

# 脳神経再生医学分野

URL: <http://synapse.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

■研究テーマ

- 神経変性疾患、特に脊髄小脳失調症の病態解明と治療法開発
- 記憶や学習を制御するシナプス伝達と可塑性の分子機構の解明

■キーワード

神経変性疾患、小脳、遺伝子治療、ウイルスベクター、パッチクランプ

■産業界の相談に対応できる技術分野

脳細胞への遺伝子導入法開発、薬剤の神経細胞機能やシナプス伝達に対する影響評価

■主な設備

パッチクランプ、ウイルスベクター産生・接種、蛍光顕微鏡 (LSM800、BZ-X700)、マーモセット実験



平井宏和 教授

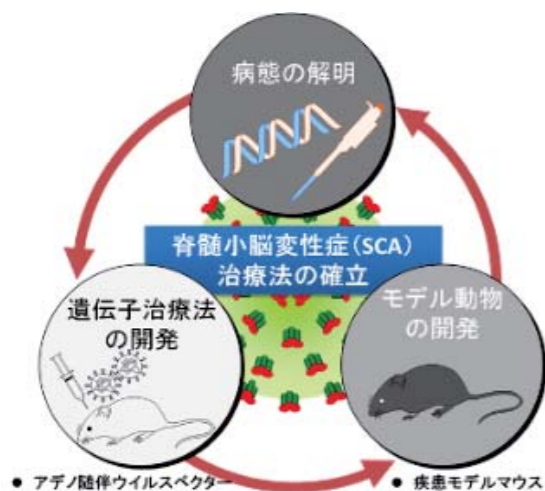
連絡先  
群馬大学大学院医学系研究科 脳神経再生医学分野 平井宏和  
TEL:027-220-7930 FAX:027-220-7936  
e-mail:hirai@gunma-u.ac.jp

## 研究概要

### 神経変性疾患の病態解明と治療法開発

今、生命科学の中でも脳神経研究は最も注目されている領域の一つです。これは脳の機能や神経変性疾患発症のメカニズムが未だに詳しく分かっておらず、治療法の開発も遅れているためです。そこで、2016年伊勢志摩サミットや2017年タオルミーナサミットでは脳研究の推進が提言され、すでに脳研究に関する数百～数千億円規模のビッグプロジェクトがアメリカ、EU、日本、中国、イスラエルでそれぞれ進行中です。

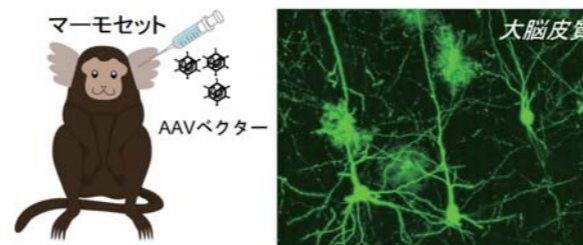
多くの神経変性疾患では、その原因となる遺伝子やタンパク質が同定されているものも多いのですが、それらがどのように機能異常を起こし、どのような神経細胞の障害を引き起こしているのか未知の部分はまだ残っています。それらの多くは難病に指定されており、根治療法が見つからないものは少ないため、その開発が待ち望まれています。我々の研究室で主に扱っている遺伝性脊髄小脳失調症(SCA)もそのような疾患の一つです。SCAは運動制御中枢である小脳を中心に神経変性を生じる難病で、その多くは原因タンパク質の中にあるグルタミンというアミノ酸の繰返し領域(ポリグルタミン鎖)が異常に伸長することが原因です。異常伸張したポリグルタミン鎖を持つタンパク質は毒性を持つオリゴマーを形成するため、神経細胞が変性し、脱落していきます。しかし、神経細胞に対する毒性が、どのような分子機構で生じるのかは、はっきりとは解明されていません。そこで当研究室ではウイルスベクターを使って疾患遺伝子を導入してモデル動物を作成してその病態を解明することで、新たな治療法の開発へつなげる研究を進めています。



平井研究室の研究目的の概要図

## 特徴と強み

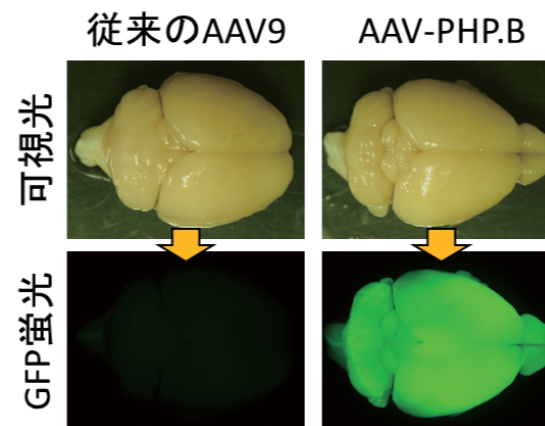
ウイルスベクター産生、マウスへの接種から神経機能解析まですべて可能



マーモセット脳内へAAVベクターを注射し、蛍光GFPタンパク質を発現させた例

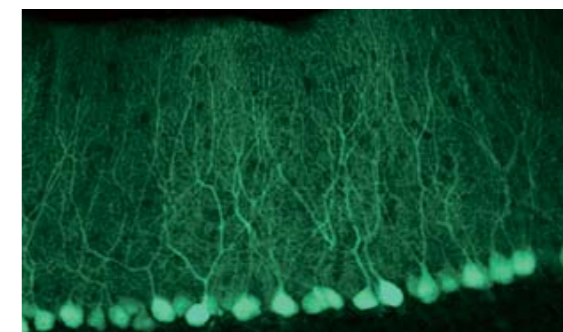
当研究室では、ウイルスベクターの改良、安全性の評価をはじめ、ウイルス産生・動物への接種まで独自に行うことが可能です。またウイルスベクター以外の薬剤や細胞の脳内投与も行うことができます。さらに、動物の行動実験、脳スライスでの電気生理学的解析も得意とするところであり、動物への遺伝子導入・薬剤投与に関する一連の研究をすべて行うことができる点が強みです。これらはマウスのみでなく、非ヒト霊長類であるマーモセットを用いても可能である点は特筆に値します。

最近では特にアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた遺伝子導入法に注目しています。AAVベクターはそれ自体に病原性が無いことに加え、組織拡散性が良く、神経細胞では数年以上の持続的発現が期待できるといったメリットがあり、近年臨床応用も進んでいます。さらに、2016年



AAV-PHP.Bをマウスの静脈へ注射し、中枢神経系に広く蛍光GFPタンパク質を強発現させた例

に開発されたAAV-PHP.Bは血液脳関門を容易に突破する能力を持っているため、齧歯類へ静脈注射するだけで脳全域に遺伝子発現誘導することが可能となりました。つまり、野生型の齧歯類に対して任意のタイミング、年齢で全脳的な遺伝子発現誘導が可能となりました。さらに当研究室で開発した各種の細胞種特異的プロモーターと組み合わせることで、特定の細胞種だけに遺伝子発現を誘導することが可能です。



小脳プルキンエ細胞特異的な遺伝子導入例

## 今後の展開

### 脳への高度な遺伝子発現技術と解析技術を神経変性疾患の治療法開発に応用

ウイルスベクターを用いて、生きた動物の脳細胞に遺伝子導入する手法は近年急速に普及し、多くの研究室で使われています。当研究室では、10年以上前からウイルスベクターを用いた研究を実践しており、高い技術力と、多くのノウハウを蓄積しています。さらに遺伝子導入による機能変化を、1つの神経細胞レベルで解析する技術を合わせもつ研究室は極めてまれです。当研究室ではこのような高い基礎研究技術をもつ強みを、脳難病の病態解明と治療法開発に生かしていきたいと考えています。特に前臨床試験としてヒト霊長類であるマーモセットへの遺伝子導入法の開発やモデルマーモセットの作出および治療法の開発を推し進めていきます。

実際に臨床応用するにはいくつもの障害を乗り越えていかなければなりません。別の強みをもつ研究機関や企業と積極的に共同研究を行い、1つ1つ乗り越えて行ければと考えています。