

＜教育講演 (2)―6＞

## 神経変性疾患病態研究のキーワード

永井 義隆

(臨床神経 2012;52:874-876)

Key words : 蛋白質凝集, 品質管理機構, RNAリピート病, 分子標的治療, バイオマーカー

### 1. 神経変性疾患と蛋白質凝集

神経変性疾患は、元来原因不明の進行性神経細胞変性・脱落により様々な神経・精神症状を呈する疾患群と定義されていたが、1990年代からの飛躍的な分子遺伝学的解析の進歩により、大部分の遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子がつぎつぎに同定された。その結果実に驚くべきことに、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、脊髄小脳失調症(SCA)など多くの神経変性疾患において、これらの遺伝子異常によりミスフォールディング・凝集しやすい異常蛋白質が産生されることが明らかになった。遺伝性疾患のみならず、孤発性の神経変性疾患においても神経細胞内外に凝集蛋白質が封入体として蓄積していることが従来から知られており、これらのことから異常蛋白質がミスフォールディング・凝集により毒性を獲得(gain of function)し、神経変性を惹き起こすという広く共通の発症分子メカニズムが想定され、コンフォメーション病もしくはミスフォールディング病と総称されるようになった<sup>1)</sup>。筆者らは、これらの神経変性疾患の中で原因遺伝子内のグルタミンをコードするCAGリピートの異常伸長という共通の遺伝子変異により発症するHD、SCA1, 2, 3, 6, 7, 17, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、球脊髄性筋萎縮症など9疾患の総称である、いわゆるポリグルタミン(PolyQ)病に着目して研究をおこなっている<sup>2)</sup>。

これらの神経変性疾患の原因蛋白質は、アミノ酸配列はまったくことなるにもかかわらず、注目すべきことに、いずれも共通にβシート構造に富んだアミロイド線維状構造を持つ凝集体を形成する。最近、神経細胞内外に蓄積した封入体や難溶性のアミロイド様凝集体よりも、βシートに構造転換したモノマーやオリゴマーと呼ばれる可溶性の微細な重合体の方が強い神経毒性を発揮すると考えられている<sup>3)</sup>。しかしながら筆者らは、変性蛋白質のβシート構造転換による神経毒性の獲得だけでなく、アミロイド線維形成・凝集による分解抵抗性の獲得も長期にわたる神経毒性を発揮して晩発性の神経変性疾患の発症に寄与するという露出βシート仮説を提唱している<sup>2)</sup>。さらに最近、このような凝集蛋白質が細胞外に放出され、プリオンのように細胞間を伝播して変性病態を拡大さ

せる可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

一方、生体内にはこのような蛋白質ミスフォールディング・凝集に対する品質管理機構として、分子シャペロンによるフォールディング補正、あるいはユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー・リソソーム系などの蛋白質分解システムなどが備わっており、実際にこのような品質管理機構の活性化により変性蛋白質を除去し、神経変性を抑制できることが実験的に示されている<sup>5)6)</sup>。他方、品質管理機構の機能低下によっても神経変性が惹き起こされることが明らかにされており、変性蛋白質の産生・凝集と品質管理機構とのバランス(プロテオスタシス)の破綻が神経変性疾患の発症につながる想定されている<sup>7)</sup>。また最近、疫学研究や動物モデルをもちいた実験により、糖尿病などの代謝異常がプロテオスタシスに影響を与える可能性が示唆されている。

### 2. 神経変性疾患とRNA代謝異常

神経変性疾患の分子遺伝学的解析から、上述のような蛋白質をコードする領域内の遺伝子変異による異常蛋白質のミスフォールディング・凝集を原因とする疾患群だけでなく、非翻訳領域内のリピート配列の異常伸長により発症する脆弱X関連振戦/運動失調症候群(FXTAS: CGGリピート)、SCA8(CTGリピート)、SCA10(ATTCTリピート)、SCA12(CAGリピート)、SCA31(TGGAAリピート)、SCA36(GGCCTGリピート)など一群の神経変性疾患が徐々に明らかにされてきた。これらの疾患では、異常伸長リピートを持つRNAの毒性獲得(gain of function)による神経変性メカニズムが想定され、RNAリピート病と総称されている<sup>8)</sup>。RNAリピート病のうちもっとも研究が進んでいる筋強直性ジストロフィーでは、蓄積した異常RNA自身による神経毒性獲得と、蓄積RNAに巻き込まれるRNA結合蛋白質の機能喪失によるRNAスプライシング異常などに基づく発症メカニズムが示唆されている。

一方ALSにおいて、近年、RNA結合蛋白質であるTDP-43やFUSの遺伝子変異が同定され、これらの蛋白質の凝集・蓄積による毒性獲得(gain of function)とそれともなう核内からの消失による機能喪失(loss of function)の両者がALS発症にかかわると考えられるようになり、RNA代謝の

重要性が示唆された<sup>9)</sup>。さらにごく最近、多くの白人 ALS において C9ORF72 遺伝子非翻訳領域内の GGGGCC リピート配列の異常伸長が発見され、変性蛋白質の凝集・蓄積による神経変性メカニズムと異常 RNA の蓄積による神経変性メカニズムとの間にクロストークが存在する可能性が示唆された。

### 3. 神経変性と神経機能障害

神経変性疾患は、元来神経細胞の脱落・変性により発症すると定義されていたが、PolyQ 病モデルマウス脳の詳細な解析から、著明な神経細胞死が観察される以前から神経症状が出現し、さらに異常伸長 PolyQ 蛋白質の発現を遮断すると神経症状が改善することが示され、この神経症状は神経細胞死ではなくむしろ可逆性の神経機能障害に起因すると考えられるようになった。このような変性蛋白質の凝集・蓄積は、神経細胞内の蛋白質分解、転写調節、軸索輸送、ミトコンドリア、シナプスなどに様々な機能障害を惹きおこすことが明らかにされた。一方、PolyQ 病や ALS モデルマウスの神経症状は、個々の神経細胞内での機能障害だけではなく、神経回路内や神経—グリア間の細胞間ネットワークの障害も関与すること、さらに炎症・免疫など非神経細胞による細胞非自律的 (non-cell autonomous) な病態への寄与も示された<sup>10)</sup>。

### 4. 神経変性疾患の治療法確立へ向けて

上述のように、神経変性疾患は元来原因不明であったためこれまで有効な治療薬に乏しかったが、分子遺伝学的解析や細胞生物学、モデル動物をもちいた解析から発症分子メカニズムが明らかにされつつあり、それに基づいた分子標的治療薬開発への道が拓かれた。これまでに解明された神経変性疾患の病態機序に基づいて、変異遺伝子発現抑制、異常蛋白質のミスフォールディング・凝集抑制、異常蛋白質の分解促進、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤などによる転写活性化、ミトコンドリア機能障害の改善、神経細胞死抑制、神経栄養因子による神経細胞保護など、様々な治療標的に対して薬剤ハイスクリーンングなどによる治療薬候補の探索研究が進んでいる<sup>2)</sup>。また、RNAi をもちいた変異遺伝子の発現抑制や様々な治療標的に対する遺伝子治療などの研究もおこなわれている。さらに iPS 細胞などをもちいた神経再生の研究も始まっている。

一方で、神経変性疾患は緩徐進行性であるため、これらの研究成果から開発が期待される病態抑制治療法 (disease-modifying therapy) の有効性の評価には、長期間を要すると考えられ、臨床治験を実施するのは容易ではない。したがって、病態抑制を目的とした分子標的治療薬の開発へ向けては、

これまでの神経症状自体に対する対症治療法 (symptomatic therapy) とはことなり、将来の臨床治験において短期間での薬効判定に適した鋭敏な病態バイオマーカーの開発が望まれている<sup>11)</sup>。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

### 文 献

- 1) Ross CA, Poirier MA. Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:891-898.
- 2) Nagai Y, Popiel HA. Conformational changes and aggregation of expanded polyglutamine proteins as therapeutic targets of the polyglutamine diseases: exposed  $\beta$ -sheet hypothesis. *Curr Pharm Des* 2008;14:3267-3279.
- 3) Nagai Y, Inui T, Popiel HA, et al. A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. *Nat Struct Mol Biol* 2007;14:332-340.
- 4) Aguzzi A, Rajendran L. The transcellular spread of cytosolic amyloids, prions, and prionoids. *Neuron* 2009;64:783-790.
- 5) Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, et al. Heat shock transcription factor 1-activating compounds suppress polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones. *J Biol Chem* 2008;283:26188-26197.
- 6) Bauer PO, Goswami A, Wong HK, et al. Harnessing chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. *Nat Biotechnol* 2010;28:256-263.
- 7) Douglas PM, Dillin A. Protein homeostasis and aging in neurodegeneration. *J Cell Biol* 2010;190:719-729.
- 8) La Spada AR, Taylor JP. Repeat expansion disease: progress and puzzles in disease pathogenesis. *Nat Rev Genet* 2010;11:247-258.
- 9) Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:995-1007.
- 10) Ilieva H, Polyimenidou M, Cleveland DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol* 2009;187:761-772.
- 11) Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:329-335.

**Abstract****Keywords for study of pathological conditions of neurodegenerative diseases**

Yoshitaka Nagai, M.D., Ph.D.

Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience,  
National Center of Neurology and Psychiatry

Molecular genetic analyses revealed that most neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and the polyglutamine diseases share a common molecular pathogenesis, namely protein misfolding and aggregation in the brain. Recently, prion-like transmission of these protein aggregates between cells has been suggested to contribute to the spread of neuropathology. To cope with protein aggregation, organisms have protein quality control systems, consisting of molecular chaperones and protein degradation, and therefore, an imbalance between protein aggregation and these systems would lead to neurodegeneration. Mouse models of neurodegenerative diseases exhibit neurological phenotypes before neuronal death, and these phenotypes are unexpectedly reversible, suggesting that neuronal dysfunction rather than death leads to neurological phenotypes. In addition to dysfunctions inside neurons, dysfunctions of the neuronal and neuro-glial networks also contribute to the pathogenesis in a non-cell autonomous fashion. On the other hand, another class of diseases including several spinocerebellar ataxias has been discovered to be caused by a repeat expansion mutation in untranslated RNA resulting in its accumulation, which is called the RNA repeat diseases. Recent discoveries of RNA-binding protein mutations and a repeat expansion mutation in ALS have highlighted the involvement of abnormal RNA metabolism in its pathogenesis. Recently, various researches on molecular-targeted therapies are in progress, which include high throughput chemical screening, RNAi, and gene therapy, etc. Towards development of a therapy for neurodegenerative diseases, sensitive biomarkers suitable for evaluation of therapeutic efficacy in clinical trials are eagerly anticipated.

(Clin Neurol 2012;52:874-876)

**Key words:** protein aggregation, quality control system, RNA repeat diseases, molecular-targeted therapy, biomarker

---