

# パーキンソン病の原因および治療標的としての腸内マイクロバイオーーム

Sarkis K. Mazmanian

カリフォルニア工科大学 アメリカ

## 略歴

2024年～現在	カリフォルニア工科大学 メルキン研究所 教授
2014年～現在	カリフォルニア工科大学 ルイス&ネリー・スー教授職
2012年～2014年	カリフォルニア工科大学 生物学・生物工学部 教授
2006年～2012年	カリフォルニア工科大学 生物学部 助教授
2006年	ハーバード大学医学部 内科学部門 助教授
2005年～2006年	ハーバード大学医学部 内科学講師
2002年～2005年	ハーバード大学医学部 微生物・分子遺伝学部門 博士研究員
2001年～2002年	シカゴ大学 分子遺伝学・細胞生物学部門 大学院フェロー

## 要約

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、2番目に多い神経変性疾患であり、代表的な症状に筋固縮、安静時振戦、姿勢反射障害があります。PD の約 20%は単一遺伝子の変異によって説明されますが、大多数の症例は遺伝と環境の相互作用によって発症すると考えられています。腸内マイクロバイオーームは、人間の健康における主要な環境要因であり、免疫系、代謝系、神経系の機能に影響を与えます。実際、PD 患者と健常者の間でマイクロバイオーームのプロファイルに顕著な違いがあることが多くの研究で報告されています。多くの PD 患者は、運動症状に先行して何年も前から便秘などの深刻な消化器症状を抱えており、生活の質に大きな影響を与えています。このことから、PD は腸から始まり、その病理が脳に広がって神経変性を引き起こすという仮説が提唱されています。我々の研究室は、腸内マイクロバイオーームが PD マウスモデルの疾患転帰に影響を与えること、そして特定の細菌分類群が  $\alpha$ -シヌクレイン病変 ( $\alpha$ -synuclein pathology)、運動症状、便秘に関与することを初めて発見しました。

神経タンパク質である  $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -synuclein: aSyn) の凝集体は、PD の特徴であり、剖検サンプル (postmortem samples) では PD 患者の腸や脳に広く存在しています。これまでに得られたエビデンスとしては、aSyn 凝集体が迷走神経を介して腸から脳へと広がるのが、げっ歯類モデルで示されています。我々は、csgA 遺伝子によってコードされる curli と呼ばれる腸内細菌由来のアミロイドが、マウスの結腸および脳における aSyn の凝集を促進し、運動症状を引き起こすことを明らかにしました。この発見以降、臨床研究により、複数のコホートにおいて、PD 患者の腸内マイクロバイオーームで csgA 遺伝子の発現が上昇していることが明らかになりました。これらの研究成果に基づき、CsgA タンパク質が新たな PD 治療標的となる可能性があるかと、我々は提案しています。

我々は、Axial Therapeutics との共同研究により、CsgA の凝集を阻害する新規低分子化合物 AX-5006を開発しました。驚くべきことに、AX-5006を経口投与すると、PD マ

ウスモデルにおける既存の運動症状が複数の行動試験で著しく改善され、さらにマウスの脳内から aSyn 凝集体が除去されることが確認されました。AX-5006 は、2025 年後半に臨床試験に入る予定です。この革新的なコンセプトと基礎研究に基づき、我々の長期的な目標は、PD の病態生理を解明し、脳への薬剤送達という困難な課題に代わる腸を標的とする画期的な治療法を開発することです。

# The Gut Microbiome as a Contributor and Treatment Target for Parkinson's Disease

Sarkis K. Mazmanian

Institution: California Institute of Technology, U.S.A.

## Brief curriculum vitae

2024-pres	Merkin Institute Professor, California Institute of Technology
2014-pres	Luis and Nelly Soux Professor, California Institute of Technology
2012-2014	Professor, Division of Biology & Biological Engineering, California Institute of Technology
2006-2012	Assistant Professor, Division of Biology, California Institute of Technology
2006	Assistant Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School
2005-2006	Instructor in Medicine, Harvard Medical School
2002-2005	Postdoctoral Fellow, Dept. of Micro. and Mol Genetics, Harvard Medical School
2001-2002	Graduate Fellow, Dept. Mol. Genetics and Cell Biology, University of Chicago

## Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Hallmark symptoms including muscle rigidity, resting tremors, and posture instability. While monogenic causes explain about 20% of PD, most cases likely arise from gene-environment interactions. The gut microbiome is a major environmental contributor to human health, influencing functions of the immune, metabolic, and nervous systems. Indeed, numerous studies report dramatic differences in microbiome profiles between individuals with PD and controls. Many PD patients have serious gastrointestinal (GI) issues such as constipation that often precede motor symptoms by many years and seriously impact quality of life. Accordingly, it is proposed that PD can originate in the gut, with pathology subsequently spreading to the brain, leading to neurodegeneration. Our laboratory was the first to discover that the gut microbiome modulates disease outcomes in PD mouse models, and that specific bacterial taxa impact aSyn pathology, motor symptoms and constipation.

Aggregates of the neuronal protein  $\alpha$ -synuclein (aSyn), a hallmark of PD, is prevalent in the intestines and brains of postmortem PD samples, and experimental evidence shows spread of aSyn aggregates from the gut to the brain via the vagus nerve in rodent models. We revealed that a gut bacterial amyloid named curli (encoded by the *csgA* gene) promotes aSyn aggregation in the colons and brains of mice, leading to motor symptoms. Since our discovery, clinical research has uncovered that the *csgA* gene is elevated in the microbiomes of PD patients in numerous cohorts.

Based on this work, we propose that the CsgA protein may represent a target for novel PD treatment.

In collaboration with Axial Therapeutics, we have developed a novel small molecule compound, named AX-5006, that inhibits CsgA aggregation. Remarkably, oral administration of AX-5006 potently reverses existing motor symptoms in multiple behavioral tests in a PD mouse model and also clears aSyn aggregates from the brains of mice. AX-5006 will enter clinical trials in late 2025. Built on innovative concept and basic research studies, our long-term goal is to unravel the pathophysiology of PD and develop breakthrough interventions that target the gut, rather than the more challenging prospect of delivering therapeutics to the brain.