

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「脳虚血により引き起こされる神経細胞死防御法の開発」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者 遠山 正彌 （大阪大学大学院医学系研究科教授）
主たる研究参加者
小川 智 （金沢大学医学部教授）
山下 俊英 （大阪大学大学院医学系研究科助教授）
片山 泰一 （大阪大学大学院医学系研究科助手）

3. 研究内容及び成果：

(1) ストレス蛋白グループ

アストロサイトは低酸素刺激下でも細胞死に抵抗性が見られる。その原因となる因子の探索を行い、ORP150 を同定した。神経細胞に ORP150 を強制発現させると神経細胞は低酸素刺激下でも細胞死に抵抗性となる。これらの現象はトランスジェニック (TG) マウスを用いた実験で確かめられた。新規ストレス蛋白として SERP1 と Lon を同定し、機能解析を行った。いずれも小胞体ストレスに関与していることが示唆された。

(2) アルツハイマー病グループ

アルツハイマー病は高齢化を迎える現代社会が克服しなければならない最大課題の一つである。プレセニリンに着目した研究の結果、家族性アルツハイマー病ではプレセニリン 1 遺伝子の変異、孤発性アルツハイマー病 (SAD) ではエクソン 5 を欠失するプレセニリン 2 (PS2) mRNA から産生される PS2 スプライシング変種蛋白が発現していることを見出した。また、PS2 変種細胞は小胞体に局在するカスパー 4 を活性化し細胞死に至る事を見出した。

PS2 変種蛋白の発現を抑制する手段について研究を行った結果、PS2 変種蛋白は HMGA1a がエクソン 5 の特異構造に結合し、PS2 変種蛋白を発現することが明らかとなった。そこで、HMGA1a に結合しやすい物質をおとりとして投与すると PS2 変種蛋白の発現は抑制されることを確かめた。現在このおとりとなる蛋白性分子候補を開発中であり、SAD の根本的治療薬の開発が期待される。また、孤発性アルツハイマー病患者の脳脊髄液中には正常の高齢者と比べて高い PS2 変種蛋白の濃度が観察されることから、PS2 変種蛋白をマーカーとする SAD 早期診断薬の開発を進めている。

(3) 中枢神経機能修復・再生グループ

神経細胞を救済し得たとしても、失われた神経回路の再建が出来なければ機能再建は望めない。これまで不可能とされてきた中枢神経の軸索再生にあえてチャレンジし、重要な知見を得た。MAG、Nogo、Omgp の 3 種が中枢神経の軸索再生抑制因子として知られているが、これら 3 種の因子は全て p75 受容体を活性化し、一連の機序を経て中枢神経の軸索再生を抑制していることを解明した。この機序を解除出来る因子を探索したところ、2 種の因子 (pep5、p21) の同定に成功した。マウス実験等により pep5、p21 は脊髄損傷、脳挫傷などの治療に有効である事が示唆された。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

論文発表は海外で 66 件掲載された。件数多いことに加え、Nat Neuroscience.、Nat Med.、Nat Cell Biol.、J Cell Biol. 等有力誌への掲載が多いことからこのチームの充実ぶりが伺える。特許ではストレス関連小胞体タンパク質 SERP1 に関連して 2 件、アルツハイマー病関係 2 件、中枢神経の軸索再生関係 1 件、合計 5 件の特許出願を行い、そのうちアルツハイマー病関係の 2 件は外国にも出願している。アルツハイマー病治療薬の開発については、共同開発する企業も決まり現在鋭意研究中である。中枢神経の軸索再生の研究は平成 12 年下期から着手したばかりであるが、短時間で成果を挙げたことは評価出来よう。一方当初の目的である ORP150 等を用いた神経細胞死の防御法については、実用化の目途が立たず不満足な結果に終わった。しかし、総合すれば高い成果と言えよう。このチームは優秀なスタッフと学生が揃っており、かつ臨床を意識した研究に特徴が見られる。サクセスストーリーが多い中で、臨床に適用するにはもっと地道な検証を経ることが必要と考えられる。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究の目的は「脳虚血により引き起こされる神経細胞死防御法の開発」であり、当初 ORP150 等のストレス蛋白を神経細胞に導入出来れば、神経細胞死を防止出来るのではないかと考え、そのメカニズムの解明に取り組んだ。しかし、アルツハイマー病においても、その原因が低酸素刺激による小胞体の機能異常という共通の因子が働いていることが分かり、社会的要請の高さを考え研究の重点をアルツハイマー病にシフトさせた。アルツハイマー病研究においてはアミロイドベータやタウ蛋白の研究が主流となっているが、本チームはプレセニリンに着目したことに特徴がある。その結果、PS2 変種蛋白が細胞死の原因となっていることを突き止め、その異常を起こすメカニズムの解明を通して PS2 変種蛋白の生成を抑止する方法を提案するに至った。この研究が進展して薬剤の開発が出来れば、アルツハイマー病の根本的治療薬になる。また、PS2 変種蛋白とアルツハイマー病の病態との間に有意な相関が得られれば、診断薬にもなりうる。現在これらの開発に取り組んでいるところであり、その成果が期待される。一方中枢神経の軸索再生の研究は短期間にも拘わらず、治療法につながる成果が得られた。今後の進展が期待される。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

平成 12 年 Highly Cited Researchers 受賞 (since 2000～)

平成 13 年 バイオビジネスコンペ JAPAN 最優秀賞受賞