

a) PD 分子病態解明研究 (齊木臣二グループ、常深泰司グループ、波田野琢グループ)

1) PD 病因遺伝子に着目した分子病態解明研究

(波田野 琢、王子 悠、森 聡生、奥住 文美、濃沼 崇博、上野 真一、谷口 大祐、小川 崇、竹重 遥)

黒質、大脳皮質、自律神経系を含めた広範な神経細胞変性メカニズムにおける **alpha-synuclein** の果たす役割の重要性は明白であるが、その機能について完全には解明されていない。当グループでは膜輸送及び脂質代謝酵素の機能障害と **alpha-synuclein** との関連について、培養細胞並びにショウジョウバエモデルを用いて検討している。森は **PLA2G6** 遺伝子の障害により引き起こされる脂質代謝異常を **LC-MS** を用いて解析し、リン脂質の変化が **alpha-synuclein** の凝集を引き起こし、脂質補充療法が症状改善に役立つことを明らかにした(論文投稿中)。また奥住はマウスモデルを用いて **alpha-synuclein** の伝播に関する検討を貫名客員教授(現同志社大学)の指導の下、進めており、その伝播の時間的特性、部位特異性を明らかにしている(*Acta Neuropathol Commun.* 2018)。さらに王子は **PD** ゲノムバンクを利用し、独自に常染色体優性パーキンソン病の原因として新たに脂質酵素関連遺伝子を、独立した3家系から同定し、現在患者由来線維芽細胞及び **iPS** 細胞を用いて病態解明を進めている(論文投稿準備中)。濃沼はミトコンドリア膜関連タンパク神経変性症の原因である **C9orf72** の機能に関して **mitochondrial associated membrane** と神経変性に注目した検討を、谷口はタウタンパクと **dynactin** の関連についての検討をショウジョウバエモデルを用いて進めている。

頭部 **MRI** 拡散強調画像解析も当院放射線科、青木教授グループと共同研究を行っており、**PD** の白質障害、基底核の拡散障害、非運動症状と皮質および白質の障害について明らかにしてきた。今後はジスキネジアと基底核の拡散障害(小川)、精神症状と皮質、白質および基底核の拡散障害(竹重)について検討を始めている。

2) オートファジーに着目したパーキンソン病分子病態解明、新たなるオートファジー制御機構の解明(齊木臣二、古屋徳彦、石川景一、笹澤有紀子、藤巻基紀、中鏡暁子)

古屋は遺伝性 **PD** 原因遺伝子産物 **PINK1・parkin** により制御されるマイトファジー(以

下 PINK1/parkin 介在性マイトファジー) の調節機構解明のため、障害ミトコンドリアへリクルートされる新規分子が、ミトコンドリアマトリックス蛋白に結合しつつ、マイトファジー誘導効果を持つことを証明した (論文投稿中)。

笹澤は PD にて代謝変化が観察されているポリアミン代謝産物のオートファジー誘導活性を評価し、その分子機構が mTORC1 活性抑制に由来することを確認し、リソソーム分布変化と dynein との結合変化の分子メカニズムの関与を明らかにした (論文投稿中)。

藤巻は、鉄飢餓状態でのオートファジーの重要性についてミトコンドリア機能との関連に着目しつつ検討を進めている。現時点では、鉄飢餓状態の際にオートファジーにより分解される NCOA4 の機能とミトコンドリア機能喪失機構について検討を重ね、論文投稿準備を進めている。

中鏡は、l-dopa 代謝産物の中でオートファジー調節作用を持つ分子を特定し、その分子作用メカニズムを検討している。

3) エキソソームに着目した PD 病態解明研究 (常深泰司、石黒雄太)

近年、エキソソームを代表する細胞外放出経路がパーキンソン病を含む神経変性疾患の病態に深く関わっていることが認識されつつある。遺伝性パーキンソン病である Kufor-Rakeb 症候群の原因遺伝子 ATP13A2 がコードする P5 ATPase によるエキソソームの産生障害を報告し、さらに研究を進めている (常深)。またこの知見を発展させ、孤発性パーキンソン病の普遍的病態である α シヌクレインの発現上昇によりエキソソームの放出が低下することを複数の細胞モデルにて確認し、 α シヌクレインがターゲットとしている分子を同定しつつある (石黒)。

臨床研究として、エキソソームがパーキンソン病のバイオマーカー、あるいは他疾患と鑑別する材料となりうるか、患者血清よりエキソソームを抽出して検討を開始した (石黒)。

これまでに「神経変性疾患患者におけるエクソソーム解析」 にご協力下さった患者さんへ

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科では「神経変性疾患患者におけるエクソソーム解析」という研究を行っております。この研究は、血液中のエクソソームという細胞外小胞を解析することでパーキンソン病の新規バイオマーカーの確立や病態解明を目指した研究です。そのため、過去に同意を受けた患者さんの検体（血清、髄液）、カルテ等のデータを使用させていただいております。これまでに同意いただいておりますエクソソームのナノ粒子解析システムによる解析法に加えて、今後、PS アフィニティ法による新たなエクソソーム解析や血漿を用いたエクソソーム解析を加えることになりお知らせ致します。このPS アフィニティ法は、富士フィルム和光純薬株式会社研究員により実施されますが、同企業からの資金提供は受けません。血漿を用いたエクソソーム解析は東京工業大学生命理工学院・准教授の星野歩子先生により実施されます。

○この研究の対象となる患者さんは、パーキンソン症候群、認知症、運動変性疾患、脊髄小脳変性症、及びこれらの疾患と鑑別に挙がる疾患（本態性振戦など）の方で、倫理委員会承認日から2024年12月31日の間に本研究に同意をいただいた方です。

- 利用させていただく検体は下記です。

 - 血液、髄液検体

- 利用させていただくカルテ情報は下記です。

 - 診断名、年齢、性別、身体所見、検査結果（血液検査、画像検査、心電図検査）

○この研究は順天堂大学医学部研究等倫理委員会の承認を受けて行われます。

- 研究実施期間 倫理委員会承認日 ～ 2025年3月31日まで

- 研究責任者 常深 泰司

○過去の検体、データを使用する研究であり、新たな検査や費用が生じることはなく、また、使用させていただいた患者さんへの謝礼等もありません。

○患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離れた上で使用します。また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる個人情報を含みません。

○調査研究の結果、特許などの知的財産が生じる可能性もございますが、その権利は大学・研究者に帰属し、あなたには帰属しません。

○この研究は、脳神経内科（神経学講座）の研究費により実施しています。エクソソーム解析法の1つであるPS アフィニティ法は、富士フィルム和光純薬株式会社研究員のご協力を受けますが、同企業からの資金の提供は受けておりません。また、この研究に係る全ての研究者およびその配偶者などの家族は、製薬会社との間に金銭的利害関係、雇用関係はありません。従いまして研究者が企業から独立して計画して実施しており、研究結果および解析等に製薬会社が影響を及ぼすことはありません。

この研究の研究責任者および研究者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従って、順天堂大学医学部医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申請し、その審査を受けています。

○江東病院脳神経内科に通院され、本研究に同意頂いた方も上記検体・診療情報等を共同研究実施のために当機関に提供いただいております。

〔主な提供方法〕 ■直接手渡し(研究責任者自身が検体を順天堂大学に運んでいます)

郵送・宅配 電子的配信 その他(〇〇)

・順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 常深泰司

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第12の1(2)イの規定により、研究者等は、被験者からインフォームド・コンセント(説明と同意)を受けることを必ずしも要しないと定められております。そのため今回の研究では患者さんから同意取得はせず、その代りに対象となる患者さんへ向けホームページで情報を公開しております。

この研究の対象となる患者さんで、ご自身の情報は利用しないでほしい等のご要望がございましたら、大変お手数ですが下記のお問い合わせ先までご連絡ください。なお、同意の有無が今後の治療などに影響することはございません。

【問い合わせ先】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

電話：03-3813-3111 (内線) 3321

研究担当者：常深 泰司