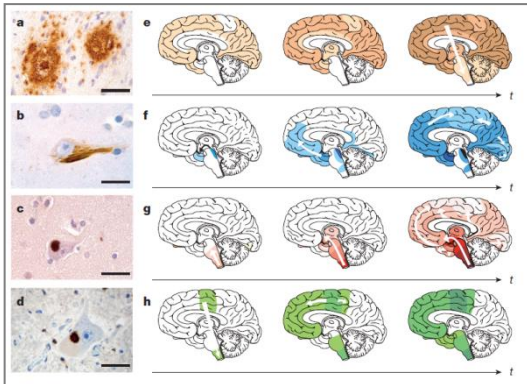


神経変性疾患の細胞モデル・動物モデル

～ 薬剤の予防・治療効果进行评估～

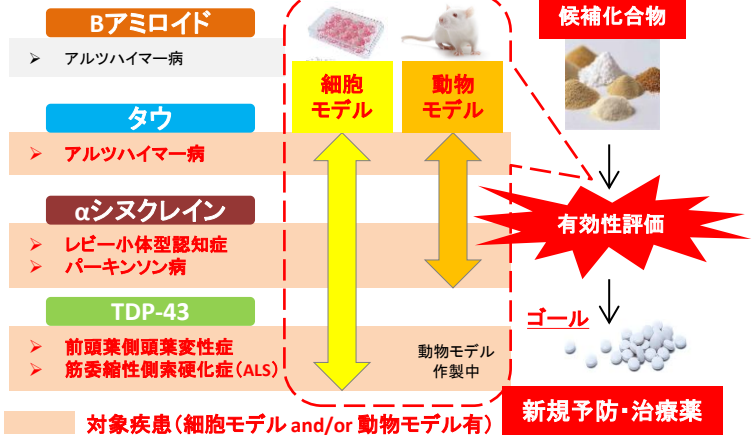
- 認知症などの神経変性疾患の引き金となる異常化したタンパク質の蓄積を示す。
- 新規治療薬候補化合物などの有効性評価に有用。

◆ 神経変性疾患：加齢と異常タンパク質の蓄積



加齢に伴って出現する異常化タンパクの蓄積・拡散が病態発現に関与すると考えられている。
(Jucker M. & Walker L. C., Nature, 2013)

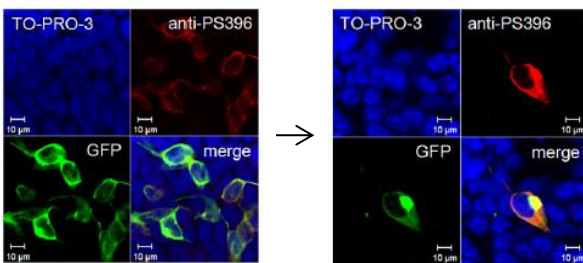
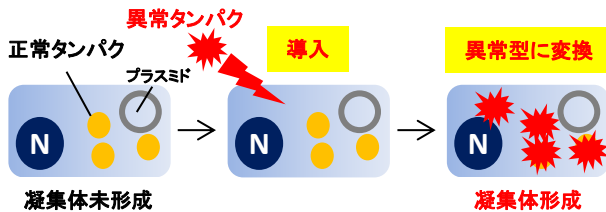
◆ 疾患モデルと薬剤有効性評価



◆ 凝集体形成細胞モデル

患者脳で見られる異常タンパク質の“凝集”を再現

タウ αシヌクレイン TDP-43
培養細胞に異常型タンパク質を導入する細胞モデル



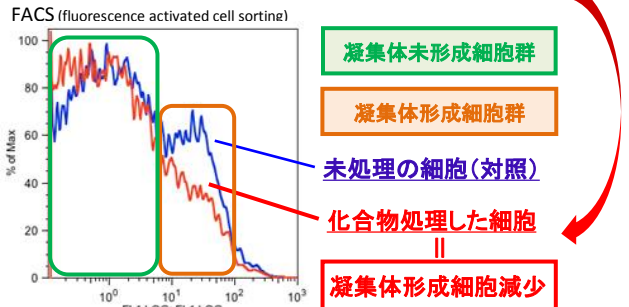
タンパク質を発現させただけでは凝集体は形成されない。
(Nonaka et al., J Biol Chem. 2010)

患者脳内で見られる凝集体同様リン酸化・ユビキチン化を確認。

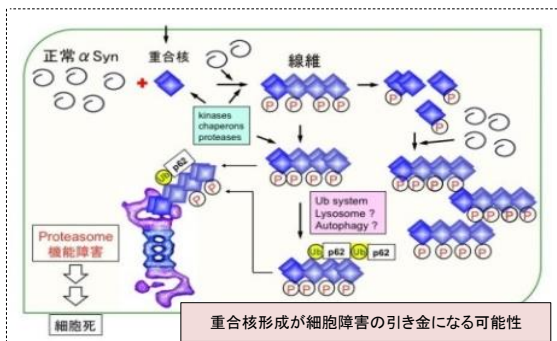
- アルツハイマー病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ALS、前頭葉側頭葉変性症などの神経変性疾患の患者脳で見られる異常タンパク質(タウ、αシヌクレイン、TDP-43)の蓄積を再現。
- 病理伝播機序解明の研究に有用であるのみならず、新規治療薬などの有効性評価にも有用。

◆ 例：化合物の有効性評価

既存薬ライブラリー (Prestwick Chemical: パテントフリーの医薬品 1191種類) からTDP-43凝集体形成抑制薬剤をスクリーニング。



凝集抑制能を持つ化合物を複数発見

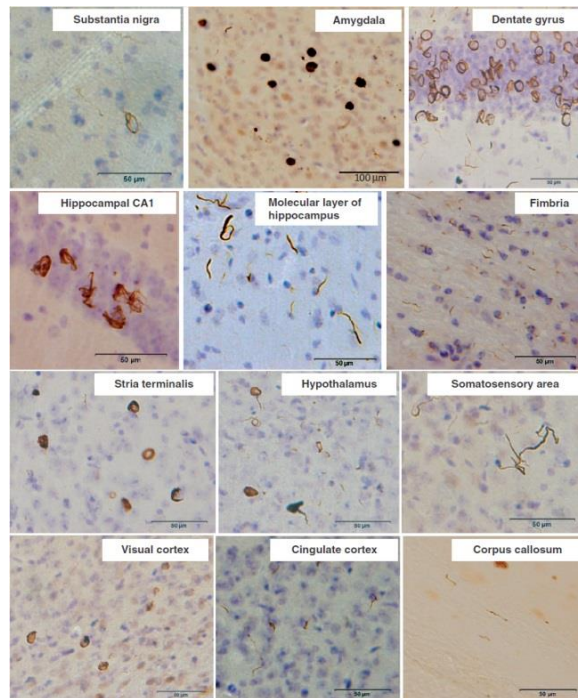
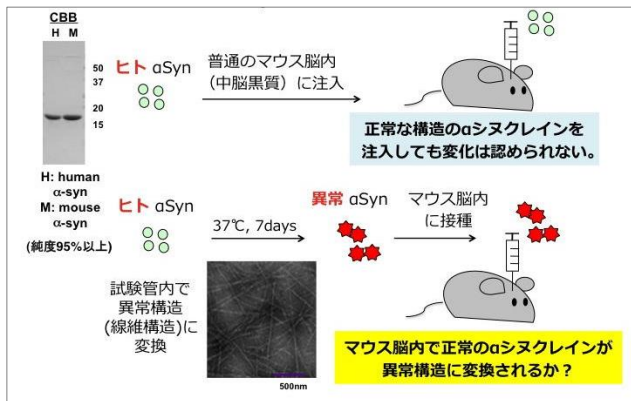


◆ 凝集体伝播動物モデル

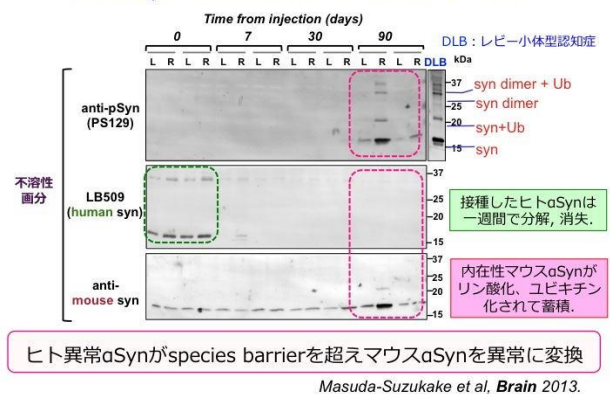
患者脳で見られる異常タンパク質の“伝播”を再現

タウ

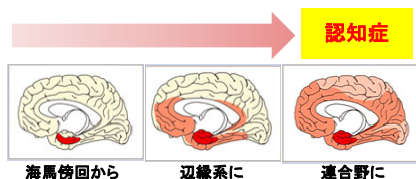
αシヌクレイン



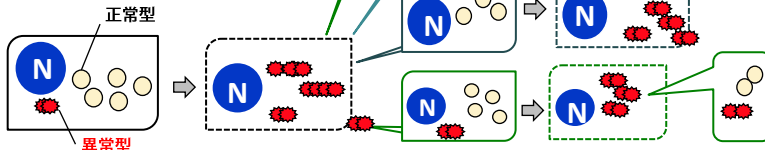
線維化αシヌクレイン接種マウス脳の不溶性画分の生化学解析



アルツハイマー病の進行とタウ病変



細胞内に生じた異常型タンパク質が正常分子を異常に変換しながら増殖し、細胞間を広がる可能性。



◆ 研究室ホームページ

東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト
URL: <http://www.igakuken.or.jp/dementia/>

◆ 関連文献(一部)

- Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Kubo M, Shimozawa A, Akiyama H, Hasegawa M. Pathological alpha-synuclein propagates through neural networks. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Aug 6;2:88.
- Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann DM, Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain*. 2013 Apr;136(Pt 4):1128-38.
- Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, Hasegawa M. Seeded aggregation and toxicity of alpha-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem*. 2010 Nov 5;285(45):34885-98.
- Nonaka T, Arai T, Buratti E, Baralle FE, Akiyama H, Hasegawa M. Phosphorylated and ubiquitinated TDP-43 pathological inclusions in ALS and FTLD-U are recapitulated in SH-SY5Y cells. *FEBS Lett*. 2009 Jan 22;583(2):394-400.
- Nonaka T, Kametani F, Arai T, Akiyama H, Hasegawa M. Truncation and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. *Hum Mol Genet*. 2009 Sep 15;18(18):3353-64.

◆ 関連特許(一部)

- TDP-43蓄積細胞モデル
JP 5667872, US 8715643, 9128081, EP 2272955 DE,FR,GB
- タンパク質重合体の重合核となりうるタンパク質又はその重合体が導入された細胞及びその製造法
JP 5665258, EP 1964918 DE,FR,GB
- 神経変性疾患治療用物質のスクリーニング方法
JP 4948845
- TDP-43凝集物に特異的に結合する抗体
JP 5439176, US 8940872, EP 2189526 BE,DE,FR,GB,NL
- 神経変性疾患関連タンパク質の不溶性凝集体の増幅方法
CN 201280044001.5

