

＜シンポジウム 27-2＞オートファジーと神経変性をめぐって：病態から治療へ

病的アンドロゲン受容体の生体内分解系を利用した掃討

足立 弘明

(臨床神経 2011;51:1107)

Key words : 球脊髄性筋萎縮症, ポリグルタミン病, ユビキチン-プロテアソーム系, オートファジー, アンドロゲン受容体

ポリグルタミン病, アルツハイマー病, ALSなどの神経変性疾患は, 神経細胞内外に変異した蛋白が蓄積して病態が形成される. 多くの神経変性疾患では, 細胞内の変異蛋白質を分解するシステムであるユビキチン-プロテアソーム系とオートファジーの機能を超えて神経変性の原因となる変異蛋白質が蓄積され, 神経毒性が惹起されると考えられる. その蓄積の形態は封入体形成, びまん性核内蓄積, 軸索内蓄積など様々である. 一方では, 近年, 封入体の形成は神経細胞に対して保護的役割を担っており, 封入体形成前の可溶性オリゴマーに細胞毒性があるとの考え方が支配的になりつつある.

私たちは, ポリグルタミン病の一つである球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) のトランスジェニックモデルマウスを作成し, 種々の標的分子 (異常アンドロゲン受容体, 分子シャペロンなど) に対する分子標的病態抑止治療法の開発研究をおこなってきた. SBMA は, アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子内の CAG リピートの異常延長により, 運動ニューロンなどが特異的に変性死に陥る. 神経変性疾患で確認される封入体内には, ユビキチン化蛋白質や分子シャペロンのみでなく多機能蛋白質 p62/a170/Sqstm1 (p62) も主要構成成分として同定されて

いる. p62 はオートファゴソーム形成に重要な役割を果たしている LC3 との相互作用を介してオートファジー・リソソーム系で分解され, オートファジーの選択的基質と考えられている. 一方では, p62 は N 末端 PBI (Phox and Bemlp) ドメインを介してホモオリゴマーを形成するため, 過剰な p62 の蓄積は PBI ドメインを介して凝集化すると考えられる.

SBMA に対する leuprorelin による抗アンドロゲン療法はトランスジェニックモデルマウスで高い病態抑止効果を有し, さらに女性保因者は神経症状を基本的に呈さないことより, SBMA 患者に対する全国規模の治験がおこなわれて一定の効果がえられた. SBMA 以外の神経変性疾患に対する治療法を開発するにあたり, 我々の SBMA トランスジェニックモデルマウスはその効果を評価するのに適当なモデルと考えられる. 本シンポジウムでは, SBMA 培養細胞およびマウスモデルを用いて, 病態形成に対応する細胞内の防御機構である p62 の関連したオートファジーやユビキチン-プロテアソーム系の機能の果たす役割を議論し, それらを活性化する治療の開発に関連したデータを提示した.

Abstract

The enhancement of protein degradation systems exerts therapeutic effects in the polyglutamine-mediated motor neuron disease

Hiroaki Adachi, M.D.

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2011;51:1107)

Key words: Spinal and bulbar muscular atrophy, Polyglutamine disease, ubiquitin-proteasome system, autophagy, androgen receptor