

# 脳神経疾患の 分子病態と治療への展開

アルツハイマー病，パーキンソン病，発達障害，精神疾患などの  
発症メカニズムを分子から解く

序 ..... 貫名信行

概論

## 脳神経疾患研究の成果と課題

..... 貫名信行，西川 徹 20 (1914)

1. 神経疾患：解明される分子メカニズム—病態に基づく治療へ 2. 発達障害・精神疾患：  
分子メカニズム解明と新規治療法開発への挑戦

## 第 1 章 アルツハイマー病，認知症の分子病態

### 1. $\beta$ 切断の機能と調節機構

..... 櫻井 隆 29 (1923)

1. BACE1 の構造的特徴 2. BACE1 活性の制御機構 3. BACE1 の生理的作用 4. AD 治療  
標的としての BACE1

### 2. $\gamma$ セクレターゼによる $A\beta$ の産生機序

..... 森島真帆 34 (1928)

1.  $\gamma$ セクレターゼの構造と機能 2.  $\gamma$ セクレターゼによる  $A\beta$  の産生 3.  $\gamma$ セクレターゼ阻  
害剤による治療の可能性

### 3. ネプリライシンによる $A\beta$ 分解とアルツハイマー病治療戦略

..... 末元隆寛，斉藤貴志，岩田修永，西道隆臣 40 (1934)

1. アルツハイマー病と  $A\beta$  2.  $A\beta$  分解を担うネプリライシン 3. アルツハイマー病にお  
けるネプリライシン活性の制御

### 4. アルツハイマー病とアポリポタンパク質 E

..... 道川 誠 46 (1940)

1. ApoE の構造と機能 2. 脳内における ApoE 産生とその制御 3. ApoE 遺伝子多型とアル  
ツハイマー病 4. ApoE とアルツハイマー病病理 5. ApoE と認知能力 6. ApoE と脳内コレ  
ステロール代謝

5. **タウ、プログロニューリン、TDP-43 と神経変性** ..... 長谷川成人, 新井哲明 53 (1947)
1. ADにおけるタウの蓄積 2. FTLDにおけるタウの蓄積と遺伝子変異の発見 3. タウの異常蓄積を認めないFTLD 4. 家族性FTLDにおけるPGRN変異の発見 5. タウ陰性ユビキチン陽性構造物の構成成分の同定 6. TDP-43異常蓄積の広がり— ALSとの関係を中心に 7. FTLD, ALSにおける神経変性機序

## 第2章 パーキンソン病の分子病態

1. **パーキンソン病の分子病態と $\alpha$ -synuclein** ..... 岩坪 威, 桑原知樹 62 (1956)
1. 家族性パーキンソン病病因遺伝子としての $\alpha$ -synuclein 2. レビー小体の主要構成成分としての $\alpha$ -synuclein 3.  $\alpha$ -synucleinの構造と機能 4.  $\alpha$ -synucleinによる神経障害機構 5.  $\alpha$ -synuclein 遺伝子導入モデル動物からのアプローチ
2. **黒質神経細胞維持における Parkin タンパク質の役割** ..... 服部信孝 68 (1962)
1. parkin 遺伝子変異とシヌクレイノパチーの対比 2. parkin 変異の種類とその意義 3. タンパク質分解系と parkin 機能 4. parkin の遺伝子改変モデル 5. parkin と他の遺伝子産物との関与
3. **パーキンソン病関連遺伝子: PINK1, DJ-1, LRRK2** ..... 松井秀彰, 高橋良輔 75 (1969)
1. PINK1 2. DJ-1 3. LRRK2

## 第3章 神経難病の病態トピックス

1. **球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の分子病態と治療法開発** ..... 勝野雅央, 足立弘明, 田中章景, 祖父江 元 80 (1974)
1. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) とは 2. SBMA に対するホルモン療法と臨床応用 3. SBMA における軸索輸送障害と病態の可逆性 4. 軸索輸送障害と神経変性
2. **オミックス網羅的解析から見えてきたポリグルタミン病の分子機構** ..... 岡澤 均 87 (1981)
1. ポリグルタミン病の発見 2. ポリグルタミン病における核機能異常 3. 症状は神経の細胞死によるものか機能障害によるものか? 4. 核病態のオミックス解析 5. 核機能障害から細胞死へ
3. **DNA 修復の異常と劣性遺伝性失調症** ..... 他田正義, 横関明男, 小野寺 理 94 (1988)
1. DNA 損傷と DNA 修復 2. SSBR の障害と脊髄小脳変性症
4. **神経筋疾患と RNA 代謝異常** ..... 紀 嘉浩, 貴名信行 101 (1995)
1. RNA 代謝と疾患 2. RNA の異常な機能がかわる疾患 3. スプライシング異常を伴う優性遺伝の疾患

- 5. ALS 研究のトピックス—非細胞自律性の神経細胞死**  
 .....山中宏二 109 (2003)  
 1. 変異 SOD1 毒性について 2. SOD1 変異によるミトコンドリア障害仮説 3. ALS における非細胞自律性 (non-cell-autonomous) な運動ニューロン死
- 6. プリオン病の感染・伝搬におけるプリオン仮説の現状**  
 .....田中元雅 115 (2009)  
 1. 酵母プリオンによるこれまでのプリオン感染実験 2. 酵母プリオン [PSI<sup>+</sup>] システム 3. [PSI<sup>+</sup>] の系を用いたタンパク質オンリー仮説の証明 4. 酵母プリオン感染実験によるプリオン株の出現 5. 異なる表現型をもつ [PSI<sup>+</sup>] プリオン株出現の分子機構 6. 哺乳動物を用いたプリオン仮説の検証

## 第 4 章 発達障害の分子病態

- 1. 自閉症研究の現状と展望**  
 .....渡辺慶一郎, 桑原 斉, 丸井徹也 122 (2016)  
 1. 自閉症の脳画像研究 2. 自閉症の臨床遺伝 3. 自閉症の動物モデル
- 2. ゲノム構造異常と精神遅滞—マイクロアレイ CGH を用いて**  
 .....浜之上はるか, 松本直通 129 (2023)  
 1. MR の定義 2. MR におけるゲノム異常の検出法 3. 染色体微細構造異常に起因する MR 4. X 連鎖性遺伝性 MR (XLMR) 5. 常染色体由来の単一遺伝子異常に起因する MR
- 3. Fragile X 症候群と FMRP**  
 .....有波忠雄 136 (2030)  
 1. Fragile X 症候群の臨床, 疫学 2. FMR1 遺伝子ファミリーとの系統進化 3. FMRP の機能 4. FMRP と翻訳 5. mRNA 輸送 6. FMRP と神経細胞
- 4. Rett 症候群とエピジェネティクス遺伝子発現調節異常**  
 .....久保田健夫 144 (2038)  
 1. Rett 症候群における *MECP2* 遺伝子の変異 2. Rett 症候群における他の遺伝的要因 3. MeCP2 タンパク質機能の異常と Rett 症候群の病態
- 5. 言語機能発達障害—FOXP2 遺伝子を中心として**  
 .....高橋浩士, 高橋 薫 149 (2043)  
 1. 特異的言語障害 2. FOXP2

## 第 5 章 精神疾患の分子病態

- 1. 統合失調症のゲノム研究**  
 .....高橋長秀, 齋藤真一, 尾崎紀夫 156 (2050)  
 1. 統合失調症と遺伝因子 2. 連鎖解析 (linkage study) 3. 関連解析 (association study) 4. 今後の展望

<b>2. 双極性障害の神経生物学</b>	加藤忠史	161 (2055)
1. 双極性障害研究の流れ 2. リチウムの薬理学的研究 3. 双極性障害の病態仮説 4. GSK-3 $\beta$ 5. BDNF-ERK系 6. イノシトール系 7. 細胞膜カルシウム輸送 8. グルタミン酸神経伝達 9. ミトコンドリア 10. 小胞体ストレス		
<b>3. パニック障害研究の現状と展望</b>	谷井久志, 西村幸香, 音羽健司, 佐々木 司, 貝谷久宣, 岡崎祐士	167 (2061)
1. パニック障害をわが国で研究する意義について 2. われわれのこれまでの研究結果		
<b>4. 外傷後ストレス障害 (PTSD) の分子病態メカニズム —病態モデル動物を用いた解析から</b>	森信 繁, 岩本泰行, 高橋輝道, 小鶴俊郎, 山脇成人	173 (2067)
1. 視床下部—下垂体—副腎皮質機能からみた PTSD の病態メカニズム 2. PTSD 動物モデル である SPS からみた PTSD 病態メカニズム 3. SPS 負荷ラットにみられる恐怖反応亢進の 脳内メカニズム 4. 痛覚刺激からみた PTSD の病態メカニズム		
<b>5. 薬物依存の分子病態</b>	曾良一郎	179 (2073)
1. 報酬系と薬物依存 2. 依存性薬物の標的分子 3. ストレスと薬物依存 4. 神経可塑性と薬 物依存 5. 細胞内情報伝達と薬物依存 6. 薬物依存と遺伝子改変マウスモデル 7. 遺伝的要 因と薬物依存		
<b>6. てんかん=チャネロパチー?</b>	山川和弘	185 (2079)
1. イオンチャネルをコードするてんかん原因遺伝子 2. 非イオンチャネルタンパク質をコー ドするてんかん原因遺伝子 3. てんかん=チャネロパチーか?		
<b>7. ナルコレプシー (居眠り病) の原因遺伝子研究 —睡眠障害の分子生物学</b>	本多 真	193 (2087)
1. ナルコレプシーの症状と病態 2. ナルコレプシーの生物学的指標 3. 研究の現状と課題 4. 遺伝子発現解析を用いた研究戦略		
<b>8. 養育行動とその異常の分子神経機構</b>	黒田公美	199 (2093)
1. げっ歯類養育行動の要素と概要 2. 養育本能の脳内回路と制御中枢 3. 養育行動の分子機構		
<b>9. 精神疾患のマウスモデル</b>	山崎信幸, 高雄啓三, 宮川 剛	205 (2099)
1. 前脳特異的カルシニューリンノックアウトマウスにおける統合失調症様の行動異常 2. カルシニューリンと統合失調症 3. 今後の方向性		
<b>● 索引</b>		214 (2108)