

## フェロトーシス制御による認知症治療戦略

佐藤栄人

順天堂大学大学院医学研究科 脳神経内科・疾患モデル研究室

### 【研究の背景】

脳・神経系の破綻を原因とする神経変性疾患はさまざまな経過を辿る。なかでも、脳の鉄沈着を病的背景とする神経変性症(NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation)は特徴的な経過を示す。その原因として、鉄蓄積による酸化ストレスの亢進が指摘されているが真の病態は不明である。例えば、WDR45 遺伝子変異による NBIA の一型 (*Nat Genet*;45:445:2013)は、小児期よりわずかな知的発達障害がありながらも、認知・運動機能は日常生活に問題はない。だが、20 代でパーキンソンニズムなどの運動症状が徐々に出現し、30 代では認知症が急激に進行するため介助が必要となる。しかし、このような経過を辿る原因は不明である。申請者らは NBIA の病態を解明すべく WDR45 ノックアウトマウスを作製・解析してきた。その結果、ヒトと類似した臨床経過を辿ることを発見した。即ち、一定の経過を経てパーキンソンニズムなどの運動症状が出現し、認知機能が低下する。病理学的には加齢にともない、鉄過剰の指標となるフェリチンが脳内に蓄積することを確認した。しかし、このような鉄の蓄積に伴い発症する認知症の病態機序についてはほとんど解明されていない。

### 【目 的】

鉄沈着に伴う細胞死であるフェロトーシスが神経変性疾患の病態の鍵になることに着目し、鉄沈着が背景病理にある神経鉄沈着症の病態を解明し、治療応用へ向けた基盤的研究を実施する。

### 【方 法】

WDR45 ノックアウトマウスを長期に飼育し、その表現型を行動解析により評価する。行動異常が観察されたモデル動物について、その脳組織を病理学的手法によって解析する。

### 【結 果】

WDR45 ノックアウトマウスの運動症状の原因はドーパミン神経の変性にあるとの仮説を立て、ドーパミン細胞の脱落を測定した。その結果、運動症状が出現するより早期(生後 2 か月齢)からドーパミン細胞が脱落し始めることが判明した。とりわけ、中脳腹側被蓋野(VTA: ventral tegmental area)から変性が始まることを見出した。一般に鉄が過剰となるとフェリチンが蓄積するため、WDR45 ノックアウトマウスの中脳領域をフェリチンで染色したところ、興味深いことに VTA 領域で鉄の蓄積が顕著であった。そこで、VTA 領域のどのような細胞に鉄が貯まるのかを確認するためにドーパミン細胞の指標となる tyrosine hydroxylase (TH)と、フェリチンの蛍光 2 重染色を実施した結果、フェリチンはドーパミン細胞には蓄積しないことが判明した。この結果は予想外の発見であり、細胞の種類によって鉄の蓄積の程度が異なるとの発見に至り、グルタミン酸作動性ニューロンに着眼した。マウス VTA 領域をグルタミン作動性ニューロンのマーカー vGluT2 で染色した結果、WDR45 ノックアウトマウスにおいて病初期(3 週齢)にグルタミン酸ニューロンのシナプスの増加が観察され、グルタミン酸毒性の亢進が推測された。

## 【考 察】

これまで実施した病理解析から神経変性の一次的な原因として、生後まもなく生じるグルタミン酸ニューロンのシナプス増加などの、グルタミン酸作動性ニューロンの障害を示唆する知見を得た。一方、あとから進行するドーパミン細胞の変性は 2 次的な変化と考えられ、モデルマウスの経時的な神経ネットワークの変化が明らかになった。グルタミン酸ニューロンの異常を起点とし、そこから広がる 2 次的な神経変性を追跡することにより NBIA の一端が解明された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の推進によりモデル動物を利用した *in vivo* 解析が発展することが期待される。その結果、病態におけるグルタミン酸作動性ニューロンの関与が明らかとなりつつある。さらには、モデル動物由来の細胞や患者由来の iPS 細胞をグルタミン酸作動性ニューロンに分化させることにより、WDR45 遺伝子がコードする WIPI4 タンパク質の機能や分子機構に迫ることが今後は期待される。申請者らは既にグルタミン酸受容体に作用する薬剤 X を動物モデルに短期間経口投与を実施しており、WDR45 ノックアウトマウスのグルタミン酸シナプスの過剰増加を抑制し、神経細胞死を予防する結果を得ている。また、新規治療薬の動物モデルでの有効性が確実となった場合には NBIA の病態解明に役立つ。さらには鉄の蓄積が指摘されている認知症やパーキンソン病などの病態解明に広く応用が期待される。

## 【参考・引用文献】

Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):445-9, 449e1. doi: 10.1038/ng.2562. Epub 2013 Feb 24. PMID: 23435086.