

免疫関連分子探索を中心とした臨床研究

斉木臣二・波田野 琢

I. 研究の背景・ミッション

現時点での PD の臨床診断は、神経内科医による受診時の神経学的所見、放射線学的検査（心筋 MIBG シンチグラフィ、脳 MRI など）、L-dopa 製剤への反応性などをベースに時間軸を入れながら確定に至る。しかし診断・予後予測・治療薬反応性についての簡便なバイオマーカーは十分に確立されておらず、診断・治療薬選択に苦慮する症例は少なくない。

以上の背景を踏まえ、PD 患者のごくわずかの末梢血液から疾患診断・予後予測に係る多面的なバイオマーカーを同定すること、並びに同バイオマーカーに基く病態の解明・治療法の開発を目指し、現在患者血清（約 300 μ l）での免疫学的分子の検討を網羅的に進めている。（その他にも、代謝産物（波田野琢准教授項目参照）や RNA にも焦点を当て、診断・治療に有用なバイオマーカー群の検索・同定を進めている）

II. 研究手法

ご協力いただいた患者さんおよび健常コントロール群において、免疫関連分子の網羅的検討を行っている（Luminex システム・免疫ビーズを用いた超微量測定による <http://www.luminexcorp.com/Products/Instruments/Luminex100200/>）。本手法により PD 患者群で特異的に変化する項目・変動する免疫システムを、我々の所持する PD 動物モデル、PD 剖検脳で再評価し、病態に深く関与する真のバイオマーカーを決定する。さらに同マーカーのキット化を進め簡易診断キットの開発を行うと共に、同マーカーをターゲットとした薬剤スクリーニングを行い、PD 患者病態に基く創薬シーズの同定を目指している。

III. 我々が期待する結果及び将来の神経変性疾患治療戦略

以前から神経変性疾患の主病態として神経細胞内凝集体形成による内因性神経細胞死が重要と考えられている。しかし ALS 疾患病態における増悪因子としてミクログリアやアストログリアの活性化が報告されたように(Boillee et al., 2006; Yamanaka et al., 2008)、神経細胞外環境変化の重要性が神経変性疾患病態において確立されつつある。本現状を踏まえ、まず患者さんからの検体から主病態を類推し、PD 動物モデルで確認するという方針で、真の病態に迫り、適切な化合物スクリーニングシステムを構築したいと考えている。

IV. 主たる競争的研究資金

現在準備中

V. 参考文献

1. Boillee, S., K. Yamanaka, C.S. Lobsiger, N.G. Copeland, N.A. Jenkins, G. Kassiotis, G. Kollias, and D.W. Cleveland. 2006. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science*. 312:1389-1392.
2. Yamanaka, K., S.J. Chun, S. Boillee, N. Fujimori-Tonou, H. Yamashita, D.H. Gutmann, R. Takahashi, H. Misawa, and D.W. Cleveland. 2008. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci*. 11:251-253.