

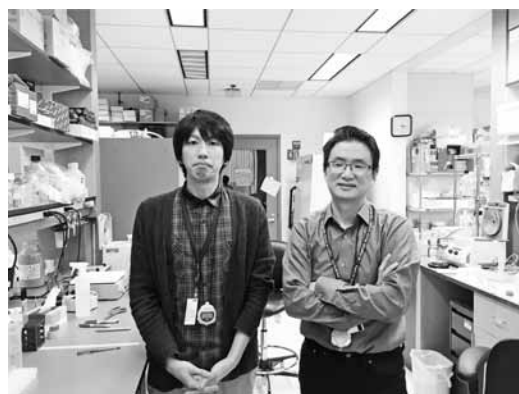
—— 海外留学助成報告 ——

研 究 課 題	アルツハイマー病におけるてんかん発作に対するIL-18の役割に関する研究 A protective role of IL-18 in reducing amyloid induced seizure in Alzheimer's disease
留 学 先	University of Massachusetts Medical School
期 間	平成28年5月～平成29年4月
研 究 者	長谷川 祐人

私は、2016年5月から、University of Massachusetts Medical School(UMMS)のDr. Kensuke Futaiのlabに 留 学 し た。UMMSは2015 U.S. News& Report “America’s Best Graduate Schools” において、メディカルスクールのランキングで50位以内に評価され、研究の主要拠点として国際的に成長している学術的医療センターである。UMMSの教授の一人Craig Melloは2006年にRNA干渉の発見によりノーベル生理学医学賞を受賞しており、研究体制や研究に対するアクティビティーは非常に高く、優れた研究環境を提供している。留学先であるFutai labは、電気生理学と分子生物学を融合させ、てんかんや精神疾患の原因となる分子の機能を明らかにすることによって、その病態の解明を目指している。Futai labの所属するUMMSのブラドニック精神神経研究所 (BNRI) は、精神神経疾患の原因の解明に寄与する優れた研究を包括的に進めるために設立された研究所であり、生化学、遺伝学、行動学を専門として国際的な業績を挙げている研究室が複数所属している一方で、研究所の規模がさほど大きくないことから、それぞれの研究室の垣根が非常に低い。そのため、研究所内の解析装置や実験器具、試薬の共同利用が可能で、より多くの助言や議論を通して新たなアイデアを生み出すことが期待でき、分野横断的な研究において日本ではなかなか得ることのできない環境が整っている。

<研究成果の概要>アルツハイマー病 (AD) は、不可逆的な進行性の脳疾患で、時間の経過とともに中枢ニューロンが破壊され、機能不全に陥る病気である。進行を遅らせる方法、予防する方法など、治療に向けた様々な研究がなさ

れているが、効果的な治療法はまだ発見されていない。ADの重要な病態生理として神経活動の異常が知られているが、最近の研究で、AD患者の10～20%が、神経ネットワーク活動の異常により引き起こされるてんかん発作を発症し、その後、症状がより迅速に進行することが報告されている。このことから、神経活動のバランスを調節するメカニズムを解明することは、アルツハイマー病の病態生理を理解するために必要不可欠であると考えられる。私が共同研究で行った本研究では、炎症誘発性サイトカインであるIL-18が、アルツハイマー病において保護的な役割を果たしていることを発見した。まず、アルツハイマー病モデルマウス (APP / PS1) でIL-18シグナルを欠如させる (IL18KO / APP / PS1) と、2カ月齢で深刻なてんかん発作を引き起こし、死んでしまうことがわかった。この致死性の表現型は、抗てんかん薬であるレベチラセタムを投与することで、防ぐことができた。さらにこのマウスを使って神経ネットワークに対する詳細な検討をおこ



UMMSのFutaiラボにてDr.Futaiと筆者（左側）

なったところ、IL-18KO / APP / PS1マウスの海馬では、海馬CA1錐体ニューロンにおける樹状突起の数が増加し、興奮性シナプスタンパク質の発現も増加していることがわかった。そこで私は、樹状突起密度の増加が、海馬の興奮性機能を上昇させるか確かめるために、IL-18KO / APP / PS1マウスおよび野生型マウスから急性海馬スライスを調製し、海馬CA1シナプスにおけるフィールド興奮性シナプス後電位 (fEPSP) を測定した。重要な発見として、他の遺伝子型と比較して、IL-18KO / APP / PS1におけるシナプス応答の入出力関係が増加していることを得た。本研究における生理学および形態学的結果は、IL-18KO / APP / PS1マウスにおけるてんかん発作が、活性シナプスの数の

増加による興奮性シナプス伝達の上昇によるものであることを強く示唆するものである。そしてこれは、IL-18がアルツハイマー病で発症するてんかん発作を抑制させる重要な役割を果たしていることを示しており、現在この研究結果は、国際雑誌への投稿準備中である。

私はこの留学で、研究面はもちろん、英語力の向上、アメリカという多くの人種が共に暮らす街で生活するという、日本では得られない多くの貴重な経験をした。今後の研究生活に活かして、さらに精進していきたいと思う。

最後になりましたが、今回の留学において多大なご支援をいただきました、てんかん治療研究振興財団に厚く御礼を申し上げます。