

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト	
研究開発課題名	変性性認知症による脳機能ネットワーク異常の全容解明（パーキンソン病患者・モデル動物由来多面的解析に立脚したパーキンソン病病態解析）	
機関名	学校法人順天堂 順天堂大学	
研究開発 担当者	所属 役職	大学院医学研究科神経学 教授
	氏名	服部 信孝

2. 研究開発成果の内容

①PD イメージングゲノミクスデータに基づくマクロ神経回路障害の同定プロジェクト

1) PD 患者エクソーム解析によるゲノミクスデータ獲得

常染色体優性遺伝性 PD 家系において約 30 例のエクソーム解析を施行し、その原因遺伝子として CHCHD2 を同定した。同遺伝子変異を持つ患者剖検脳では、Braak 分類で VI に匹敵する広範なレビー小体（大脳皮質および脳幹・辺縁系）を認めたことから、本遺伝子変異を持つノックインマーモセットを作成する方針を決定した。現在作製の検討を開始した。

2) リスクファクター遺伝子に基づくモデルマウス作出

予算の限界から 1)による CHCHD2 ノックインマーモセットの作製のみに焦点を絞るため、マウスモデルの作製は中止した。

3) 作成したマウスと PARK2 モデルマウスとの交配による新規モデル作出、およびその行動・病理学的解析

②(3)にて PARK2 患者における神経ネットワーク異常の検証を拡散テンソル画像により行い、同変化を PARK2 モデルマウス用 MRI および病理学的検討にて解明する。

②マクロ神経回路障害に基づく PD 早期診断バイオマーカー開発プロジェクト

1) PD 血液サンプル網羅的解析（代謝産物、炎症関連蛋白、RNA）

平成 27 年度までに、PD260 例、PDD19 例、AD24 例、コントロール 45 例の血漿・血清・核酸の抽出を終え、網羅的代謝産物検索を行い、PD における脂肪酸β酸化異常・カフェイン代謝異常・ポリアミン代謝異常を同定した。認知症を伴う症例を中心に MRI の撮像を継続し、各血液成分との相関解析により脳マクロ神経回路異常を反映する血液成分 BM を検討し、生体内ポリアミン 2 種を同定した。認知症を伴わない症例については、平成 27 年 11-12 月に第 2 回のサンプル採取・網羅的解析を行う。

2) モデルマウスでの血液サンプル網羅的解析

PARK2 患者血清・剖検脳、PARK2 モデルマウス血清・剖検脳の網羅的代謝産物解析に必要なサンプル準備を行った。平成 28 年 3 月 31 日現在、液体クロマトグラフィー-質量分析器、ガスク

ロマトグラフィー質量分析器を用いた測定を行っている（平成 28 年 7 月初旬に測定結果が得られる予定である）。

3)モデルマーマセットでの血液サンプル網羅的解析・イメージングデータとの相関検討・バイオマーカー決定

予算の制限から、マーマセットの樹立を PARK22(責任遺伝子 *CHCHD2*)に決定した。今後同モデルの血液サンプル・脳 MRI をヒトと同様に行い、バイオマーカーの検証を行う。

③拡散テンソルイメージングをはじめとした拡散 MRI に関する研究

1) 拡散 MRI 撮像の準備

拡散 MRI 撮像の準備”は概ね完了した。

2) 拡散 MRI の撮像法に関する開発・検証

PD25 症例、PDD3 症例、DLB1 症例、AD7 症例を対象として、DTI・次世代拡散 MRI の撮像法および解析法の開発・検証を続け、至適撮像法を確立した。マウス脳については検証中である。

3) 拡散 MRI による構造的脳内ネットワーク解析

解析手法の確立は概ね完了し、現在実際の症例で解析中である。

4) 拡散 MRI をもちいたバイオマーカーに関する研究

ex vivo のマウス脳を用いて拡散 MRI の代表的パラメータである FA について神経突起密度とよく相関することを示し、拡散尖度画像、神経突起画像のパラメータについて実際の病理変化と検討中である。さらに並行して、各変性疾患患者について実際の診断・病期進行のバイオマーカーを検索中である。また発表成果として、結果の一部である神経突起イメージングの PD への応用についての総説、および本疾患研究チームの代表機関研究代表者である国立大学法人東京医科歯科大学の岡澤らと共同でマウス脳を用いた拡散 MRI 定量値変化と実際の病理変化について透明脳化技術を用いた対比を行い、拡散異方性を示す FA が神経線維方向の良く揃う領域で神経突起密度とよく相関することを報告した。