



疾患脳検体を分子・原子レベルで解析し、治療標的分子の解明を目指す

神経科学およびその関連分野



研究者所属・職名 : 医学部・講師

ふりがな おがわ ただゆき

氏名 : 小川 寛之

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「認知症死後脳のハイブリッドオミクス解析による認知症発症起源と疾患構造動態の解明」\(2024-2027\)](#)
- [基盤研究\(C\)「筋萎縮性側索硬化症ALS死後脳における多量体形成分子群の神経変性病態構造の解明」\(2020-2023\)](#)
- [新学術領域\(研究領域提案型\)「認知症死後脳における金属タンパク質の疾患特異的分子構造病態の解明」\(2020-2021\)](#)

分野 : 神経変性疾患、分析化学、神経内科学

キーワード : 認知症、神経変性、死語脳、質量分析、元素分析、プロテオミクス、分子イメージング

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

アルツハイマー病をはじめとする認知症疾患や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患は、患者の生命や生活を脅かすのみならず家族のQOLにも大きな影響を与え、その新規治療法の確立は喫緊の社会要請となっている。新規治療法の確立には疾患の発症・進展の中核にある病態分子を治療標的とする必要があるが、これまでは治療に有効な病態分子の報告は極めて少ないため、各脳疾患の治療標的となる病態分子を患者検体(死後脳検体)からプロファイルする研究を開始した(図1)。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

本研究は各脳疾患の患者脳検体(死後脳検体)を用いた研究であるが、本研究課題開始期間がコロナ禍と重なったため、ブレインバンクから脳検体入手するまでに想定外の長い時間を要した。そこでこの期間はマウス・ブタなどの脳組織を用いて、脳検体の解析手法の改良・確立に努め、結果として当初計画したタンパク質解析(プロテオミクス解析)に加えて、分子イメージング解析や元素分析などの新たな分析手法が可能となり、研究のスケールを大きく、解析深度を深めることができた。

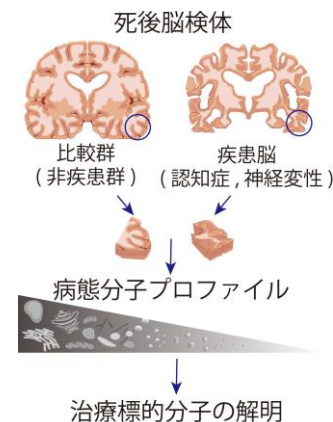


図1 本研究の目的



疾患脳検体を分子・原子レベルで解析し、治療標的分子の解明を目指す

神経科学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果が出たか？どんな発見があったか？

アルツハイマー型・レビー小体型の認知症の脳と健常群の脳を比較し、凝集体化や局在化などにより疾患依存的に複合体の分子サイズが変化する分子群のプロファイルを行うことに成功した。また、同検体組織上で分子・元素レベルのイメージング解析を行い、各疾患特有の局在を示す分子・元素があることを発見した。さらに主成分解析により、各疾患群を層別化する分子群のプロファイルにも成功し、アルツハイマー病研究国際会議にて研究成果の発表を行った(2024年7月,米国フィラデルフィア)。これら分子・元素の挙動が各疾患脳における病態分子を担う可能性が高く、検証を重ねる(図2)。

●研究の国際化

本研究は当初は国内での共同研究を主体としたが、研究進展とともに海外研究者との交流が増えた。学術振興会・二国間交流事業(分子イメージング国際研究により解明する認知症脳の神経・血管・炎症クロストーク,2024-2025)に採択され、本研究が国際的スケールの共同研究へと発展し、国際交流と国際的人材育成にも貢献している。

●他分野の疾患研究・臨床検体解析へ発展

本研究にて実施しているプロテオミクス解析・分子元素イメージング解析などの先端的研究手法は、研究代表者が所属する大学の臨床研究や他大学の基礎研究との融合を果たした。既に皮膚科・消化器内科・循環器内科・眼科・腎臓内科などの臨床講座から大学院生・研究生を受け入れ、様々な疾患の臨床課題の解決を目指した研究を進め、論文・学会にて成果を発表している(EMBO Rep. 2023 Aug; JEADV. 2024 Jun; Arch Toxicol. 2024 Dec)。

●社会実装

本研究における先端的研究手法を用いた産学連携研究(皮膚浸透プロジェクト)が誕生し、企業との共同研究を行っている。さらに、本プロジェクトから生まれた発明について知財化も行った(特願2024-159987)。

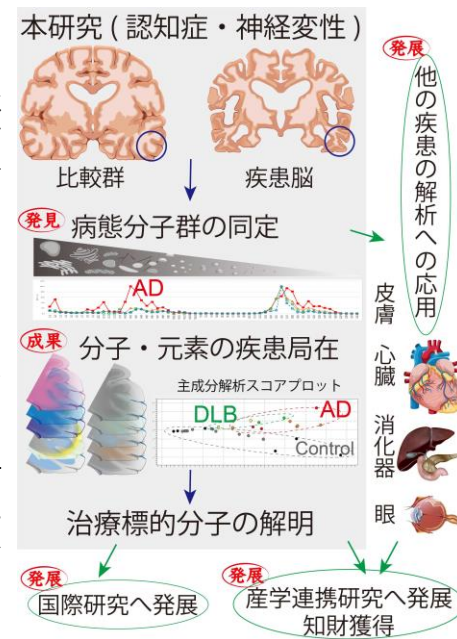


図2 本研究成果と発展的効果

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

認知症・神経変性疾患の脳内分子の挙動について、各疾患を特徴付け層別化する分子群のプロファイルを得つつある状況であり、今後さらに詳細な分子解析を行い、各疾患の発症と病態進展に寄与する分子の挙動を明らかにする。これにより有効な治療の標的となる中核的病態分子を特定し、新規治療法確立の基盤となる(図3)。今後は同手法を応用し、精神疾患を含む様々な脳神経関連疾患の検体解析も実施し、脳神経疾患への統合的理解を推進する。

疾患脳の分子・元素病態プロファイル



新規治療標的となる分子機構を解明

図3 本研究の展望