

2021 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	脳アミロイドアンギオパチーにおける NRG1 シグナルの解析
キーワード	①NRG1/ErbB シグナル、②脳アミロイドアンギオパチー、③アミロイドβ分解酵素

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ムラカミ アヤ 村上 綾
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	関西医科大学 脳神経内科 病院助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	関西医科大学 脳神経内科 病院助教
プロフィール	市中病院および大学病院の脳神経内科での臨床勤務ののち、関西医科大学大学院へ入学した。大学院では神経病理の分野で博士課程を修了し、その後関西医科大学附属病院で臨床および研究勤務、また Mayo Clinic の神経病理学教室で研究留学を経験した。

1. 研究の概要

中枢神経保護作用を持つシグナルの一つにニューレグリン-1 (NRG1) /ErbB シグナルがある。本研究者は神経難病である進行性核上性麻痺 (PSP) への同シグナル異常の関与を発見した。

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は、脳血管壁にアミロイドβ (Aβ) が沈着し、Aβ 毒性により血液脳関門が破壊され、血管破綻・出血をきたす。培養細胞や他疾患モデル動物において NRG1 投与による Aβ 分解酵素の増加、血液脳関門・血管内皮細胞の保護作用が示されている。本研究では「CAA においても NRG1 による疾患保護作用がある」という仮説のもと、CAA 剖検脳における血管破綻と NRG1 /ErbB シグナル発現の関連性を明らかにしたい。

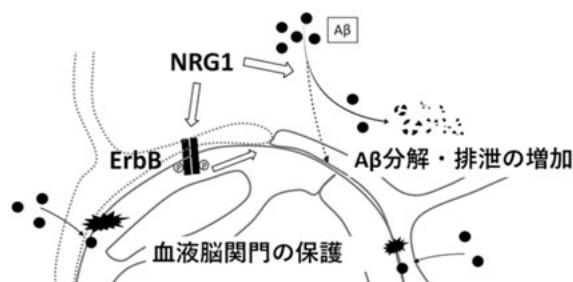
2. 研究の動機、目的

ニューレグリン-1 (NRG1) /ErbB シグナルは中枢神経系に豊富に存在する。ErbB 受容体は NRG-1 などのリガンド刺激により ErbB ファミリーと二量体化・リン酸化し、Ras-MAPK や PI3K-Akt pathway を活性化させ、神経細胞の発達・可塑性・生存等に関わる。NRG1/ErbB シグナルは脳内においては様々な細胞 (神経細胞、グリア細胞、ミクログリア、血管内皮細胞) に対して保護作用を持つ事も知られる。

申請者は、神経難病である進行性核上性麻痺 (PSP) における主要な病理所見であるタウ陽性封入体に NRG1 の脳内の主要なシグナル因子である ErbB4 が存在する事、PSP では核での ErbB4 の染色性が低下している事を発見した (Murakami, et al. 2018)。すなわち、PSP では NRG1/ErbB4 の核移行シグナルに異常をきたしている可能性を見出した。また、Alzheimer 病 (AD) の NRG1/ErbB 関連蛋白の病理学的検討によりタウと ErbB4 の共局在と ErbB4 の核内染色性の低下を報告し、AD においても ErbB4 核移行シグナル異常が寄与している可能性を示唆した (Murakami, et al. 2018, Tokyo)。

AD の 90%に随伴する脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は、高齢者の脳出血の主因で、再発が多い点で難治性であるが、確立した治療法がない。CAA と同じく A β の沈着を原因とする **AD モデルマウスへの NRG1 投与による神経保護作用**、認知機能改善効果が示されており、NRG1 は A β 毒性軽減に寄与する可能性がある。CAA の一因に A β 排泄機能障害があるが、**NRG1 投与は A β 分解酵素の増加や血液脳関門の破綻を改善**する事が *in vitro* 試験や他疾患モデル動物で示されている。これらの事実から、CAA においても NRG1 シグナルが保護作用をきたす可能性がある。しかし、CAA における NRG1 シグナルの検討はこれまでにない。本研究では、NRG1 シグナルと CAA の関連を解明したい。

(仮説) CAA における NRG1 の保護作用



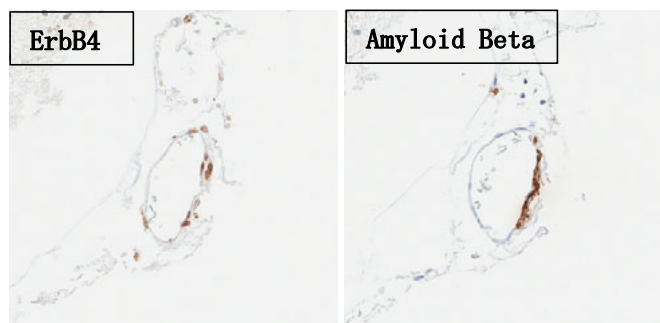
3. 研究の結果

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) における NRG1 シグナルのために、NRG1 シグナルの主要シグナル蛋白である NRG1 と ErbB4 の染色性を検討した。まず、CAA7 例、コントロール例 5 例の連続切片を使用して、NRG1・ErbB4 およびアミロイド β の染色を行った。全ての症例で ErbB4 は軟膜下および皮質内の血管内皮細胞の核が陽性であった。ErbB4 の血管内皮細胞の細胞質の染色性は認めなかった。軟膜下血管と皮質内の血管を比較すると、軟膜下血管の核の ErbB4 染色性はより強かった。CAA の重症度と ErbB4 の染色性を検討したところ、重症度による染色性の違いは認めなかった。NRG-1 の染色性はすべての症例で血管内皮細胞の細胞質および核で明らかでなかった。脳内の主たるシグナル蛋白である NRG1 と ErbB4 の染色性は CAA 群、コントロール群で差を認めなかった。

血管破綻と NRG1/ErbB4 シグナルの染色性の評価を検討する目的に、CD31 およびオクルーデインの抗体を使用して CAA 症例およびコントロール症例の染色を行ったが、明らかな関連性は認められなかった。



研究の様子



CAA の連続切片における ErbB4 および A β の免疫染色

4. 研究者としてのこれからの展望

これまで、アルツハイマー型認知症および脳梗塞、クモ膜下出血のモデル動物において NRG1 投与による疾患保護作用が示されています。今回の検討では CAA とコントロールの間で NRG1 主要シグナル蛋白の病理学的な差は認めませんでした。今後は RT-PCR や ELISA などの別の手法により CAA と NRG1 シグナルの関連性の検討を行います。また、CAA モデルマウスを用いた NRG1 投与による血管破綻・出血の保護効果の解析や認知機能障害への影響の評価を行います。我々の仮説の立証により、根本治療がない CAA のみならず、合併する Alzheimer 病の創薬への応用も目指したいと思っております。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2021 年度 女性研究者奨励金に採択いただき、大変光栄であるとともに、支援いただきました皆様には厚く御礼申し上げます。脳アミロイドアンギオパチーは罹患率の高さにも関わらず、治療法のない疾患の一つです。今回の受賞をきっかけに CAA の病態解明と血管内

皮保護シグナルとの関連を解明することで、新規治療法の開発を目指したいと思っております。
今後も、より一層研究に邁進して参りたいと存じます。