



薬理学講座 教授

三澤 日出巳

ミサワ ヒデミ

博士 (薬学)

Professor

Division of Pharmacology

MISAWA Hidemi

Ph.D. in Pharmacy

筋萎縮性側索硬化症／運動神経／
振戦／迷走神経／アセチルコリン

ALS／motor neurons／tremor
vagus nerve／acetylcholine

研究概要

1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病因解明と創薬

ALSでの運動神経の変性(脆弱性)には細胞ごとの違いがあり、速筋(白筋)を動かす運動神経の方が、遅筋(赤筋)を動かす運動神経よりも早く障害されます。この選択的脆弱性を規定するメカニズムの解明は、ALSの原因究明や治療法開発の突破口となると考えられます。本研究では、遅筋型(スロー)運動神経に特異的遺伝子改変を誘導する独自開発システム(下図)を用い、選択的脆弱性のメカニズムを解明し、創薬ターゲットの発見とそこに作用する新薬の開発を目指しています。

2. 本態性振戦のメカニズム解明とモデル動物作製

病的な不随意運動のうち最も頻度が高い疾患が本態性振戦(essential tremor)です。本態性振戦の病態は十分に解明されておらず、有効とされる薬剤の効果も限定的です。振戦は上肢と頭頸部に強く、書字や食事、着衣などの巧緻運動が困難となりQOLは大きく損なわれます。興味深いことにアルコールは症状を軽減しますが、飲酒は治療法として適切でないため、新薬の開発が求められています。本研究では、本態性振戦のメカニズムを解明してヒト病態を反映したモデル動物を作製することで、創薬基盤の確立を目指しています。

3. 迷走神経による脳-全身連関の調節メカニズム

迷走神経は全身の多くの臓器・器官に投射して、その活動を調節するとともに、知覚神経として意識に上らない感覚情報を絶えず脳に送っています。この双方向の情報ルートは、生命維持に重要であるとともに、様々な疾患にも関与するとして注目されています。この意識に上らない体内感覚については、いまだに多くが謎に包まれています。本研究では、内臓・器官からの内部感覚情報がどのように脳に伝わり、脳内で統合されて各種臓器に指令を出すのかを理解することで、新たな治療・予防パラダイムを作ることを目指しています。

1. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an intractable motor neuron disease that rapidly deprives patients of their motor ability. Even in seriously ill patients with ALS, eye movements are relatively spared. Motor neurons controlling white muscles are more vulnerable compared with those serving red muscles. Focusing on the fact that disease progression varies depending on the types of motor neurons, we are conducting research to clarify its mechanisms, aiming to identify the causes of ALS and to develop treatments for ALS.

2. Essential tremor (ET) is the most frequent movement disorder which affects elderly people. ET patients have tremors in their upper limbs, head and neck, leading to the disability of dexterous movements, such as writing, eating and changing their clothes. Etiology of ET is not well understood and currently available ET therapies are not satisfactory. We are studying on pathophysiological mechanisms of ET, aiming at establishing animal models that recapitulate tremor symptoms found in ET patients.

3. The brain ceaselessly receives unconscious sensations from various body parts by way of the vagus nerve. The vagus nerve, in turn, controls various body functions as "the parasympathetic nervous system". Accumulating evidence shows that the vagus inputs/outputs have profound impact on health and disease. We are working to unravel the mystery of the vagus nerve and to control their activity for future medical interventions.

主な論文

Matsuura et al., *Sci Rep*, 8, 14251 (2018)
Moriwaki et al., *PLoS One*, 13, e0199829 (2018)
Komine et al., *Cell Death Differ*, 25, 2130-2146 (2018)
Ishii et al., *PLoS One*, 12, e0179375 (2017)
Morisaki et al., *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)

