

脳神経センター長からの一言 vol.12

シカゴで多系統萎縮症を引き起こす細胞集団を報告

：学会ハイライトとして米国プレス報道

3年ぶりに米国神経学会(American Neurological Association, ANA)の年次学術大会に現地参加しました。会場のハイアットリージェンシーは、シカゴ川沿いのスカイスクレーパーが立ち並びバーウォークに面した一角にあります。ホテルの部屋からは、海のように広がるミシガン湖が見えます。透き通る空に紅葉が映える季節です。

学会の一般演題はポスター発表が原則ですが、私たちの発表は数少ない口演発表にも選ばれました。筆頭演者としてANAで口演発表とポスター発表をするのは、実は30年ぶりのことです。幸い発表は好評で、米国のプレス(新聞社)が、本学会のハイライトとして多系統萎縮症を引き起こす細胞が発見されたと、私たちの報告を取り上げてくれました。

多系統萎縮症は筋萎縮性側索硬化症と並んで進行が早く最も障害が重い難病中の難病です。文字通り小脳や錐体外路、自律神経、錐体路など多くの神経系統が障害されるので、障害は多彩で重くなりやすい病気です。九大教授をしていた頃から、この二つの神経難病の病態解明と治療開発に取り組んできました。今回は、10年間もかかって作成した多系統萎縮症小脳型の新しいマウスモデルを使って発見した病気を起こす細胞を報告したのです(論文は投稿中です)。

チームで10年もかかって発見した研究成果を代表して話すので、現地でいい発表をしないとイケません。シカゴは時差が14時間もありますから、少しでも慣れるために口演発表の2日前に現地入りすることにしました。3年ぶりの海外出張で、九大時代に海外旅行の手配をよくお願いしていた旅行会社は、コロナ禍の業務縮小でもう海外旅行部門はなくなっていましたので、自分自身で航空券からホテル、ESTA(電子渡航認証制度)という米国の入国許可証まで取りました。ESTAも承認されて、これで手筈が整ったと思って、福岡空港から飛び立ち、成田空港のJALカウンターに行きました。ところが、JALのカウンターではシカゴ行の搭乗券が発券機には登録されておらず、発券できないというのです。

ずいぶん前に、ブラジルの講演で呼ばれたときに、夜の12時発を昼の12時発と勘違い

して、やはり JAL のカウンターで予約の飛行機は既に 12 時間前に出発していますと言われた時と同じくらいの衝撃です。e チケットも取って ESTA も承認されているのに、なぜ発券機が発券しないのか、JAL カウンターの人もわからなくて、すったもんだするうちに、印刷して持参した ESTA の渡航許可証をカウンターの人と再確認すると、パスポート番号が古い分になっていたのです。ごく最近、新しいパスポートになったのに、ESTA 申請時にうっかり期限切れの古いパスポート番号で申請してしまったことが判明しました。

なんで古い期限切れのパスポート番号で、ESTA が承認されてしまったのか、全くわかりません。「これでは発券できません、購入されたチケットは、飛行機の便を変更できないものなのでキャンセルして、新しく航空券を取りなおすしかありません」と JAL カウンターの人に言われて、目の前が真っ暗になりました。今は、北米東部への往復はエコノミーでも 40 万円近くかかります。それで大至急、ESTA を取りなおすしかないということになり、JAL の方が椅子を持ってきてくれて、カウンターの前でパソコンから ESTA のサイトにアクセスしますが、あと出発までに 1 時間半しかありません。大慌てでカチャカチャとパソコンを叩いて申請項目を仕上げます。が、どうしても最終登録ができません。既に誤ったパスポート番号で ESTA が承認されているからでしょうか。もうすっかりしょげ込んでいると、JAL のカウンターの人が来て、2 日後の同じ便で席を取ってくれるというのです（これは後で実際に飛行機に乗って、一つだけ空いていた席とわかりました）。口演発表は 2 日後の夕方なので、シカゴのオヘア国際空港に 2 日後の午前 9 時半着なら十分間に合います。航空券を切り替えてくれた JAL のカウンターの方には、もう感謝しかないです。明後日には、必ず ESTA を正しいパスポート番号で取りますからと JAL のカウンターの方には話して、とりあえず成田のホテルに行きました。

そこで、今度はどうやったら誤って承認されてしまった ESTA を、1 日半で正しいものに取り換えられるかが、さっぱりわかりません。ESTA は通常は申請から 3 日以内で承認されることになっていますが、誤って承認された場合には、いったいどうしたらいいのでしょうか。ネットで調べてもよくわからずに時間ばかりどんどん過ぎて行って、気持ちは暗くなるばかりです。金曜日の午後なので、夕方までに対処しないと週末にかかるので役所はアウトです。そのとき、当脳神経センターの研究補助員の方が、米国大使館にメールで連絡して修正承認できるようですと見つけてくれました。実は ESTA で申請事項の記載が誤っていても承認されてしまうことがよくあるようです。その場合、承認されて間もない場合は、米国大使館にメールをして修正をお願いするのだそうです。それで、英語で早速メールを出します。金曜日の夜遅くに米国大使館から返信メールが来て、正しいパスポート番号で ESTA が承認されました。

おかげで口演もポスター発表も無事にこなすことができました。エコノミーで 12 時間か

けて行って、着いた当日の夕方に口演して質疑に答えるのは、年寄りにはハードワークでしたが、昔取った杵柄でまだまだやれる感じです。ネットで調べると、ESTAは公式サイト以外にも様々な業者が申請事務の代行をやっていて、1時間でESTAが取れるという業者もあります。ESTAで困ったときは、とりあえず米国大使館(esta@cbp.dhs.gov, US Customs and Border Protection)にメールしたらいいとわかりました。ESTAも随分といい加減だなあと思いましたが、ここでひっかかると入国できませんから、大事ですね。

ところで、発表の内容についてももう少し説明すると、多系統萎縮症も筋萎縮性側索硬化症も神経細胞が徐々に死んでいく原因不明の代表的な神経変性疾患です。これらの神経変性疾患は、神経細胞などに異常な蛋白が蓄積して障害を起こすので、プロテインオパチー(Proteinopathy、異常蛋白蓄積症)とも呼ばれています。しかし、蛋白が蓄積するだけでは、神経細胞死が急速に進むわけではなく、神経細胞以外の、通常は神経細胞を保護するグリアとよばれる細胞が、異常に活性化して神経障害を早めます。

多系統萎縮症は、パーキンソン型と小脳型の二つのタイプがあって、日本人に多く進行が早いのは小脳型です。これまでに緩徐に進行するパーキンソン型のマウスモデルはありましたが、急速に進行する小脳型のモデルはありませんでした。私たちは、この急速進行型の小脳モデルの作成に成功し、蓄積する蛋白に反応して活性化し、神経組織を障害するユニークなグリア細胞(ミクログリアの特別な一群)を発見したのです。通常ミクログリアは、その栄養因子であるコロニー刺激因子(colony-stimulating factor-1, CSF1)が受容体に結合するのをブロックする阻害薬で死滅してしましますが、多系統萎縮症小脳型を起こす、この特殊なミクログリア群は、このような阻害薬に抵抗性で容易に消滅させることができません。このミクログリア群を消滅させることができれば、病気の進行をずいぶん遅らせることができるに違いないと考えて、現在、日本の製薬メーカーと治療薬の開発を進めています。

学会最終日のプレナリーシンポジウム(全体のシンポジウム)では、原因不明の神経変性疾患への末梢免疫系からの影響が、大きなテーマとしてとりあげられていました。このなかで、他の研究グループから多系統萎縮症のモデルでの免疫細胞の病態への関わりが報告され、とても参考になりました。また、シンポジウムのオーガナイザーの先生が台湾出身で、私たちのポスター発表を訪問してくれて、知り合いになれたのはとてもよかったです。日本の学会を引退した後も、海外の学会で異なる分野で新しいつながりができるのは、楽しいことです。こういうことは、筆頭演者で発表しないと起こりませんから、これからも海外の学会に年に一回くらいは出向いて発表したいものです。

ところで、アルツハイマー病もアミロイドベータやタウといった異常蛋白が蓄積して起こりますから、プロテインオパチーに含まれます。これらの疾患では、異常な蓄積蛋白を除去

する治療法の開発が盛んに進められていますが、残念ながら、これらの治療法は効果がないか、あってもごくわずかにとどまるのが現状です。事実、私たちの新しい多系統萎縮症小脳型のモデルでも、蓄積するアルファシヌクレインという異常蛋白を消化する治療薬を投与して、蓄積蛋白をほとんど除去できても、病気の進行はほぼ変わりませんでした。つまり、異常な蛋白を除去する治療薬の開発は大事ですが、それだけでは不十分で、神経組織を障害する異常なグリア細胞を併せて除去する必要があります。そのような治療薬は、多系統萎縮症だけでなく、様々な神経変性疾患（プロテインオパチー）にも有効な可能性があります。ですから、このような治療薬の開発にとっても役立つモデルができ、治療の標的となる細胞が見つかったというわけで、大きな注目を集めたのです。なんとかこの発表を、治療薬開発までつなげたいですね。

2022年11月1日

福岡中央病院 脳神経センター長

吉良潤一