

**CBI研究機構 量子構造生命科学研究所**  
**中性子産業利用推進協議会 生物・生体材料研究会**  
**合同シンポジウム開催案内**  
**「神経疾患の分子メカニズム最先端」**

2024.09.19

主催: CBI研究機構構量子構造生命科学研究所、中性子産業利用推進  
協議会、(一財)総合科学研究所(CROSS)  
協賛:茨城県、J-PARC MLF 利用者懇談会

**BIO**RTUS



**TEIJIN**  
Human Chemistry, Human Solutions

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC



**注意事項:**

1. 事前登録制ですので、あらかじめ事前登録をお願いいたします。

かならず表示名は、お名前、所属を明記し 例えば、山田 太郎 XX 会社(あるいは大学)としてくださるようお願いします。

2. ご質問は、直接ご質問されたい場合は、司会が代読させていただきますので、マイクをミュートにして、チャットにご記入いただきますようよろしくお願ひいたします。
3. 入場は、待機室にて待機いただき、約10分前より、HOST の承認をうけ、順次入場可能となります。
4. 講演スライドのスクリーンショットおよび録画、録音はご遠慮ください。

#### 開催趣旨

神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病など、神経細胞が徐々に機能を失い、最終的には死に至る。これらの疾患は、超高齢化社会において、その発症率は激増し、患者とその家族にとって、大きな負担となっております。本シンポジウムは、最新の研究成果や治療法の開発状況を共有し、これら疾患の根本治療に向けて、新たなアプローチを探求する最前線にたつ先生方にご講演いたくことといたしました。本シンポジウムが神経変性疾患に対する理解を深め、新たな治療法の創出にむけて、産業界、学界それぞれで、ぜひ今後のご研究の一助となることを心より願っております。

CBI 研究機構量子構造生命科学研究所 所長  
上村みどり  
2024.長月吉日

## プログラム

13:00-13:05 開会挨拶、開催趣旨説明

CBI 研究機構量子アカデミア構造生命科学研究所長/中性子産業利用推進協議会 生物・生体材料研究会主査 上村みどり

座長 上村 みどり

13:05-14:00 「精神・神経疾患の治療薬のスクリーニング系の開発とシーズ探索」

貝淵弘三 (藤田医科大学 精神・神経病態解明センター センターチーフ)

14:00-14:45 「神経再生過程におけるニューロンの移動メカニズムと再生医療への応用」

澤本和延 (名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所 神経発達・再生医学分野)

14:45-15:30 「相分離異常によって生じる神経変性疾患の分子病態」

森英一朗 (奈良県立医大医学部 未来基礎医学 (株)モルミル)

司会:玉田 太郎

15:30-16:15 「神経再編を促す細胞・分子機構の探索」

上野将紀 (新潟大学脳研究所 システム脳病態学)

16:15-17:00 「Diosgenin によるアルツハイマー病脳内での軸索修復作用と臨床研究への展開」

東田千尋 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域)

17:00-17:05閉会の辞

佐藤衛 (横浜市立大学 名誉教授/CROSS/中性子産業利用推進協議会 構造生物学研究会主査)

## 講演要旨 & 講師プロフィール

1. 「精神・神経疾患の治療薬のスクリーニング系の開発とシーズ探索」

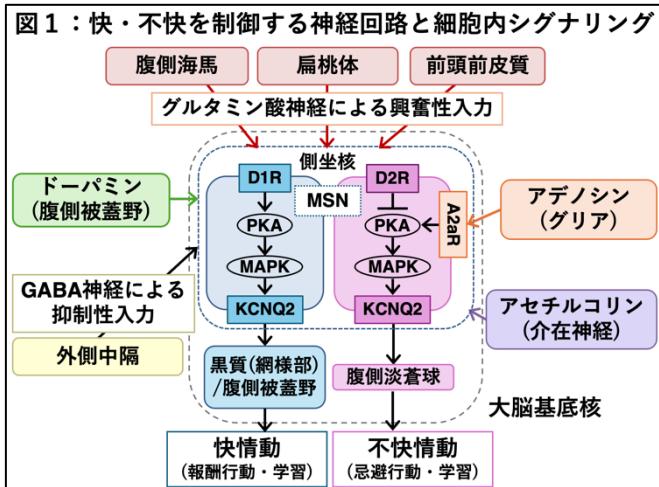
貝淵弘三 (藤田医科大学 精神・神経病態解明センター)

統合失調症は若年発症し障害が長期に亘る精神疾患である。幻覚、妄想などの陽

性症状、意欲の低下、感情の平板化などの陰性症状、認知機能障害を主な症状としている。定型抗精神病薬はドーパミン D<sub>2</sub> 型受容体(D2R)の阻害により主に陽性症状の軽減に効果があるが、運動障害などの副作用が問題となる。遅れて開発された非定型抗精神病薬は D2R に加えてセロトニン受容体やアセチルコリン受容体に作用して運動障害の副作用が少ないとされているが、体重増加や糖尿病などの副作用が問題となる。抗精神病薬に共通する薬理学的特性は D2R アンタゴニスト(または部分アゴニスト)であり、作用メカニズムは不明のままである。また、陽性症状には一定の治療効果を示すものの、陰性症状と認知機能障害への治療効果は弱い。統合失調症の発症には遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合っていると考えられている。さらに、脳内の神経伝達物質のバランスの乱れ、特にドーパミンとグルタミン酸経路の異常が統合失調症の発症に関与している可能性が高い(ドーパミン仮説とグルタミン酸仮説)。ドーパミン仮説では、大脳基底核でのドーパミンの過剰や反応性の亢進が陽性症状に関与しているとされる。グルタミン酸仮説では、NMDA 受容体の異常が統合失調症に関与しているとされている。近年、ヒトゲノム解析が大きく進展し、多数の統合失調症リスク遺伝子が同定されており、神経発達やシナプスの異常が統合失調症の発症に大きく関わることが次第に明らかになってきた。以上のように統合失調症の病態には神経伝達物質、神経発達、シナプス、神経回路の異常が基盤にあると考えられるが、その分子病態の理解には至っていない。また、抗精神病薬が脳のどの領域、どの細胞種、どのような細胞内シグナルに作用するかも殆ど分かっていない。

快・不快などの情動に関する神経基盤では、大脳基底核と前頭前皮質、扁桃体や腹側海馬などの関連領域で形成される神経回路(大脳皮質-大脳基底核ループ)が重要な役割を果たしている(図1)。報酬や忌避刺激は腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の発火頻度を変え、大脳基底核中の側坐核に情報を伝える。また、腹側海馬や扁桃体、前頭前皮質から、グルタミン酸神経伝達を介して側坐核に情報が伝わる。側坐核にはドーパミン 1 型受容体(D1R)を発現する中型有棘神経細胞(MSN)、D2R を発現する MSN、アセチルコリン作動性介在神経細胞が存在し、約 90% は MSN で占められている。D1R-MSN は主に中脳(黒質/腹側被蓋野)へ神経軸索投射して快情動(報酬行動・学習)を促進する。コカインやアンフェタミンはシナプス間隙のドーパミン濃度を上昇させ、D1R-MSN を活性化して快感や幻覚をもたらすと考えられている。D2R-MSN は主に腹側淡蒼球に投射して D1R-MSN 経路に抑制的に働くと共に不快情動(忌避行動・学習)を促進すると考えられている。ドーパミンやアセチルコリンは、

神経細胞上の G 蛋白質共役型受容体(GPCR)に作用すると考えられているがその細胞内シグナル伝達機構は長らく不明であった。



私は近年新規のリン酸化プロテオミクス法を開発し、側坐核におけるドーパミンの細胞内シグナルを世界に先駆けて包括的に解析した (Nagai et al. *Neuron* 2016)。ドーパミンがD1R→PKAを介して Rap1 を活性化し、Rap1 が MAPK を介して電位依存性 K<sup>+</sup>チャ

ネル(KCNQ2)を抑制して D1R-MSN(中型有棘神経細胞)の興奮性を高め、その結果、報酬行動が発現することを明らかにした (Tsuboi et al. *Cell Reports* 2022)。グルタミン酸、アデノシン、アセチルコリンなどの神経伝達物質のリン酸化シグナルを明らかにし、リン酸化シグナルデータベース (KANPHOS) を開発して公開してきた (<https://kanphos.jp>)。一方、抗精神病薬(D2R アンタゴニスト)が Gi と共に D2R を不活性化し、その結果アデノシンシグナルが働き D2R-MSN を活性化することを見出した。アセチルコリンや認知症治療薬のドネペジルが M1 受容体→PKC→Rac→Pak シグナルを介して D2R-MSN のシナプス可塑性や忌避行動・学習を制御することも明らかにした (Yamahashi et al. *Mol Psychiatry* 2022)。さらに、Rac の不活性化因子 BCR(RacGAP)をノックダウンすると Rac が活性化され、忌避行動・学習が促進されることを見出し、BCR が認知機能障害治療の創薬ターゲットになる可能性を示した (Wang et al. *Int J Mol Sci* 2023)。

本講演では、神経伝達物質や抗精神病薬、認知症治療薬の細胞内シグナル伝達経路とリン酸化シグナルデータベース (KANPHOS) について概説し、精神・神経疾患の治療薬のスクリーニング系の開発とシーズ探索について議論したい。



## 経歴

1980年 神戸大学医学部卒業

1984年 神戸大学医学系大学院卒業

1984年-1985年 神戸大学医学部助手(生化学)

1985年-1987年 米国 DNAX 分子細胞生物学研究所 博士研究員

1987年-1994年 神戸大学医学部 講師・助教授 (生化学)

1994年-2000年 奈良先端科学技術大学院大学 教授(細胞内情報学)

2000年-2021年 名古屋大学大学院医学系研究科 教授(薬理学)

2021年-現在 藤田医科大学 精神・神経病態解明センター センター長

## 2. 「神経再生過程におけるニューロンの移動メカニズムと再生医療への応用」

澤本和延(名古屋市立大学大学院医学研究科・脳神経科学研究所・神経発達再生医学分野)

Email: sawamoto@med.nagoya-cu.ac.jp

Lab website: <https://k-sawamoto.com/>

生後の脳においても幹細胞からニューロンが継続的に產生されており、脳疾患の病態や再生過程に関わっていることが明らかになりつつある。生後脳における新生ニューロンは、海馬歯状回や側脳室の脳室下帯など、幹細胞が局在する特定の場所で產生された後、必要な場所へ向かって移動する。移動中のニューロンは、その先端に、「成長円錐」と呼ばれる移動方向の決定に重要な働きをする構造を有している。これらの細胞は鎖状の集団を形成しつつ、隣接した細胞との間に十分な空間を維持

しながら、互いを足場として移動し、目的地に接近すると減速・停止して成熟する。形成されるシナプスの密度は、周囲のミクログリアによる貪食作用により、適切に調節される。

脳梗塞などにより脳組織が損傷を受けると、一部の新生ニューロンは移動方向を変更し、血管や放射状グリア細胞の突起に接着しながら、損傷部位付近へ接近することができる。しかし、損傷した脳組織には、細胞移動を阻害するしくみがあり、これが哺乳類脳の再生能力が低い要因の一つとなっていると考えられる。一方、内在性の足場を模倣した人工足場や集団細胞移動を促進する薬剤などを用いて、ニューロンの移動・再生を促進することによって、脳機能を部分的に回復させることが可能である。

本講演では、私たちがこれまで取り組んできた、生後脳におけるニューロン移動機構の基礎的な研究について概説する。さらに、最近明らかになった損傷した脳が持つ再生を阻害するしくみと、それらを打破して再生を促進する技術の開発などについても紹介したい。



### 略歴

- 1996年3月 東京大学大学院医学系研究科第二基礎医学専攻博士課程修了
- 1996年4月 筑波大学基礎医学系助手
- 1997年3月 大阪大学医学部助手
- 2001年3月 文部科学省在外研究員(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)
- 2003年4月 慶應義塾大学医学部専任講師
- 2005年4月 慶應義塾大学医学部特別研究助教授・部門長
- 2007年5月より 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授(現職)
- 2016年4月より 自然科学研究機構 生理学研究所 客員教授

2021年4月より 名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所長

2022年2月より 豊橋技術科学大学 客員教授

### 3. 相分離異常によって生じる神経変性疾患の分子病態

森 英一朗(奈良県立医科大学・医学部・未来基礎医学)

生体分子を相分離と呼ばれる状態を活用しているという視点が、2010年代に生命科学領域で取り入れられた。また2000年代の個人レベルでのゲノム情報の解読・集積により、相分離の機能に影響を与える疾患関連変異についての知見も増えてきた。特に、神経変性疾患は2010年頃までは原因不明の難病として考えられていたが、相分離という視点が加わったことで分子病態の理解が進んだ。生命科学領域において、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡などの分子構造解析技術の発展が目覚ましく、2020年代に入りAIによる構造予測の精度が格段に向上した。一方、分子が動的に機能している相分離と呼ばれる現象は、従来の静的な構造解析技術では十分に捉え切れないといった課題がある。こうした課題の解決には、溶液中の分子動態評価技術の開発が重要になってくる。核磁気共鳴法(NMR)に加え、超遠心分析(AUC)やX線小角散乱(SAXS)や中性子小角散乱(SANS)などの技術の融合による、分子動態評価の課題の解決への取り組みを紹介したい。

#### 【経歴】

2009年	奈良県立医科大学 医学部 医学科 卒業
2015年	奈良県立医科大学 大学院医学研究科 博士課程修了[学位:博士(医学)]
2009年	奈良県立医科大学附属病院 臨床研修センター 臨床研修医
2011年	米国・テキサス大学 Southwestern Medical Center 研究員
2017年	奈良県立医科大学 医学部 特任助教～特任講師
2019年	奈良県立医科大学 医学部 准教授・教室主任(～現在)

- 2019年 奈良県立医科大学 国際交流センター 副センター長(兼任、～現在)  
2020年 奈良県立医科大学 V-iCliniX 講座 准教授(兼任、～2024年)  
2022年 モルミル株式会社 代表取締役(兼務、～現在)

#### 4. 神経再編を促す細胞・分子機構の探索

上野 将紀 新潟大学脳研究所 システム脳病態学分野

脳卒中や外傷により脳や脊髄が損傷をうけると、神経回路は脱落し再建しないとされてきたが、一部で残存した回路が再編し、機能を回復させうることが近年わかつてきた。機能回復を促すため、回路の再編を促進する方法論の確立が期待されるところだが、標的とすべき神経回路網や再編を引き起こす分子機序など、未だ不明な点が多い。私たちは、マウスをモデルに、特に随意運動をになう皮質脊髄路を対象とし、損傷後に再編する神経回路網の構造や再編を司る分子機序を解明する研究を行なってきた。皮質脊髄路は多様な大脳皮質領野から投射し、脊髄内で特有のネットワークを形成している。損傷が起こると、残存した皮質脊髄路は、損傷の部位や大きさにより、異なる再編様式を示すことを見出してきた。皮質脊髄路の軸索は、脊髄で特定のニューロンと再接続して再編し、機能回復に寄与する。その過程では、神経やグリア細胞で再編の誘導に関わると想定される多様な分子群の発現変動が起こり、再編を誘導することを明らかにしてきた。これらの研究より、機能回復の標的とすべき回路網や再編の機序・原理を理解することを目指しており、再編と回復をつながす方法論の発展へつながると期待している。



#### 経歴

2006年 東京大学大学院 農学生命科学研究科 修了(獣医学)

2006 年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員  
2008 年 大阪大学 医学系研究科 助教  
2012 年 シンシナティ小児病院 発生生物学部門 客員研究員  
2013 年 JST さきがけ研究者  
2016 年 新潟大学 脳研究所 特任教授  
2021 年 新潟大学 脳研究所 教授

## 5. Diosgenin によるアルツハイマー病脳内での軸索修復作用と臨床研究への展開

東田 千尋 富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域

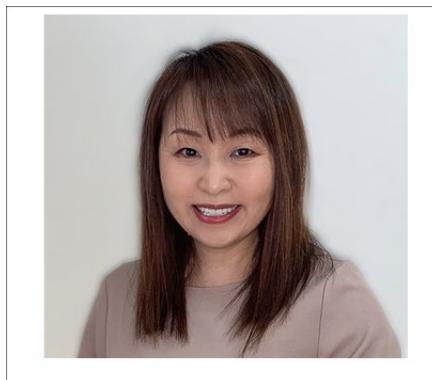
アルツハイマー病では、診断が下る 20 年程前から、脳内のアミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) の蓄積が始まり神経回路の障害が進行している。我々は、“神経回路網の破綻を食い止め修復することが、認知機能の維持および回復にとって決定的に重要である”、と考え研究を進めてきた。本講演では、Diosgenin に着目して、その薬理活性とメカニズムを明らかにした基礎研究、および自分たちで進めた臨床研究の成果について紹介する。

Diosgenin はサンヤク(ヤマノイモ *Dioscorea japonica* またはナガイモ *D. batatas* の根茎)の成分として知られている。我々は、Diosgenin が、初代培養神経細胞において A $\beta$  が誘発する軸索と樹状突起の萎縮を元に戻すことを発見した。また記憶障害発症後のアルツハイマー病モデルマウス(5XFAD)に diosgenin を投与すると記憶能力が回復した。Diosgenin による脳内の神経回路の修復と、そのメカニズムを明らかにするために、マウス脳内の記憶に関与する回路を逆行性トレーサー標識により追跡した。その結果、5XFAD マウスの脳内では軸索が萎縮しているが、diosgenin を経口投与すると、萎縮していた軸索が、本来繋がるべき場所まで再伸長しそれによって記憶が回復することを証明した。さらに、diosgenin 投与によって軸索が再伸長する神経細胞で特異的に増加する遺伝子として SPARC と Galectin-1 を同定し、これら分子の増加により軸索が正しい方向に再伸長できる仕組みを明らかにした。

Diosgenin 高濃度サンヤクエキスに記憶向上・改善作用があることをマウスで確認し、さらにヒトで、ランダム化二重盲検クロスオーバー試験により同エキスを検討した。サンヤクエキスの 12 週間服用によって、プラセボ群と比較して有意に健常人の認知機能が向上した。さらに我々は、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症患

者に対するサンヤクエキスの効果をランダム化二重盲検試験で評価する特定臨床研究を実施し、その効果を確認した。

Diosgenin は、他の神経疾患モデルに対しても機能改善効果が示されており、神経変性疾患の創薬研究において非常に重要な化合物であると考えている。



## 経歴

- 1989年3月 北海道大学 薬学部 製薬化学科 卒業
- 1991年3月 北海道大学大学院 薬学研究科 博士前期課程薬学専攻 修了
- 1993年10月 日本学術振興会特別研究員 DC
- 1994年3月 北海道大学大学院 薬学研究科 博士後期課程薬学専攻 修了
- 1994年4月 富山医科大学 和漢薬研究所 高次神経機能部門にて特別研究員 PD
- 1995年4月 富山医科大学 和漢薬研究所 臨床利用部門 助手
- 1996年10月 富山医科大学 和漢薬研究所 附属薬効解析センター 助手
- 2007年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所 附属民族薬物センター 薬効解析部 助教
- 2010年6月 同 薬効解析部 准教授 (PI)
- 2017年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所 神経機能学分野 教授
- 2020年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域 教授・領域長
- 2019年4月- 富山大学和漢医薬学総合研究所 副所長

