

第 52 回日本神経学会総会 (2011 年)

会 長 講 演

神経変性疾患の分子標的治療を目指して

祖父江 元

(臨床神経 2011;51:821-824)

Key words : 神経変性疾患, 分子標的治療, トランスレショナルリサーチ, 自然歴, エンドポイント

1. はじめに

神経系を冒す疾患のうち, 血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により, 多くの患者が救われるようになってきた。一方, アルツハイマー病・筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患は従来「治らない病気」というレッテルを貼られてきたが, 疾患研究を巡る環境は近年ダイナミックな変貌を遂げており, とくに分子生物学の進歩にともなう疾患の病態解析が目覚ましいスピードで展開している。にもかかわらず, 病態を抑制する治療の臨床応用は従来想定されていたほど容易でないことが明らかとなりつつある。本稿では, 筆者らが進めてきた球脊髄性筋萎縮症(SBMA)に対するトランスレショナルリサーチを振り返りつつ, 神経変性疾患研究の現状と最新動向を紹介し, その中から浮かび上がってきた課題について言及したい。

2. 神経疾患研究の歴史と現状

神経疾患の研究の黎明期は 19 世紀後半から 20 世紀初頭にかけてであり, この間フランスのシャルコー (Jean Martin Charcot, 1825~1893) に代表されるヨーロッパの医師らにより, 神経症候学と解剖学・病理学を基盤として多くの疾患が記載・分類されてきた。1930 年前後には脳波・筋電図などの電気生理学的検査が, また 1970 年代からは CT・MRI・SPECT/PET などの画像検査の手法が開発・実用化され, 患者の病態を客観的に把握し, 診断に結びつけることが可能となった。一方, 治療に関しては, 1960 年代以降多くの神経疾患における神経伝達物質の異常が明らかにされ, パーキンソン病に対する L-dopa 療法に結実した。

シャルコーらによって体系的学問として確立した神経学に更なる大きなインパクトを与えたのは, 20 世紀半ばの分子生物学の登場である。たとえば, Duchenne 型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン変異や家族性 ALS における SOD1 変異など, 20 世紀末の約 10 年間にポジショナルクローニン

グをもちいて多くの遺伝子が原因として同定され, その成果はトランスジェニックマウスに代表される動物モデルの開発へと受け継がれた。一方で, 神経疾患研究におけるもっとも古い手法である病理学も, 免疫組織化学や生化学的研究との融合により, ALS における TDP-43 など, 病態に直結する重要な分子の発見に今なお大きく寄与している。

病態への解析のみならず, 神経疾患の治療研究においても, 分子生物学が与えた影響は大きく, リコンビナント蛋白質による酵素補充療法や免疫性疾患に対する抗体療法など, その成果の一部はすでに臨床応用されている。近年では更に, 核酸医薬をもちいた筋ジストロフィーの治療など薬剤以外の方法により遺伝性疾患の治療を開発する試みが活発になってきており, microRNA や RNA 干渉などの遺伝子治療も研究が進められている。一方, 老化や病気によって衰えた神経機能を回復させようとする研究も近年ますます盛んになってきている。従来, 神経細胞そのものの補充や残存神経細胞の機能改善を目的として, 神経幹細胞や ES 細胞などの細胞移植に関する研究がおこなわれてきたが, iPS 細胞の登場により, こうした研究にも拍車がかかっている。また, 神経栄養因子などを治療に利用する試みや, 生体に存在する内因性の幹細胞を利用した細胞療法の開発も研究されている。

3. SBMA に対する抗アンドロゲン療法の開発

SBMA は成人発症の遺伝性運動ニューロン疾患である。男性のみが発症し, 女性は通常無症状であり, 頻度は人口 10 万人あたり 1~2 人と推定されている¹⁾。主症状は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮と球麻痺で, 筋力低下の発症は 30~60 歳ごろである。筋力低下を自覚する前に手指振戦や有痛性筋痙攣などを自覚することが少なくない。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, 高脂血症, 高血圧などを合併する。根本的治療は存在せず, 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。病理学的には脊髄前角や顔面神経核, 舌下神経核の運動ニューロンの選択的変性, 脱落がみとめられ, 残存する運動

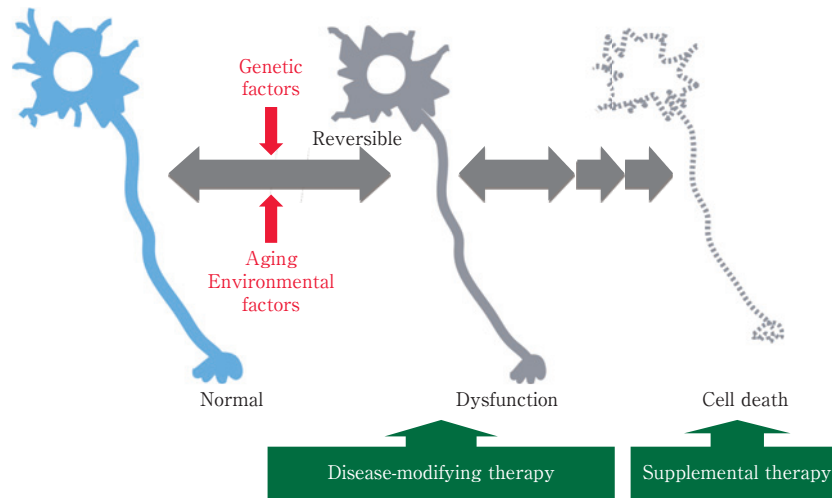


Fig. 1 Neurodegenerative process and therapeutic approaches.

Genetic and/or environmental factors instigate a variety of molecular changes that precede neurophysiological dysfunctions and eventual neuron loss. Symptomatic therapies, such as replacement of neurotransmitters, instantly improve neurological deficits, facilitating the evaluation of therapy efficacy in a relatively short period. Conversely, the detection of disease-modifying effects requires long-term follow-up, as the aim of such therapies is to slow the progression of disease.

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²⁾³⁾.

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る。AR 遺伝子の CAG リピート数は正常では 9~36 であるが、SBMA の患者では全員 38 以上に延長しており、CAG くりかえし数が高いほど発症年齢が若年となることが知られている⁴⁾。SBMA と同様に CAG の異常延長を原因とする疾患としてハンチントン病や脊髄小脳失調症が知られており、これらポリグルタミン病と呼ばれる疾患では、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。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。SBMA のモデルマウスである AR-97Q マウス (97CAGs をふくむヒト全長 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⁵⁾⁶⁾。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⁷⁾。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。類似の研究結果は他の SBMA マウスモデルやショウジョ

ウバエモデルでも報告されている。これら複数のマウスモデルの解析結果から、SBMA の病態および治療を考える上で性ホルモンの役割はきわめて重要であると考えられている。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いる⁸⁾。続いておこなった第 III 相臨床試験 (多施設共同医師主導試験) では、全体の被験者を対象とした解析では運動機能に対する効果は明らかにされなかったが、発症 10 年未満のサブグループでは嚥下機能の改善がみられ、経過年数が治療効果に影響する可能性が示唆された⁹⁾。テストステロンの活性化を抑制する 5 α 還元酵素阻害剤である dutasteride の臨床試験でも、運動機能に対する効果は明確には示されなかったものの、嚥下機能の改善を示唆する結果がえられており¹⁰⁾、今後更なる検証が必要と考えられる。

4. 神経変性疾患研究の課題と展望

(1) Disease-modifying therapy の開発と応用

神経変性疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは病態過程そのものを抑止しようとする治療法 (disease-modifying therapy) の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、

疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な神経疾患の分子病態が明らかとなってきたことから、disease-modifying therapy の開発と応用が急速に進められている (Fig. 1)。中でももっともニーズが高く、もっとも期待が寄せられている治療法がアルツハイマー病に対する抗アミロイド治療法である。1990年代のいわゆる gene hunting やそれにひき続く動物モデルの解析により、アミロイド β 蛋白質の異常集積がアルツハイマー病の根本的病態として確立され、アミロイドを標的とした抗体療法やワクチンなどがつぎつぎと開発されている。その一部は患者脳においてもアミロイド β 蛋白質の集積をおさえることが示されているにもかかわらず、現在のところ臨床的効果が確実に証明された治療法はない。同様の状況は他の神経変性疾患にも共通しており、動物モデルをもちいた治療研究から臨床応用へと展開するトランスレーショナルリサーチの方法論が見直しを迫られている。Disease-modifying therapy の臨床試験実施に当っては、症状の進行が緩徐であるため短期間の試験では評価困難であること、薬効評価方法が確立されていないこと、患者数が少ないため大規模試験の実施が困難であることなど、多くのハードルがあり、こうした問題点を解決していくためには、サルなどよりヒトに近いモデル動物や、画像検査にかわる機能評価のデバイス、有効性評価の指標となるバイオマーカーなどを開発することが必要と考えられる。また、希少疾患に対する開発戦略としては、患者のレジストリーシステムを確立し、国内における医師主導の臨床試験・治験や国際共同試験を推進していくことが必要である。また、短期試験による有効性評価と長期試験による薬効評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とはことなる開発・承認のストラテジーを規制当局とも議論していく必要がある。さらに、臨床的に神経脱着症状がみられる際にはすでに神経変性過程はかなり進行していると考えられることから、発症前あるいは発症後早期の治療介入開始の必要性が指摘されている。今後の研究で早期・発症前診断のためのすぐれたバイオマーカーの開発とその健康診断などへの導入についても検討が必要である。

(2) 孤発性疾患への対応

神経変性疾患患者の多くは単一遺伝子の変異を有さない孤発例であるが、これら孤発性疾患の病態はほとんど解明されていないため、その多くは根本的な病因が把握されていない。これまでの病態研究における進歩の多くは、遺伝性疾患の動物モデルをもちいた解析結果によるところが大きい。孤発性疾患の動物モデルは開発がきわめて困難であり、このことが孤発性疾患の病態研究を困難にしている。患者由来の iPS 細胞をニューロンなどに分化させて病態を解析するばあいにおいても同様の問題があり、神経変性疾患の多くを占める孤発性疾患の病態を実験室レベルでどのように再現するかが、今後の大きな課題である。その解決策のひとつは神経遺伝学による感受性遺伝子や孤発例における遺伝子変異の同定であり、次世代シーケンサーをもちいた網羅的探索やゲノムワイド関連解析など新しい遺伝子解析の手法により、孤発性疾

患の病因を明らかにすることができれば、更なる病態理解と治療ターゲットの同定へと繋がる可能性が大きくなる。また、患者組織における病理学・生化学異常を同定することにより、孤発性疾患の病態を部分的に再現するモデルの開発も進められており、今後これらの解析でえられた情報を統合し、病態モデルの提唱に繋げていくことが必要である。

(3) 臨床研究の推進

また、わが国の神経変性疾患研究における今後の課題のひとつは、臨床研究の充実である。神経疾患研究にかぎったことではないが、本邦ではレベルの高い基礎研究が盛んにおこなわれているのに対し、臨床研究のレベルは欧米を始めとする諸外国とくらべて低いことがよく指摘されている。このような状況で、わが国から世界をリードする臨床研究を発信するためには、臨床研究の重要性や手法、生物統計などに関する教育を強化し、臨床研究を推進するためのインフラを整備していく必要がある。また、神経変性疾患は運動障害や認知機能障害を呈するものが多く、治療においてリハビリの重要性が高いと考えられるものが多いが、臨床試験における効果の検証はほとんどなされていない。今後リハビリなどの非薬物介入に関する質の高い臨床研究を進め、患者の QOL を向上させる試みを展開していくことも必要である。

5. おわりに

医学研究において神経学は比較的新しい学問であるが、分子生物学的手法の導入により近年加速的に研究成果が挙げられており、「治らない病気」の克服も絵空事ではなくなる時代に突入しつつある。しかし、現状では基礎研究の成果が患者に十分還元されるまでにはいたっていないのも事実である。今後 20 年間で従来の研究を進展させ、また同時に新しい考え方や手法を導入することで、少しでも多くの治療法が臨床の場で使用できるようになるよう研究を持続していくことが必要である。

文 献

- 1) Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968;18:671-680.
- 2) Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain* 1989;112:209-232.
- 3) 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.
- 4) La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-79.
- 5) Katsuno M, Adachi H, Kume A, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neu-*

- ron 2002;35:843-854.
- 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Fernandez-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:140-147.
 - 10) Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, et al. Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci* 2010;30:5702-5712.

Abstract

Development of disease-modifying therapy for neurodegenerative diseases

Gen Sobue, M.D.

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Although recent advancements in molecular biology have provided increasing insights into the pathophysiology of neurodegenerative diseases, there is almost no disease-modifying therapy for which the efficacy has been verified in clinical trials. Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult-onset motor neuron disease caused by the expansion of a trinucleotide CAG repeat in the androgen receptor (AR) gene. SBMA exclusively affects males, whereas does not manifest in the females homozygous for the AR mutation. The ligand-dependent nuclear accumulation of pathogenic AR protein is central to the pathogenesis, although additional steps such as inter- and intra-molecular interaction are also required for toxicity. Leuprorelin, a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogue that suppresses testosterone production from testis, inhibits toxic accumulation of pathogenic AR, thereby mitigating histopathological and behavioral impairments in a mouse model of SBMA. Although a randomized placebo-controlled multi-centric clinical trial showed no definite effect of the drug on motor functions, there was the improvement of swallowing function in a subgroup of patients whose disease duration was less than 10 years. These results indicate a need to elucidate the entire disease mechanism, clarify the natural history, initiate therapeutic intervention at an early stage, and develop sensitive outcome measures to evaluate drug effect.

(*Clin Neurol* 2011;51:821-824)

Key words: Neurodegenerative disease, disease-modifying therapy, translational research, natural history, outcome measure
