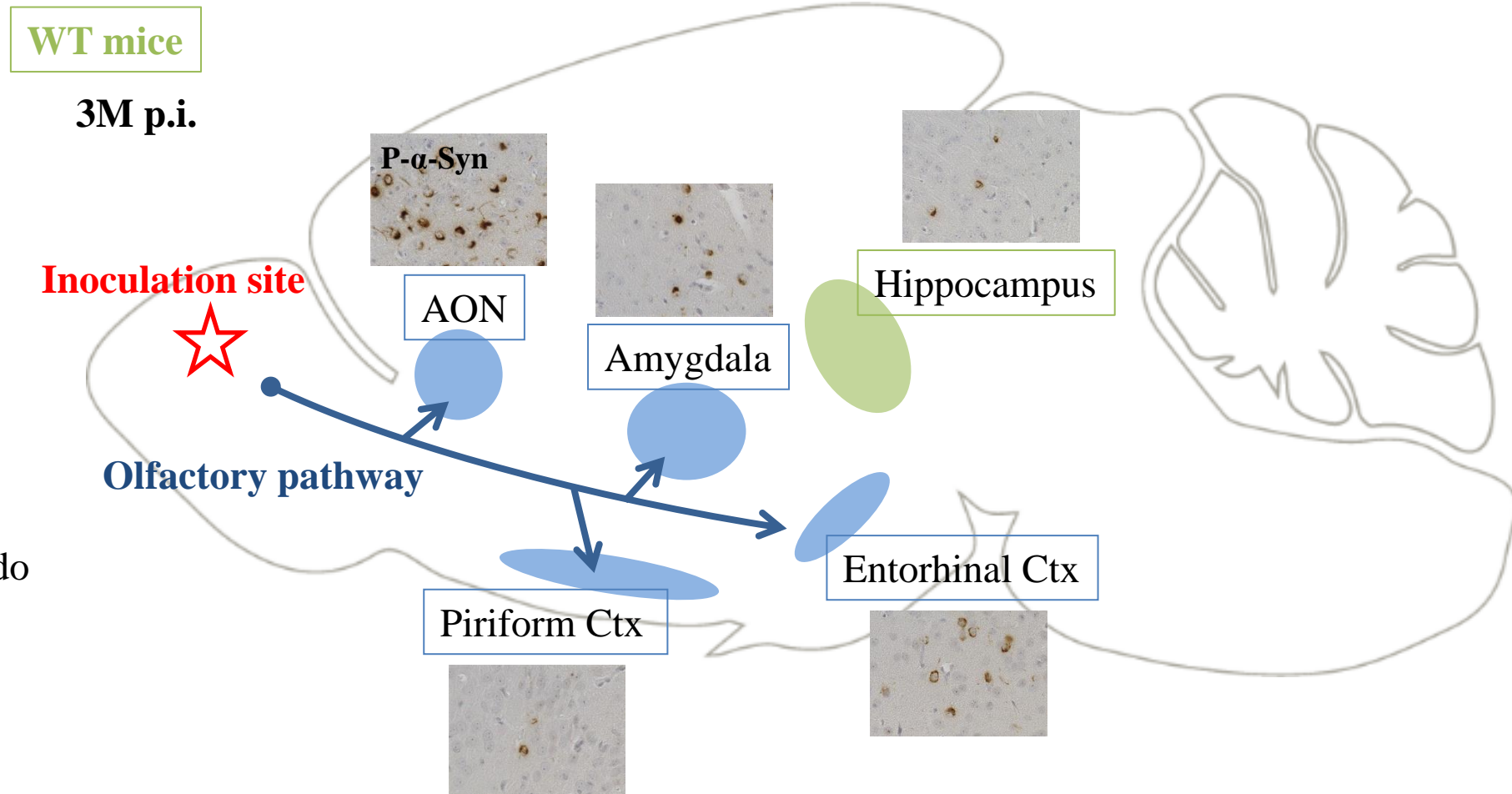
α シヌクレイン凝集体は嗅覚経路に沿って伝播する



Dr. Norihito Uemura



Prof. Hodaka Yamakado

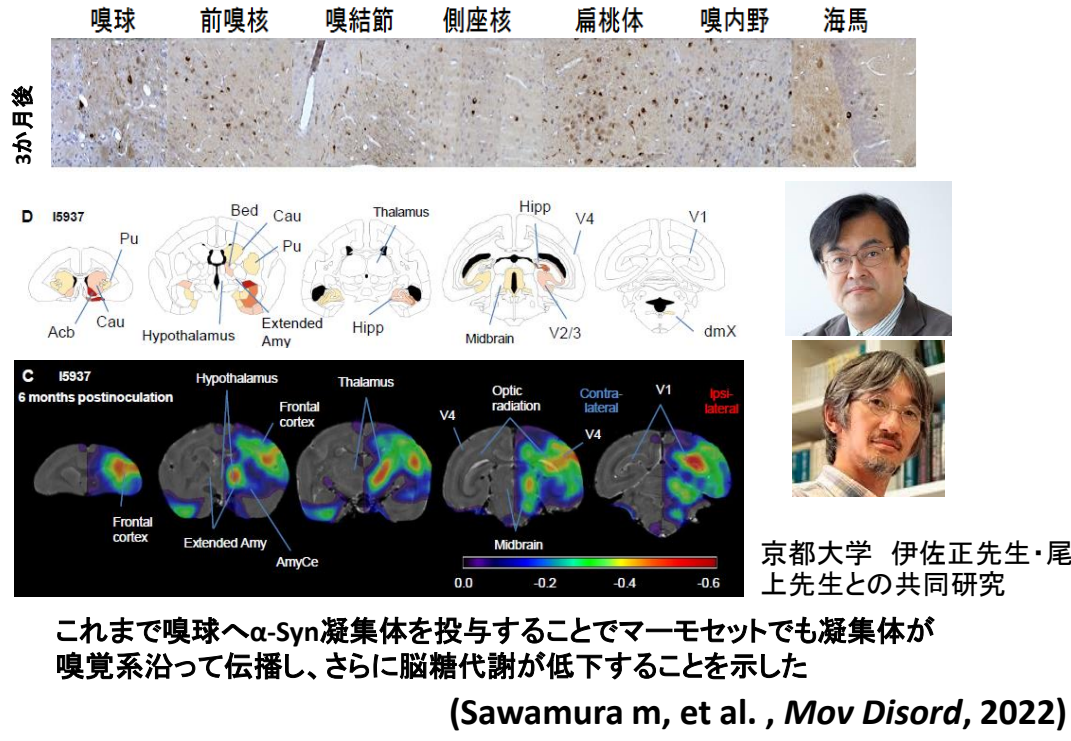


(Rey NI, et al. *J. Exp. Med.*, 2016; Uemura N, et al. *J Neuropath Exp Neurol.*, 2019)

- Further spread of α -Syn pathology was rarely seen in WT mice up to 18M p.i.
- α -Syn PFF injection to A53T BAC-*SNCA* Tg mice may enhance the phenotype.

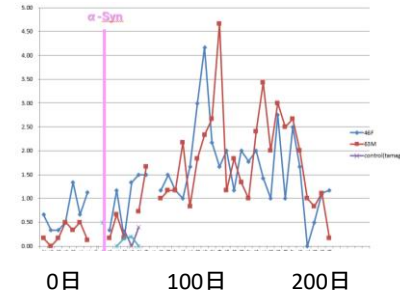
α-シヌクレイン嗅球接種マーモセットはDLB様の画像所見とRBD様症状を呈する

マーモセットの両側嗅球へのα-Syn凝集体接種

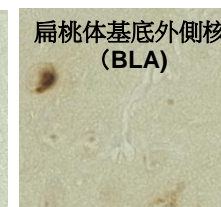
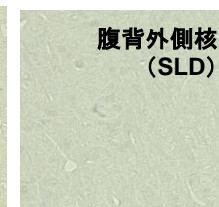
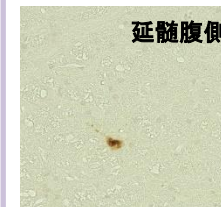


- 霊長類嗅球α-Syn凝集体接種モデルの確立
- RBD様の症状が霊長類モデルでも生じている可能性を示唆
- SLDよりも延髄腹側や扁桃体に病理が強い

自由行動下での高感度行動モニター

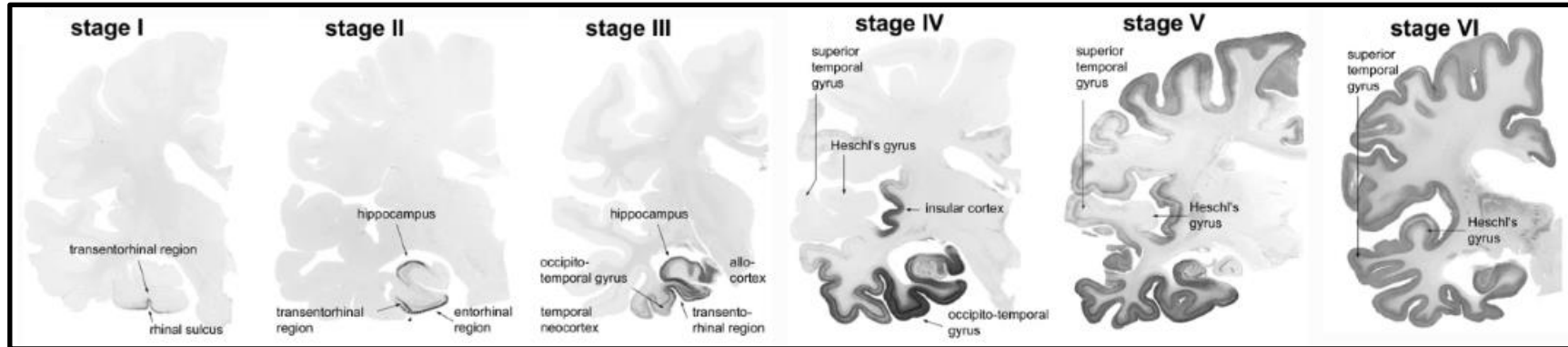


京都大学 岡村先生との共同研究

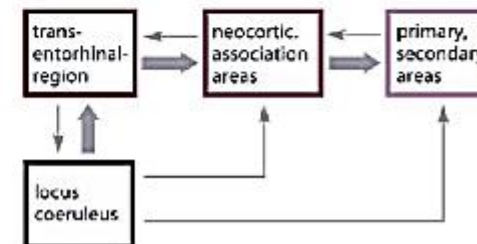
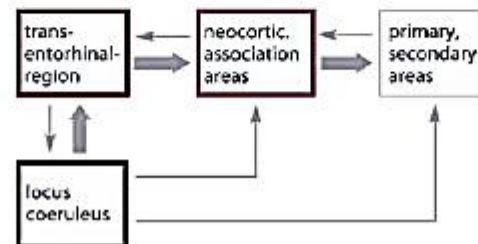
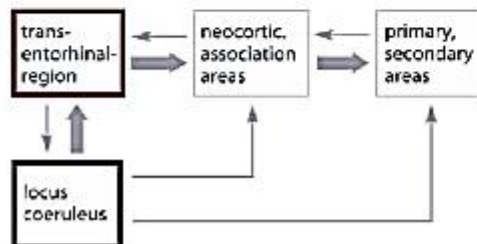
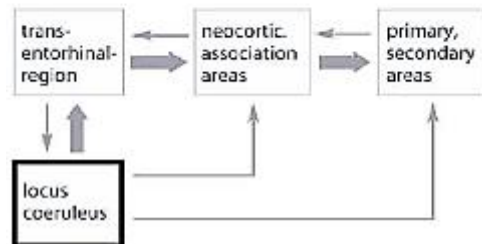
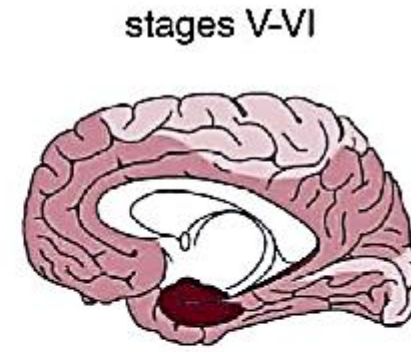
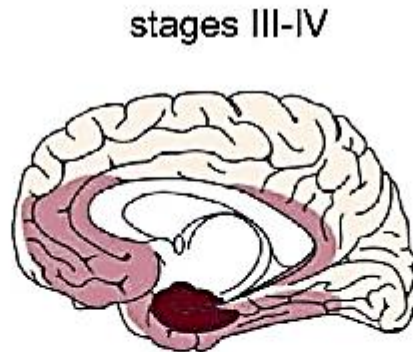
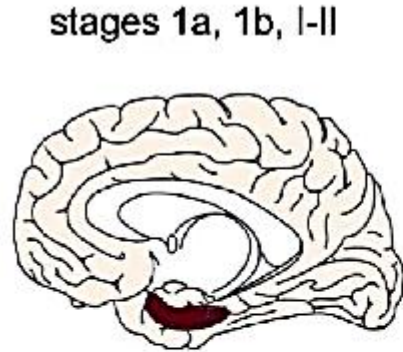
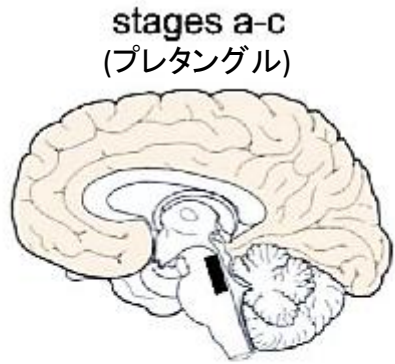


タウ病理は、神経回路に沿って進展する

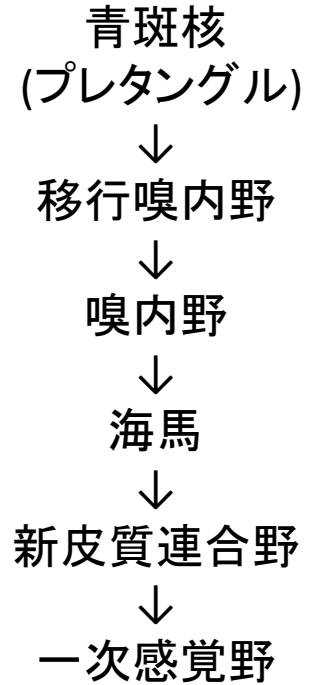
タウの Braak Stage



Braak et al.,
Acta Neuropathol,
2006

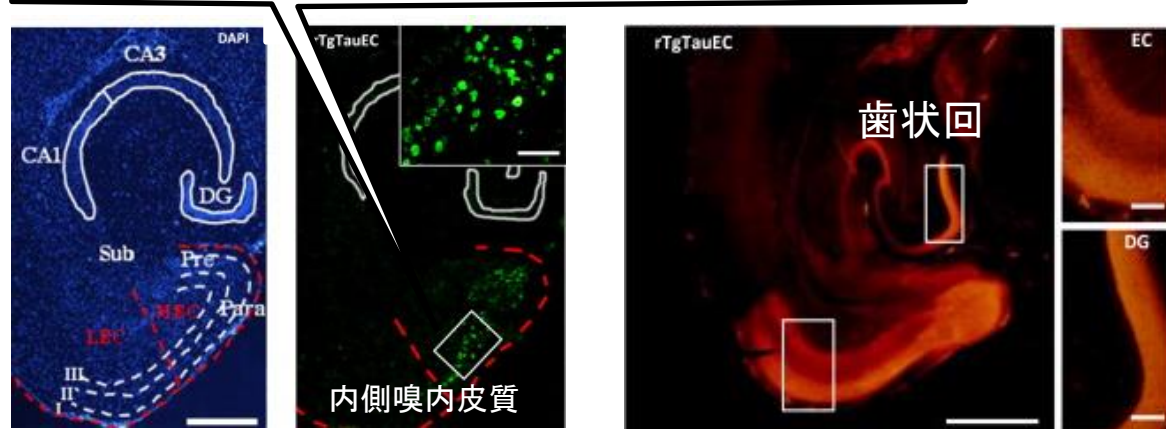
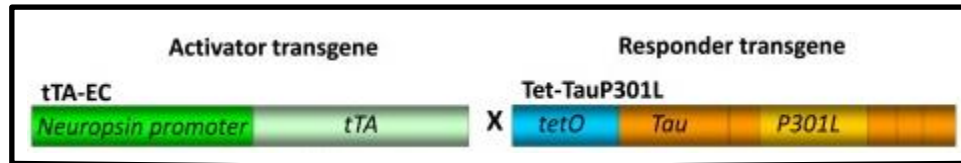


ヒト病理における神経原線維変化の進展パターン



Braak et al.,
JNEN, 2011

局所に発現/接種したタウは、神経回路に沿ってマウス脳内を伝播する



内側嗅内皮質にヒトの変異タウを発現



投射先の歯状回にマウスタウ病理が出現

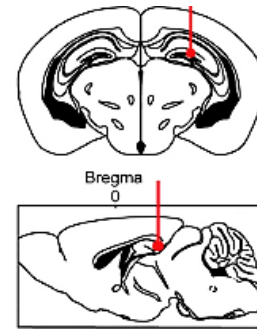
(Calignon et al., Neuron, 2012)

海馬にタウ凝集体を接種

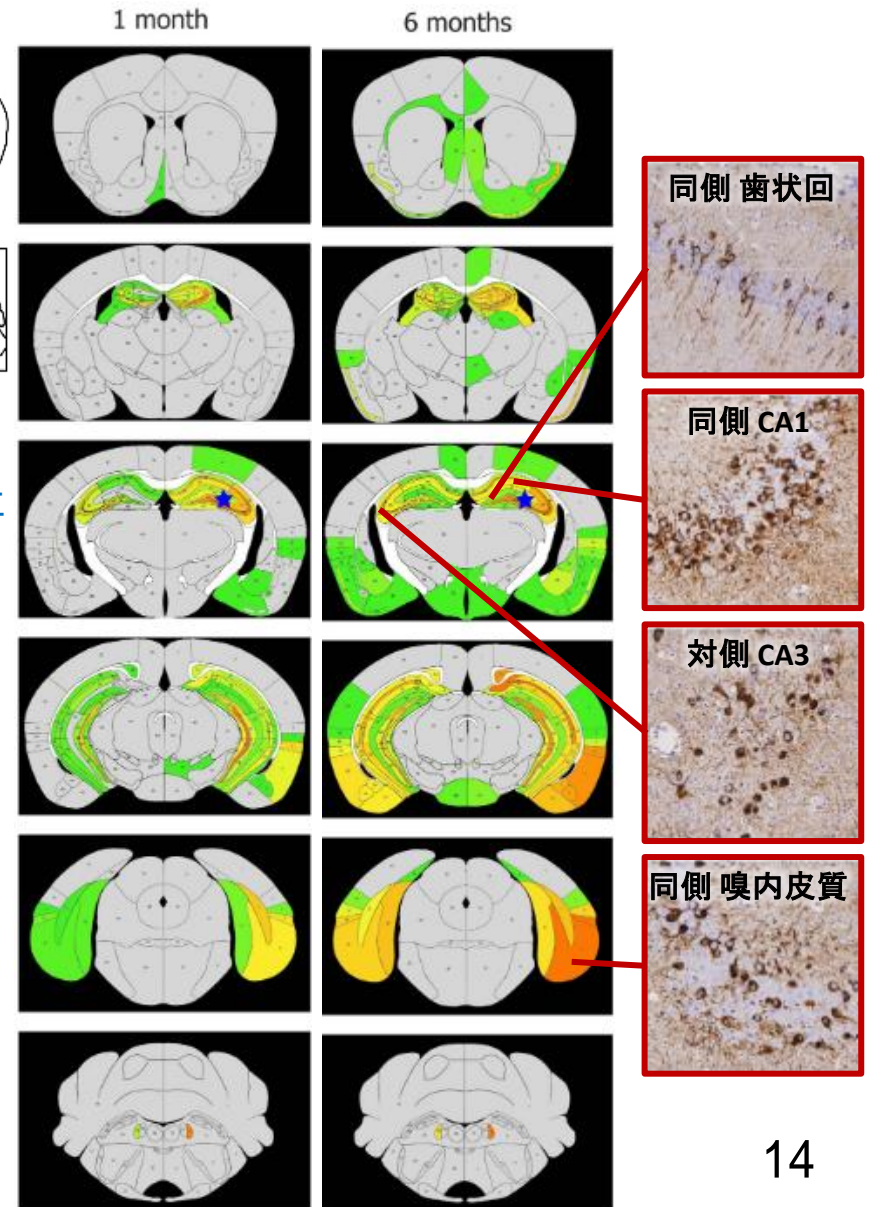


神経回路に沿ってタウ凝集体が伝播

(Iba et al., J Neurosci, 2013)

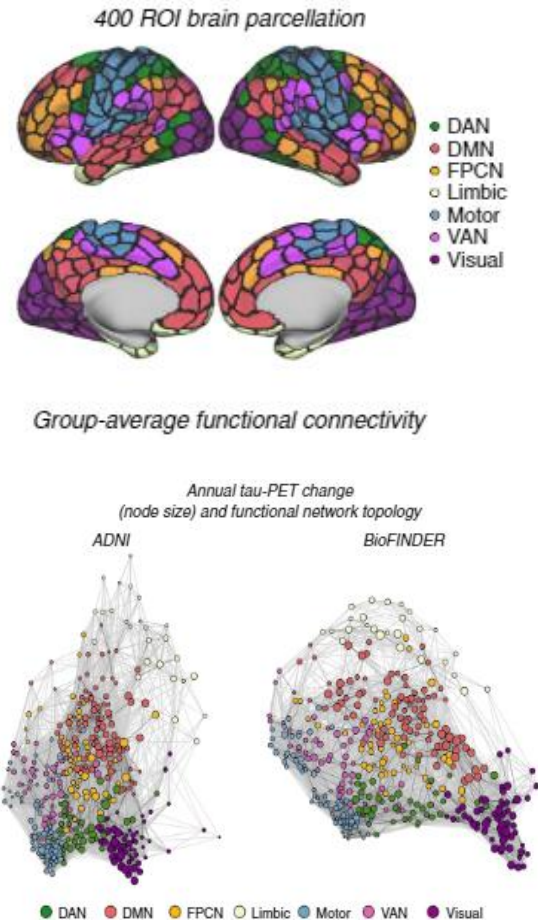


★ タウ接種部位



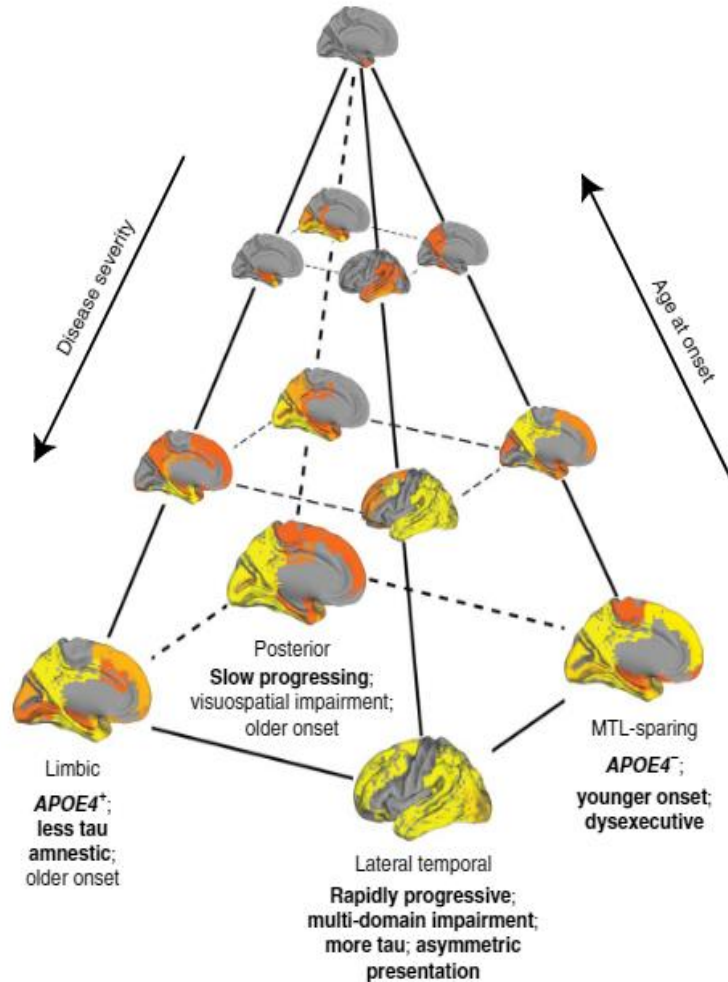
イメージングによって、神経回路を介したタウ伝播様式が明らかに

タウPET: タウの伝播は拡散ではなく回路依存的



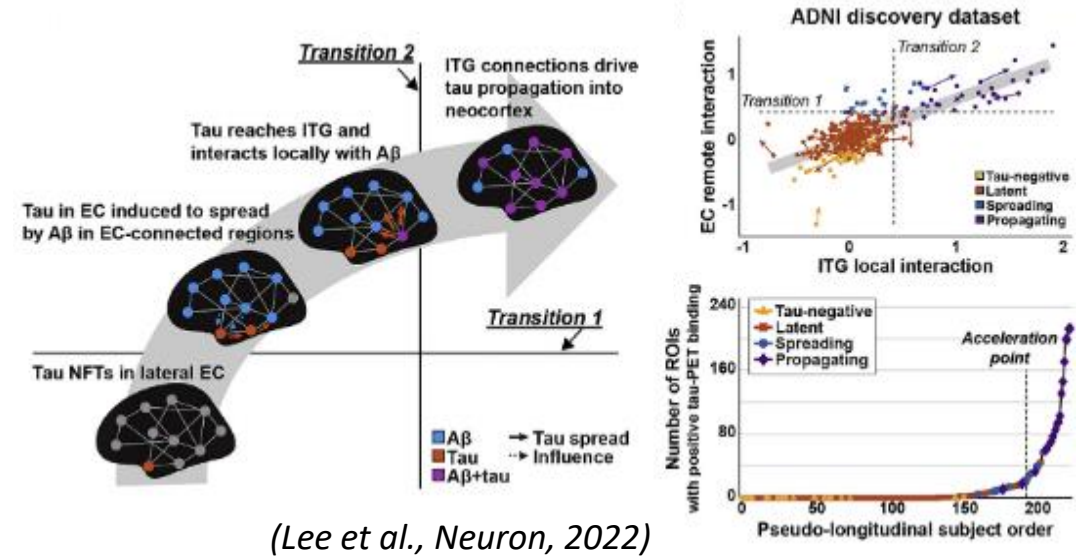
(Franzmeier et al., Nat Commun, 2020)

タウPET: アルツハイマー病におけるタウの進展様式は4パターンある



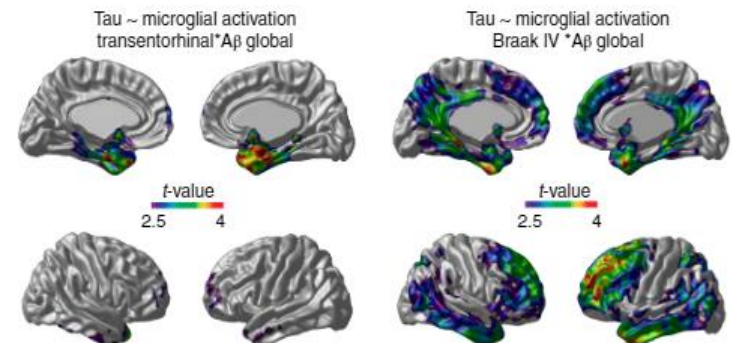
(Votell et al., Nat Med, 2021)

Aβ-PET / タウPET: Aβがタウ伝播を促進する



(Lee et al., Neuron, 2022)

Aβ-PET / タウPET / ミクログリアPET: タウの進展先でミクログリアが活性化



(Pascoal et al., Nat Med, 2021)

回路研究・回路病態解析を疾患説明・治療法開発に生かすには

- 残された回路をDBSのような回路治療で賦活できる
- 異常たんぱく質は凝集体形成よりはるかに早期に広がっている。
オリゴマーなど「見えない凝集体」を可視化する技術開発が望まれる
- 回路と分子をつなぐシナプスの役割説明が治療法開発に必須
- 伝播を防ぐことで回路病態の拡がり(による認知症)を予防できるかもしれない