

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	脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発（パーキンソン病およびその関連疾患の初期病変の超微形態観察およびトランスレータブルな指標の検証）	
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機能構造学講座 教授
	氏名	小池 正人

2. 研究開発成果の内容

①パーキンソン病およびその関連疾患の初期病変の超微形態観察

MPTP 投与（4 週間）によるパーキンソン病モデルマウスを用い、黒質緻密部の神経細胞体の微細構造について、透過電子顕微鏡(TEM)観察と収束イオンビーム(FIB)搭載走査型電子顕微鏡(SEM)システム(FIB/SEM)の利用による電顕三次元立体再構築による比較検討を行った。MPTP 投与群では、対照群と比べて、丸く粗大なミトコンドリアが増加しクリステの異常を認めた。さらに膨化が極度に顕著で空胞状の形態を呈するミトコンドリアも見いだした。FIB/SEM により得られた超微形態像を用いた三次元立体再構築により、MPTP 投与群で増加している球形のミトコンドリアが、しばしば細長いミトコンドリアと連続するという傾向を見いだした。以上は、MPTP 投与によるパーキンソン病モデルマウスにおいても、ミトコンドリアの変化が初期病変のマーカーとなりうることを示唆するものである。

②パーキンソン病及びその関連疾患トランスレータブルな指標の検証

遺伝性パーキンソン病のモデルの一つである ATP13A2 欠損マウスとカテプシン D 欠損マウスに共通して認められる異常なリソソームに着目し、カテプシン D 欠損マウス由来のリソソームとシナプトソーム含む分画と、対照群マウスからの分画を用いて iTRAQ 法による網羅的なタンパク質の発現解析を行った。カテプシン D 欠損マウス由来サンプルで増加しているタンパク質の大部分は、小胞体関連タンパク質あるいは熱ショックタンパク質であることが判明した。さらに遺伝性および孤発性のパーキンソン病マウスモデルにおける軸索・シナプス病変組織化学的・超微形態的に検討し、前者として ATP13A2 欠損マウス小脳顆粒層においてポリグルコサミン凝集体/ラフォラ(Lafora)小体が蓄積することを見いだした。後者として①で用いた MPTP 投与後 4 週後の黒質では、膨化が極度に顕著な空胞状の形態を呈するミトコンドリアは、軸索と思われる神経突起に高頻度で認められる傾向を見いだした。