

球脊髄性筋萎縮症の分子標的治療

祖父江 元

(臨床神経 2010;50:839-841)

Key words : 球脊髄性筋萎縮症, 分子標的治療, リュープロレリン酢酸塩, TGF- β

神経疾患には根本的な治療法の確立されていないものが多いが、その代表が神経変性疾患である。これまでの50年で、これらの疾患に対してCT・MRIによる画像診断の技術が開発され、さらに1990年代には数多くの原因遺伝子が同定され、トランスジェニックマウスをはじめとする動物モデルの開発と解析が猛烈な勢いで進められた。しかし、これまでに神経変性疾患に臨床応用されてきた薬剤はほんの僅かであり、そのほとんどはL-dopaに代表される補充療法であって、疾患の病態を確実におさえる根本治療法ではない。今後この状況を打開するためには、基礎・臨床が両輪となって治療法確立に向けての研究を進めていく必要がある。

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は男性成人発症の下位運動ニューロン疾患であり、四肢筋力低下・筋萎縮と球麻痺を生じる。原因はアンドロゲン受容体(AR)第1エクソン内のCAGリピートの異常延長であり、ハンチントン病、脊髄小脳変性症とならびポリグルタミン病に分類される。SBMAの病因は、変異ARタンパク質が運動ニューロンの核内に集積し、転写障害などを介して神経細胞の機能障害を惹起することと考えられている。ARは通常不活化された状態で細胞質に存在するが、男性ホルモンの存在下では核内へ移行する。われわれはSBMAの動物モデルとしてCAGリピートが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を作製し、症状や病理所見がメスにくらべオスで顕著となることをみいだした。オスに去勢をおこなったところ、血清テストステロン濃度は低下し、脊髄運動ニューロン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した。テストステロン分泌抑制剤であるLHRHアナログ(リュープロレリン)を投与したところ、去勢した時と同様に症状や病理所見が劇的に改善した。さらにSBMA患者に対しリュープロレリンのプラセボ対照比較試験(第II相試験)を実施したところ、陰囊皮膚における変異ARの核内集積が有意に抑制され、血清CKも有意に減少した。また、リュープロレリン投与を受けたSBMA患者の剖検標本を検討したところ、橋・頸髄においても変異ARの核内集積が低下していることが示唆された(Fig. 1)。以上の結果から、本薬剤はSBMA患者においても病態を抑制するものと期待される。

ホルモン療法以外についても、モデルマウスをもちいた

SBMAの治療法開発が進んでいる。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)阻害剤の効果が報告されている。熱ショックタンパク質(Hsp)には構造変化したタンパク質を正常な構造にもどす作用があり、Hsp70誘導剤であるgeranylgeranylacetone(GGA)をもちいた治療効果が明らかになっている。またHsp90阻害剤である17-AAGおよび17-DMAGの効果を検討したところ、ユビキチン・プロテアソーム系(UPS)を介した変異ARの分解促進、Hsp70とHsp40の発現増強および運動機能の有意な改善をみとめている。HspやUPSを介した治療法は、変異ARのプロテアソーム依存性分解を促進することなどにより凝集を抑制し、SBMAの神経変性を抑止する有望な治療薬と考えられ、今後は他の神経変性疾患への応用も期待される。

さらにわれわれは、SBMAにおいて運動ニューロンが変性する分子病態を明らかにするため、TGF- β シグナル伝達の異常について、SBMAの動物・細胞モデルおよび患者剖検組織をもちいて検討した。本シグナルに注目した理由は、TGF- β が神経細胞の生存・機能維持に重要な役割を果たしており、SBMAの病態において重要とされているヒストンのアセチル化とも深い関与があることが知られているからである。まず、シグナルの実行分子であるリン酸化Smad2に注目したところ、SBMAモデルマウスの運動ニューロンでは核内へのリン酸化smad2の移行が発症前から有意に低下していた。TGF- β 受容体(T β RII)の発現も発症前から低下しており、その傾向はとくに変異ARの核内集積をみとめる細胞において顕著にみられた。また、SBMA患者脊髄の運動ニューロンでも対照にくらべT β RIIの発現が低下し、核内へのリン酸化Smad2の移行が低下していることが明らかとなった。定量RT-PCRではSBMAモデルマウスにおけるT β RIIのmRNAレベルの低下がみとめられた。次に、ARのN末断片をヒト培養神経細胞(SH-SY5Y細)に強制発現させたところ、ポリグルタミンが延長したARによりT β RIIのmRNAレベルが低下し、リン酸化Smad2の核内移行が阻害された。この細胞モデルに対し免疫染色をおこなったところ、T β RII遺伝子の転写に必要とされるNY-YA(転写因子)およびPCAF(転写調節因子)が、核内に凝集した変異ARに取り込まれていることが示された。レポーターアッセイをおこなったところ、変異ARの強制発現によりT β RIIのプロモーター活性が低下し

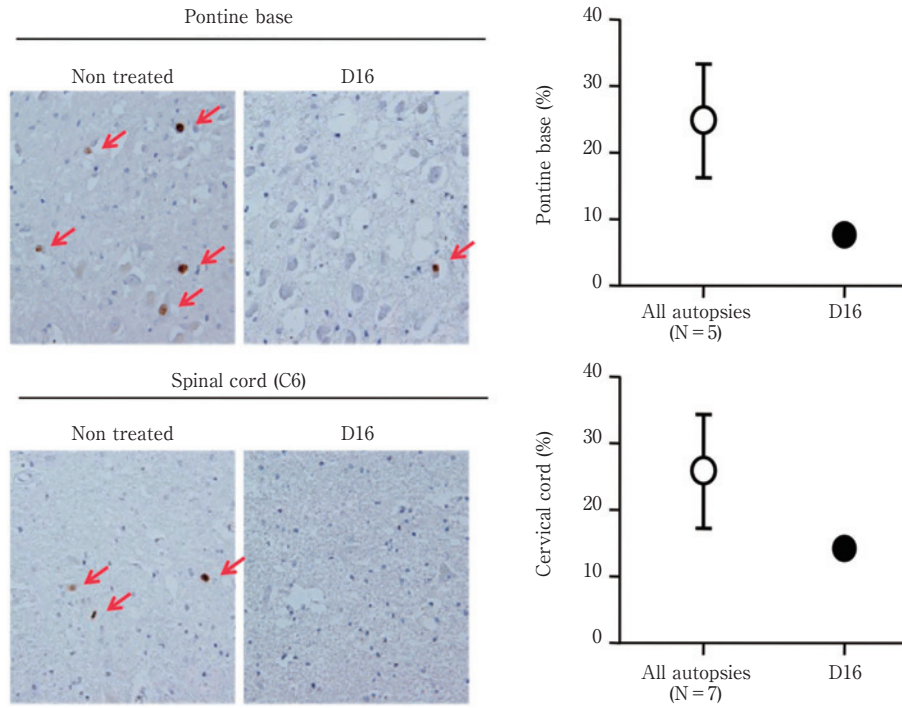


Fig. 1 Leuprorelin decreases intranuclear aggregates of mutant AR in SBMA patients (autopsy D16).

た. SH-SY5Y 細胞への変異 AR の強制発現による細胞死は, 抗 TGF- β 抗体 (中和抗体) によって増加し, T β RII の強制発現により抑制された. 以上から, SBMA では, TGF- β シグナルの伝達異常がニューロン変性の分子病態に強く寄与していると考えられた.

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

Abstract**Molecular-targeted therapy for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)**

Gen Sobue, M.D.

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult-onset neurodegenerative disease characterized by slowly progressive muscle weakness and atrophy. The cause of SBMA 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 males, whereas both heterozygous and homozygous females are usually asymptomatic. In a transgenic mouse model of SBMA, neuromuscular symptoms are markedly pronounced in the male mice, but far less severe in the female counterparts. Androgen deprivation through both surgical and chemical castration substantially suppresses nuclear accumulation of the pathogenic AR, and thereby improves symptoms in the male mice. Since the nuclear translocation of AR is ligand-dependent, testosterone appears to show toxic effects by accelerating nuclear translocation of the pathogenic AR. In a phase 2 clinical trial, 12-month treatment with leuprorelin significantly diminished the serum level of creatine kinase, and suppressed nuclear accumulation of the pathogenic AR.

The ligand-dependent accumulation of the pathogenic AR, an initial step in the neurodegenerative process in SBMA, is followed by several downstream molecular events such as transcriptional dysregulation, axonal transport disruption, and mitochondrial insufficiency, indicating that both upstream and downstream molecular abnormalities should be corrected.

(Clin Neurol 2010;50:839-841)

Key words: spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), molecular-targeted therapy, leuprorelin acetate, TGF- β
