

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：運動失調症の克服を目指した創薬シーズとバイオマーカーの開発
2. 研究開発代表者： 水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）
3. 研究開発の成果

本研究では脊髄小脳変性症（ポリグルタミン病、非翻訳 RNA リピート病など）、多系統萎縮症、痙性対麻痺を取り上げ、①新しいシーズ解明と既知薬剤のリポジショニング推進、②現有・新規モデル動物の解析を経た病態解明、③原因不明疾患での原因同定、④客観的病状評価法とバイオマーカーの開発を目的とした。同一疾患名が付いても個々の病型は異なることが多く、希少かつ多様と言うことがこれらの疾患の特徴である。これらの課題を克服するため多施設共同研究体制を構成した。

研究開発手法は下記に従った。

①ポリグルタミン病におけるシーズ探索は、原因蛋白が関与する病態解析を行うとともに、iPS 細胞由来ヒト神経細胞や画期的な霊長類モデルなどを用いた運動失調症の治療薬・治療法開発研究を実施した。in vitro モデルでの成果を in vivo で検証する発展研究を行った。②非翻訳 RNA リピート病においては、日本人特有あるいは日本人で高頻度に認められる SCA31 や SCA36 を中心に RNA foci の形成機構の解明とシーズ発見に至る研究を実施した。③多系統萎縮症については、申請者らが既に見出したマイクロ RNA の変動から創薬ターゲットを見出す研究、一卵性双生児を用いた発病素因の解明研究、沈着蛋白質である  $\alpha$  シヌクレインの伝播機構の解明、などを実施した。④痙性対麻痺については全国コンソーシアム(JASPAC)の試料収集システムを活用した痙性対麻痺の原因遺伝子解明研究を実施した。⑤バイオマーカーの探索として、医薬品開発に繋げることを念頭に患者症候の連続変数による評価システム開発研究を進めた。

今年度の主な成果は以下の通りである。

### ①ポリグルタミン病：

遺伝子発現 AAV の小脳注入によりマーマセットで運動失調モデルを作出した。SCA3 のポリグルタミン遺伝子発現トランスジェニックマーマセットの開発に成功した。ヒト疾患遺伝子特異的な遺伝子サイレンシング法を DRPLA マウスで確立した。SCA1 モデルマウスの運動機能と病理像を改善する新規分子を発見した。

### ②非翻訳型リピート病：

Asidan 患者脳で GGCCUG リピートをもつ Giant RNA foci が存在することを見いだした。新規 RNA 分解システムである RNautophagy の新規構成分子を見だし、その核酸取り込み機序を明らかにした。

### ③多系統萎縮症：

SSRI の一つであるセルトラリンが神経・グリア細胞への  $\alpha$  シヌクレイン取り込みを抑制すること、ドパミントランスポーターは線維化  $\alpha$  シヌクレインの取り込みを促進することを見いだした。

### ④痙性対麻痺：

3 種類 (*ALDH18A1*, *BSCL2*, *NALCN*) の遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子変異を見出した。

### ⑤バイオマーカー研究：

モーションキャプチャー法などを使用して連続変数による評価系の構築をめざした。Kinect Ver. 2 と独自のアルゴリズムを融合し新たな運動失調の機能評価システムを構築した。

## 4. その他

各年度1回の班会議を厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班と合同で実施した。