

## 第 18 回 若手シンポジウム

テーマ： 中枢神経系疾患と創薬の最前線－病態解明と革新的治療法の探求－  
日時： 2025 年 9 月 13 日(土) (第 69 回関東支部大会併催)  
場所： 日本薬科大学 さいたまキャンパス(埼玉県北足立郡伊奈町小室 10281)  
実行委員長： 松田 佳和 (日本薬科大学)

### 【プログラム】

SY-1 精神科臨床で求められる薬

群馬大医・精神科神経科  
藤原 和之

SY-2 てんかん外科手術検体の分子生物学的解析によるてんかん発作発生機序の解明

国立精神神経医療研究センター病院 脳神経外科  
飯島 圭哉、岩崎 真樹

SY-3 深層学習を用いたノンバイアスな行動評価に基づく疾患モデルの解析

名大環境医学研  
名大院医

上田 修平、山本 幹泰、竹本 さやか

SY-4 慢性疼痛下の認知機能障害に関わる脳機能変化の解析

和医大薬・医療開発薬学  
山下 哲、今井 哲司

SY-5 アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた脳への細胞種特異的遺伝子導入法の開発

群馬大医・脳神経再生医学  
群馬大未来先端研究機構・ウイルスベクター開発研究センター  
今野 歩、青木 遼、深井 悠貴、平井 宏和

SY-6 血液脳関門通過型ナノマシンの構築と応用

科学大・物質理工  
水野 ローレンス 隼斗、安楽 泰孝

## 精神科臨床で求められる薬

○藤原 和之<sup>1</sup><sup>1</sup>群馬大学医学部附属病院精神科神経科

精神医学は極めて広い領域を対象とする学問である。例えば「抑うつ状態」ひとつをとっても、何らかの心理的な反応によって生ずるものもあれば、ある種の内分泌疾患に伴って生ずるものもある。中には原因がよくわからないものもある。伝統的な精神医学では、このうち原因がよくわからないものを「うつ病」と呼んできた。こうした雑多な抑うつ状態を相手にするためには、心理学的なアプローチもあり得るし、脳科学的なアプローチもあり得るだろう。また、厳密には、うつ病がひとつの生物学的な疾患であるという証明は未だ存在せず、個々の症例によって基盤となる病態生理が異なっている可能性もある。実はうつ病に限らず、他の多くの精神障害が同様の状況に置かれている。精神障害の生物学的な基盤を研究したり、治療薬の開発を目指したりする場合には、まずこの事実に対し謙虚でなければならないだろう。

これまで、精神障害を対象とする数多の生物学的な研究が為されてきた。薬理学の教科書を紐解くと、向精神薬の多くが偶然発見されたものであること、歴史的な病態仮説は薬物の作用から逆算して提唱されたものであることが記されている。現在、それらの仮説のさらに先へと研究は進んでいるが、その背景には「単一の病気である保証がない」という事実に加えて、より切実な問題もある。既存の薬物では治療効果が十分でなかったり、副作用に悩まされて使用できなかつたりすることは、しばしば経験する臨床的課題である。例えば統合失調症は、幻覚や妄想などを主症状とする代表的な精神障害であるが、多くの患者さんが認知機能障害も伴っている。機能的な予後には、幻覚・妄想よりもむしろ認知機能障害のほうが深く関連している。しかし既存の薬物の中には、これに著効を示すものはあまり存在しない。演者も抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) と統合失調症の認知機能障害との関連についてモデル動物を用いて研究してきた。その結果、動物モデルにおいては、GABA 合成能を低下させることによって統合失調症様の作業記憶障害が引き起こされることを見出した。現在、精神科臨床で用いられている統合失調症治療薬は主にドパミン受容体に作用するものである。演者らの研究も、ドパミン以外の神経システムに着目していく必要性を示す一方で、実際に治療薬として実装していくには多数のハードルがあることも浮き彫りにしている。

本講演では「基礎研究経験のある精神科医」としての立場からこれらの論点について概説し、議論したいと考えている。

てんかん外科手術検体の分子生物学的解析によるてんかん発作発生機序の解明

○飯島圭哉、 岩崎真樹、

国立精神神経医療研究センター病院 脳神経外科

「てんかん発作」とは、「脳内の異常な過剰または同期した神経活動によって生じる、一過性の徴候または症状」と定義されている病態である。異常な神経活動が発生する機序、あるいはその活動が増幅されて拡散していく機序に関しては現在でも未解明な部分が多い。てんかん発作は脳全体が急速に同期しててんかん発作を起こす「全般発作」と、脳内の局所でてんかん発作が起きる「焦点発作」に分けて考えられている。一般にてんかん発作を有する患者に対して、最初に行われる治療は抗てんかん発作薬による薬物治療である。薬物治療が無効な場合に、焦点てんかんにおいては「焦点切除手術」という外科治療が行われることがある。筆頭演者はこのようなてんかん外科治療を行っており、焦点てんかんに対する焦点切除手術で切除した外科検体の分子生物学的な解析も行っている。「てんかん発作」あるいは「てんかん」とは病名では無く、あくまでも表現型であり、てんかん発作を起こす疾患にはさまざまな病態がある。てんかん外科手術の対象となる疾患としては「海馬硬化症」「限局性皮質形成異常」「脳腫瘍」が代表的である。上記の内、海馬硬化症は後天的な神経細胞の脱落が原因である。皮質形成異常は mTOR 経路の遺伝子異常が、脳腫瘍では MAPK 経路の遺伝子異常が主たる原因であることが知られている。本演題ではこれらの疾患において現在知られているてんかん発作の分子生物学的なメカニズムを概説し、筆頭演者が行っている研究の内容の一部を紹介する。

## 深層学習を用いたノンバイアスな行動評価に基づく疾患モデルの解析

○上田 修平<sup>1, 2</sup>、 山本 幹泰<sup>1, 2</sup>、 竹本 さやか<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>名大環境医学研、<sup>2</sup>名大院医

神経精神疾患の病態理解や治療法開発において、疾患モデルマウスの活用は不可欠であり、その表現型の解釈や薬効の評価には行動解析が極めて重要である。従来の行動解析は、移動距離や特定の場所への滞在時間といった研究者が事前に定義した単純な特徴量に依存してきたが、このアプローチでは、疾患モデルに特有の複雑な行動パターンを正確に捕捉できない可能性があった。近年では、DeepLabCutをはじめとする深層学習ベースの行動解析ツールの登場により、マウスの体部位を高精度かつ自動でトラッキングし、詳細な動作特徴を抽出することが可能となってきた。一方で、抽出された特徴量をどのように評価・解釈するかについては、依然として研究者に依存するケースが多く、真に客観的な行動評価を実現するためには、さらなる技術的革新が必要である。本研究では、こうした課題を克服するため、深層学習によって抽出された多変数の特徴量をもとに、事前の定義を必要としないノンバイアスな手法で行動パターンの分類・評価を行った。社会的ストレスに起因する行動変容のモデルとして、社会挫折ストレスモデル (Social Defeat Stress) を用い、マウスに対するストレス曝露と並行して、連日の社会性行動の評価を実施した。得られた多次元の行動特徴量データに対してクラスタリング解析を行い、ストレスの有無やストレス曝露期間に応じて分布の変化するクラスターを抽出した。さらに、これらのクラスター分類に寄与する特徴量を同定し、行動変容を客観的かつ定量的に表現する新たな評価指標を構築した。今回のアプローチは、行動の高精度かつ客観的な解析を可能とする新たなプラットフォームとして、さまざまな疾患モデルや行動評価への応用が期待される。

## 慢性疼痛下の認知機能障害に関わる脳機能変化の解析

○山下 哲<sup>1</sup>、今井 哲司<sup>1</sup><sup>1</sup>和医大薬・医療開発薬学

組織損傷に起因する「侵害受容性疼痛」や末梢神経の損傷による「神経障害性疼痛」に加え、近年、脳内の痛み関連神経回路の変化を原因とする「痛覚変調性疼痛」という病態が注目されている。この病態は、痛みの認知や情動を司る大脳皮質、視床、扁桃核といった脳領域を含む神経ネットワークの機能不全が関与すると考えられている。慢性疼痛患者は、睡眠障害、うつ病などの精神疾患、そして認知機能障害といった多様な症状を高頻度に併発する。これらの併発疾患は、単に症状が持続するだけでなく、痛みの感じ方をさらに増強させる悪循環を生み出し、疼痛そのものを難治化させる大きな要因となっている。したがって、痛覚変調性疼痛の背景にある脳神経ネットワークの機能不全を解明することは、痛みの治療のみならず、これらの重篤な併発疾患を克服し、患者の QOL（生活の質）を改善するための極めて重要であると考えられる。

そこで我々は、認知機能を制御する海馬の器質的・機能的変化を、組織科学的手法やファイバーフォトメトリー法などにより検討することで、慢性疼痛下における認知機能障害の発症機序の解明を試みた。第 4 腰髄脊髄神経の切断により作製した神経障害性疼痛モデルマウス（SNI モデル）において、新規物体への嗜好性や物体認識に関する長期記憶能力の低下が認められた。このマウスの海馬では、Iba-1 陽性ミクログリアの活性化（細胞数の増加と肥大化）と、doublecortin 陽性の未成熟神経細胞数の減少が確認された。さらにファイバーフォトメトリー法による解析では、物体認識試験

（NORT）中、対照群のマウスが物体を認識する際に海馬 CA1 野で顕著なアセチルコリン（ACh）遊離応答を示したのに対し、SNI モデルではこの応答が有意に低下していた。すなわち、海馬における ACh 遊離低下、新生神経の減少、ミクログリア活性化が、認知機能障害の発症に関わることが示唆された。

本シンポジウムでは、ファイバーフォトメトリー法を駆使した、自由に行動する動物の神経活動と認知行動をリアルタイムで結びつけるアプローチから、神経回路の機能不全が痛覚変調や認知機能障害という病態を生み出すメカニズムに迫る最新のデータを紹介し、そこから広がる新たな治療戦略の可能性について議論したい。

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた脳への細胞種特異的遺伝子導入法の開発

○今野 歩<sup>1, 2</sup>、青木 遼<sup>1</sup>、深井 悠貴<sup>1, 2</sup>、平井 宏和<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>群馬大医・脳神経再生医学、

<sup>2</sup>群馬大未来先端研究機構・ウイルスベクター開発研究センター

2020年に日本でも承認された脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する遺伝子治療薬「ゾルゲンスマ (オナセムノゲンアベパルボベク)」は、約1億6700万円という価格の高さが注目を集めたが、その治療効果は非常に高く、患者やその家族にとって夢の治療薬といえる。本治療薬は、SMA患者で機能欠損しているSMN1遺伝子を補充するものであり、遺伝子の運び屋 (ベクター) としてアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターが用いられている。

AAVは元来の病原性が知られていないことから、一般的な遺伝子組換え実験の基準であるP1の拡散防止措置の実験室で取り扱うことが可能である。また、分裂細胞だけでなく非分裂細胞にも感染可能であり、終末分化細胞が多い中枢神経系への遺伝子導入との相性がよい。感染後は、AAVベクターのゲノムDNAが核内に輸送され、エピソームとして長期間残存するため、特に非分裂細胞において安定した遺伝子発現が期待できる。さらに、物理化学的な安定性が高く、保存・輸送にも適している。一方で、パッケージングできる遺伝子サイズが約4.7 kbに制限される点が最大の欠点である。このサイズには、発現する遺伝子のサイズ (ORFのサイズ) に加え、プロモーターやポリアデニル化シグナルなどの発現カセット全体が含まれるため、長鎖プロモーターや大きなcDNAを発現させる際の障害となる。

我々はこれまでに、AAVベクターに適した短鎖型の細胞種特異的プロモーターを多数開発してきた。さらに、これらのプロモーターと血液脳関門 (BBB) 透過型AAVカプシドを組み合わせることで、マウスへの静脈投与のみで脳全体に対して細胞種特異的な遺伝子導入を実現する手法を確立した。本講演では、AAVベクターやBBB透過型カプシドについて概説するとともに、我々が近年開発したミクログリア特異的発現カセット (in press; Aoki & Konno\* et al., Cell Reports Methods) および超短鎖型の抑制性ニューロン特異的プロモーター (submitted; Fukai & Konno\* et al.) に焦点をあてて紹介する。

### 血液脳関門通過型ナノマシンの構築と応用

○水野 ローレンス 隼斗<sup>1</sup>、 安楽 泰孝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>科学大物質理工

近年、人工高分子（ブロック共重合体）を用いた薬剤送達システム（Drug Delivery Systems; DDS）が注目されている。筆者らも、DDS 技術に新たな方法論を導入すべく研究を行ってきた<sup>1</sup>。DDS を用いた効率的な薬剤送達が求められている標的の中でも脳は、血液脳関門（blood-brain barrier: BBB）によって保護されており、これにより多くの薬剤の集積率は極めて乏しい<sup>2</sup>。実際、現行技術では脳への集積量は投与量の 1.0%未満にとどまっている。したがって、BBB を効率よく通過し神経細胞へ薬剤を送達する DDS の開発は喫緊の課題である。

本研究では、末端にグルコースを有する高分子を合成し、静電相互作用により自己組織化ナノマシンを構築した。ナノマシン表面のグルコースは BCECs 上のグルコーストランスポーター（GLUT1）と結合し、脳内への移行を促進する。また、GLUT1 の局在が血糖値により変化する性質を利用し、血糖値制御による脳内移行の最適化も実現した。本技術は、抗体や核酸などのバイオ医薬品の脳送達を可能にする新たな基盤技術として、アルツハイマー病など難治性疾患の治療薬開発に貢献することが期待される。

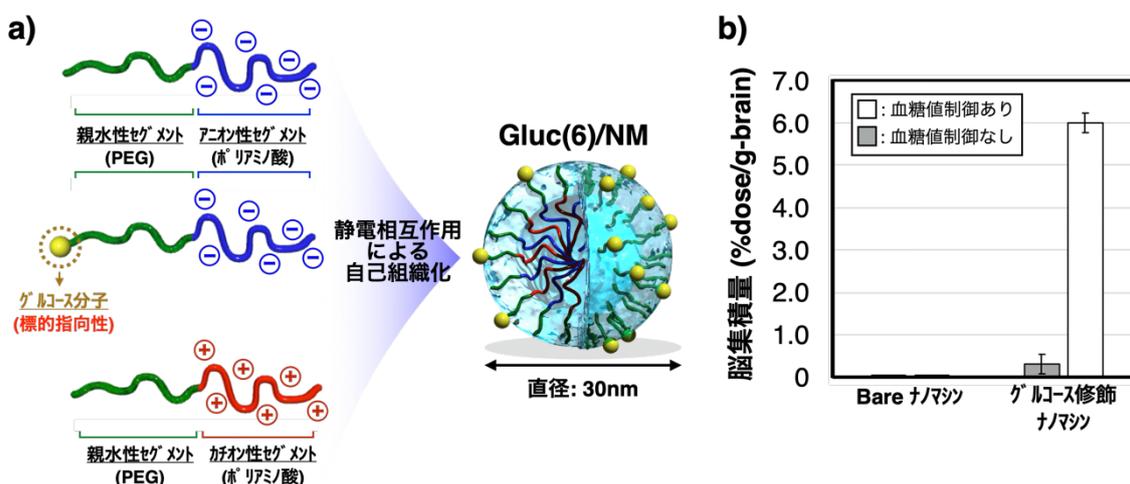


図 1. BBB 通過型ナノマシンの概要図. a) ポリアニオンブロックコポリマーとポリカチオンブロックコポリマーの自己組織化によりナノマシンを形成した. b) 脳集積量のナノマシン表面構造及び給餌制限の有無への依存性.

- 1) Anraku Y, et al., *Angew Chem Int Ed*, **2016**, 55: 560-565.
- 2) Abbott NJ, et al., *Neurobiol. Dis.*, **2010**, 37: 13-25.