

＜シンポジウム 9—4＞ポリグルタミン病への分子生物学的アプローチ

球脊髄性筋萎縮症に対する分子治療

勝野 雅央¹⁾²⁾ 坂野 晴彦¹⁾ 鈴木 啓介¹⁾
足立 弘明¹⁾ 田中 章景¹⁾ 祖父江 元¹⁾

要旨：球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は成人男性に発症する運動ニューロン疾患であり、アンドロゲン受容体遺伝子 (AR) の CAG くりかえし配列の異常延長を原因とするポリグルタミン病である。病因蛋白質である変異 AR が運動ニューロン内に蓄積し、転写障害や軸索輸送障害など様々な細胞機能低下をひきおこすという病態仮説が提唱されている。変異 AR の蓄積はテストステロンに依存しており、男性ホルモン抑制剤であるリュープロレリン酢酸塩の有効性が SBMA 患者を対象とした第 II 相臨床試験で示されている。今後 SBMA の治療法開発を更に進めるためには、多彩な分子生物学的アプローチと、その効果を臨床試験で検証するための方法論を確立する必要がある。(臨床神経, 49 : 917—920, 2009)

Key words：ポリグルタミン, アンドロゲン受容体, テストステロン, 根本治療, バイオマーカー

はじめに

ポリグルタミン病は単一遺伝子疾患であるため、他の神経変性疾患にくらべ病態が比較的シンプルで、治療法開発がしやすいと考えられるが、患者において有効性が明らかにされた根本治療法 (disease-modifying therapy) はない。本稿では、ポリグルタミン病のひとつである SBMA に対する根本治療法の開発と問題点を概説する。

1. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) とは

SBMA は成人発症の下位運動ニューロン疾患で、男性のみが発症し、女性は通常無症状である。頻度は人口 10 万人あたり 1~2 人と推定されている。主症状は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮と球麻痺であり、筋力低下の発症は 30~60 歳ごろである。神経障害のほか、女性化乳房に代表されるアンドロゲン不応症状や血清クレアチンキナーゼ (CK) 高値、肝機能障害などを合併する。病理学的には脊髄前角細胞や顔面神経核、舌下神経核の選択的変性、脱落がみとめられ、残存する運動ニューロンの核内に変異 AR 蛋白質の異常集積がみとめられる¹⁾。根本治療は存在せず、緩徐進行性の経過をたどり、球麻痺に起因する呼吸器感染が死因となることが多い。SBMA の原因は、アンドロゲン受容体 (AR) 第 1 エクソン内の CAG くりかえし配列の異常延長であり、CAG くりかえし数が長いほど発症年齢が若年となる。他のポリグルタミン病と同様、異常伸長したポリグルタミン鎖を有する変異蛋白質が神経細胞内に蓄積することが病態の根幹と考えられている。

2. ホルモン依存性病態と治療法開発

SBMA の病因蛋白質である AR の細胞内局在は、リガンドである男性ホルモンの濃度に大きく影響される。AR は通常熱ショック蛋白質 (HSP) などの蛋白質と複合体を形成し不活化された状態で細胞質に存在するが、リガンドである男性ホルモンの存在下ではこれらの蛋白質と離れて核内へと移行する。筆者らが作製した SBMA のモデルマウス (チキン β アクチンのプロモーター下で CAG くりかえし数が 97 に延長したヒト全長 AR を発現するトランスジェニックマウス) では SBMA と同様の進行性筋力低下や神経原性筋萎縮がみとめられ、これらの所見は雌にくらべて雄でより強く観察される²⁾。症状の重症な雄マウスに対しテストステロン分泌を抑制する黄体形成ホルモン刺激ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone : LHRH) アナログを SBMA のモデルマウスの雄に投与すると、脊髄運動ニューロンなどの核内に集積する変異 AR の量はいちじるしく減少し、運動障害などの症状も劇的に改善する³⁾。これは、テストステロン濃度の低下にともない変異 AR の核内集積が抑制されることにより神経変性過程が抑止されるからと考えられる。マウスモデルでの結果に基づき、筆者らは SBMA 患者に対する LHRH アナログ (リュープロレリン酢酸塩) の第 II 相臨床試験を実施した。その結果 LHRH アナログの投与により陰囊皮膚における変異 AR 蛋白質の核内集積が有意に抑制され、血清 CK が有意に改善することが明らかとなった。また、この臨床試験では LHRH アナログが患者の嚥下障害を改善することや、LHRH アナログ投与例において運動ニューロン内に蓄積した変異 AR の量が減少していることも示唆されており、本薬剤は SBMA 患者においても病態を抑止すると期待される⁴⁾。

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

²⁾名古屋大学高等研究院

(受付日 : 2009 年 5 月 22 日)

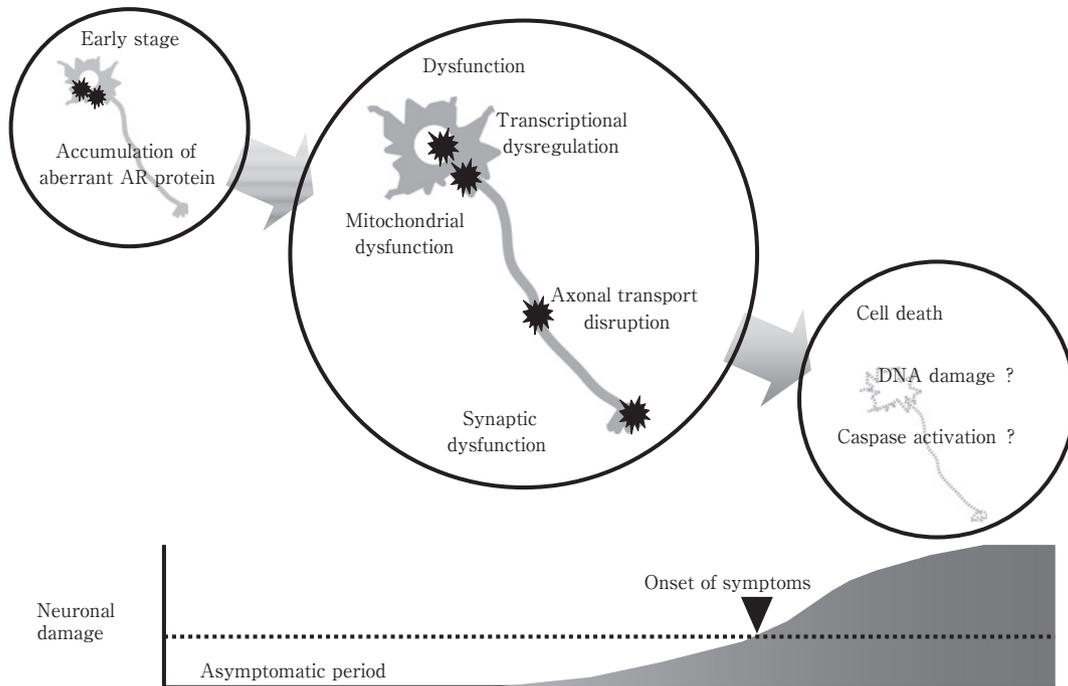


Fig. 1 Pathophysiological and symptomatic progression in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)

Ligand-dependent nuclear accumulation of the pathogenic androgen receptor has been construed as a causative event in early stages of neurodegenerative process in SBMA, which leads to transcriptional dysregulation, axonal transport deficits, and mitochondrial dysfunction. These downstream changes, which precede the onset of neurological symptoms, give rise to neuronal dysfunction and eventual cell death. It is thus of importance to develop combination therapies and to start interventions during early stages of the disease.

3. 蛋白質の品質管理

熱ショック蛋白質 (HSP) およびユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) は神経細胞内に蓄積した異常蛋白質の低毒化や分解を促進する作用を有し、神経変性に対する生体の防御機構として注目されている⁵⁾。SBMA モデルマウスの神経組織では UPS の活性が維持されており⁶⁾、UPS による AR の分解を促進する薬剤である 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) は SBMA モデルマウスにおいてポリグルタミンの延長した変異 AR 蛋白質を選択的に分解 (degradation) し、症状や病理所見を改善することが明らかとなっている⁷⁾。また、熱ショック蛋白質 (HSP) は構造変化した蛋白質を正常な構造にもどす (refolding) 作用を有することが知られているが、Hsp70 誘導剤である geranylgeranylacetone (GGA) は SBMA マウスにおいて Hsp70 などの発現を誘導し、神経変性を抑制することが明らかとなっている⁸⁾。以上より、UPS 賦活化や HSP 誘導を介した治療法は SBMA などの神経変性疾患の病態を抑制する有望な治療法と期待される。

4. その他の病態機序

ポリグルタミン病では核内に集積した変異蛋白質が転写因子の機能を障害することが知られており、転写障害を改善する薬剤としてヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤などが注目されている⁹⁾¹⁰⁾。とくに SBMA やハンチントン病では、ミトコンドリア構成分子の発現をコントロールする転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 (PGC-1) などの遺伝子の発現低下がミトコンドリアの機能障害を招く可能性が示唆されており、治療開発の重要な標的と考えられている¹¹⁾。また筆者らは、逆行性軸索輸送を司るモーター蛋白質である dynactin 1 の発現が変異 AR の核内集積により低下することをみいだしており、軸索輸送の障害が SBMA における運動ニューロン変性の一因と考えられる¹²⁾。

おわりに

変異アンドロゲン受容体の産生とその異常蓄積は SBMA の病態の上流に位置すると考えられるが、その下流で転写障害、軸索輸送障害、ミトコンドリア機能低下など様々な分子イ

ベントが積み重なり、神経細胞が変性に陥るものと考えられる (Fig. 1)。今後、SBMA の病態を抑止する根本治療法の開発を更に進めるためには、基礎から臨床への橋渡しを強力に推し進める必要がある。そのためには、基礎研究においては複数の動物モデルの活用や、多剤併用療法の検討が、また臨床研究 (橋渡し研究) においては治療効果の判定方法 (臨床試験におけるエンドポイント) の確立や発症後早期の治療介入、レスポンダーの同定などが重要な課題であると考えられる。

文 献

- 1) Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, et al: Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain* 2005; 128: 659—670
- 2) Katsuno M, Adachi H, Kume A, et al: Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron* 2002; 35: 843—854
- 3) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, et al: Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med* 2003; 9: 768—773
- 4) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, et al: Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 2009; 65: 140—150
- 5) Adachi H, Waza M, Tokui K, et al: CHIP overexpression reduces mutant androgen receptor protein and ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model. *J Neurosci* 2007; 27: 5115—5126
- 6) Tokui K, Adachi H, Waza M, et al: 17-DMAG ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration through well-preserved proteasome function in a SBMA model mouse. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 898—910
- 7) Waza M, Adachi H, Katsuno M, et al: 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration. *Nat Med* 2005; 11: 1088—1095
- 8) Katsuno M, Sang C, Adachi H, et al: Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16801—16806
- 9) Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, et al: Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1183—1192
- 10) Butler R, Bates GP: Histone deacetylase inhibitors as therapeutics for polyglutamine disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 784—796
- 11) Ranganathan S, Harmison GG, Meyertholen K, et al: Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 27—42
- 12) Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, et al: Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration. *J Neurosci* 2006; 26: 12106—12117

Abstract**Molecular-targeted therapies for spinal and bulbar muscular atrophy**

Masahisa Katsuno, M.D.¹⁾²⁾, Haruhiko Banno, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D.¹⁾,
Hiroaki Adachi, M.D.¹⁾, Fumiaki Tanaka, M.D.¹⁾ and Gen Sobue, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

²⁾Institute for Advanced Research, Nagoya University

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a polyglutamine-mediated lower motor neuron disease characterized by slowly progressive muscle weakness and atrophy. The cause of this disease is the expansion of a trinucleotide CAG repeat, which encodes the polyglutamine tract, within the first exon of the *androgen receptor (AR)* gene. SBMA exclusively occurs in adult males, whereas both heterozygous and homozygous females are usually asymptomatic. Testosterone-dependent nuclear accumulation of the pathogenic AR protein has been considered to be a fundamental step of neurodegenerative process, which is followed by several molecular events such as transcriptional dysregulation, axonal transport disruption, and mitochondria dysfunction. Androgen deprivation suppresses the toxicity of the mutant AR in animal models of SBMA, and these insights have been translated to clinic. Animal studies have also suggested that activation of protein quality control systems are potential therapies for SBMA. To optimize “proof of concept”, the process for testing candidate therapies in humans, it is of importance to identify responders to each therapy, to initiate interventions in early stages of the disease, and to establish biomarkers which can be used for evaluating the efficacy of treatment.

(Clin Neurol, 49: 917—920, 2009)

Key words: polyglutamine, androgen receptor, testosterone, disease-modifying therapy, biomarker
