

リサーチグループの名称		神経分子病態解析学			
リサーチグループの名称(英語)		Molecular pathophysiology of neurodegenerative disorders			
名前	所属部局	職名	専門	学位	役割分担
玉岡 晃	医学医療系	教授	神経内科学	医学博士	代表者
渡邊雅彦	医学医療系	准教授	神経放射線学	医学博士	神経疾患の放射線学的検討
石井一弘	医学医療系	准教授	神経生化学	医学博士	神経疾患の生化学的マーカーの生化学的検討
石井亜紀子	医学医療系	講師	神経病理学	博士(医学)	神経疾患の病理学的検討
詫間 浩	医学医療系	講師	分子神経細胞学	博士(医学)	神経疾患のモデル動物の作成とその解析
富所 康志	医学医療系	講師	神経生化学	博士(医学)	神経疾患に蓄積する蛋白の生化学的検討
中馬越 清隆	医学医療系	講師	神経生理学	博士(医学)	神経疾患の整理学的検討
田宮 奈々子	医学医療系	教授	ヘルメス・ビスリサーチ学	医学博士	高齢者・障害者のケアとリクルート
榎 正幸	医学医療系	教授	分子生物学	医学博士	神経疾患位における分子生物学的検討
榎 和子	医学医療系	講師	神経科学	医学博士	神経生物学的解析
織田彰子	筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター	講師	神経内科学	博士(医学)	神経疾患の臨床的検討
上野 友之	筑波大学附属病院リハビリテーション部	病院講師	神経内科学		神経疾患の臨床的検討

キーワード(5つまで)	アルツハイマー病	パーキンソン病	多系統萎縮症	筋萎縮性側索硬化症	前頭側頭葉性変性症
9. キーワード(英語)	Alzheimer's disease	Parkinson's disease	multiple sclerosis	amyotrophic lateral sclerosis	frontotemporal lobar degeneration
研究グループHP	URLを記載してください。http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/neurology/index.html				
研究グループ概要(100字程度)					
本研究グループでは、神経変性疾患における病因関連物質の分子病態を解明するために、神経内科学はもとより保健学、神経生化学、神経病理学、分子生物学など幅広い領域の研究者が協力しながら研究を推進している。					
研究グループ概要(英語)					
The cooperative research group comprises researchers from various fields including neurology, health sciences, neurochemistry, neuropathology, molecular biology, etc, in order to elucidate molecular pathophysiology of neurodegenerative disorders.					
13. 設置の目的及び必要性					
わが国は未曾有の高齢化社会を迎えており、未だ病態機序が解明されない神経変性疾患は増加の一途を辿っている。神経変性疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉性認知症などの難治性疾患が含まれており、これらの神経変性疾患の病態解明と治療法の開発は、健康な長寿社会の樹立のための喫緊で最重要課題の一つである。近年、神経変性疾患は、神経系に異常蓄積する蛋白の視点から病態の解明が進められている。例えば、アルツハイマー病(AD)においてはアミロイドβ蛋白(Aβ)やタウ蛋白(tau)、パーキンソン病(PD)や多系統萎縮症(MSA)においてはαシヌクレイン(αSYN)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)においてはSOD-1やTDP-43、FUS/TLS、前頭側頭葉性認知症(FTLD)ではtauやTDP-43などである。これらの蛋白はその変異が家族性に発現したそれぞれの疾患に見いだされている事から、その病態に重要な役割を果たす病因関連物質である事が強く示唆されているが、その病態機序の詳細は不明である。また、同一の蛋白の蓄積においてもその表現形が異なる理由も全くわかっていない。これらの蛋白の凝集、沈着がそれぞれの変性疾患の進行過程に影響を与えるものと考えられているが、これがどのような機序によって病態の進行が発現しているのかも大きな問題として残っている。本研究では、変性疾患の病因関連物質である以上の蛋白のうち、Aβ、αSYN、TDP-43を取り上げて、その分子病態を解析することを目的とするが、これらを遂行するためには、神経内科学はもとより保健学、神経生化学、神経病理学、分子生物学等幅広い領域の研究者の共同研究が必要である。					
研究計画					
まず合成Aβ1-42ペプチドを用いて、これをSDS-PAGEにより電気泳動し、モノマー部分とオリゴマー部分を切り出し、溶出させる。それぞれに対する抗体を作製し、抗Aβ抗体と抗Aβオリゴマー抗体とする。ドットプロット法にて抗体の特異性を確認する。リコンビナントαSYNを用いて同様の手法にて、抗αSYN抗体と抗αSYNオリゴマー抗体を作製し、特異性を検証する。抗TDP-43抗体は市販のものを使用する。次に剖検にて得られたAD脳を用いて、免疫組織化学的にAβやそのオリゴマーの分布を検討する。更に細胞分画法により核、ミトコンドリア、ミクロソーム、細胞質画分を精製し、ウェスタンブロットにてAβやAβオリゴマーの分布や含有量を解析し、AD脳と対照脳とで比較検討する。核、ミトコンドリア、マイクロソーム画分については、TRIS生食、1%Triton-X、蟻酸などにより順次抽出し、細胞質画分も含めてそれらに抗Aβ抗体や抗Aβオリゴマー抗体を加えた免疫沈降法により、Aβやそのオリゴマーが結合している蛋白を精製し、マスペクトロメトリーなどを用いて同定する。αSYNについても同様にしてαSYNやそのオリゴマーの分布や含有量を解析し、PD脳やMSA脳と対照脳とで比較検討する。また、αSYNの結合蛋白の同定を試みる。TDP-43についても同様にしてALS脳と対照脳とで比較する。TDP-43結合蛋白についても同様にして調べる。オリゴマーを含めた各種関連蛋白に対するELISAの系を確立した後、AD患者、PD患者、MSA患者、ALS患者、対照患者より採取した髄液について、ウェスタンブロットやELISAを用いて各種関連蛋白の存在様式や含有量を検討する。また家族性ADで報告されたAβ前駆体(APP)の変異を導入した遺伝子改変マウスを作製し、免疫組織化学やウェスタンブロットを用いて、Aβオリゴマーの分布を検討する。αSYNやTDP-43についても同様の検討を行い、それぞれのモデルマウスを確立する。ALSの剖検試料からはBunina小体を分離し、精製後、主要構成成分の同定を行う。それに対する抗体を作製し、上記の蛋白と同様の検討を進める。					
研究・教育に期待される効果(箇条書き)					
1. 本研究では種々の神経変性疾患の試料が対象となるため、臨床診断を正確に下す事が極めて重要な前提となる。従って、神経内科学のみでなく、神経生理学、神経放射線学、神経病理学などの様々な臨床関連分野の双方向的な議論や共同研究を促進することが必要となり、これらの分野の研究や教育を活性化させる事が期待できる。					
2. 本研究では各種神経変性疾患の病態におけるそれぞれの病因関連分子の作用機構を免疫組織化学や生化学的手法を用いて、ヒト脳や髄液のみでなく、マウスモデルも用いて探索することを主目的とするが、様々な研究手法を用いる事によって多面的なアプローチが可能となる。					
3. 本研究によって、病態関連物質と酸化ストレスにおいて重要なミトコンドリアとの関連が明らかにされれば、抗酸化薬やミトコンドリア保護薬がこれらの神経変性疾患の根本的な治療薬となる可能性が出てくるため、新薬開発に向けた領域に研究の発展が期待できる。					
4. 本研究ではALSの蓄積物質であるBunina小体の構成成分を解析するが、新たな構成成分が同定され					

研究プロジェクト計画の概念図

