3. 神経細胞死を標的とした治療法の研究

松岡 正明

要 約 我々の研究グループはアルツハイマー病 (AD) の神経細胞死のメカニズムを解析するとともに, AD 関連神経細胞死を抑制する内在性因子ヒューマニンに応用する治療法開発研究を行ってきた. 神経細胞死のメカニズムとして, AD の神経細胞内の TGF β 2 発現が高まっていること, そして TGF β 2 が APP との結合を介して神経細胞死を引き起こすことを見だし, TGF β 2 の高発現が AD の神経細胞死の発生進行に寄与している可能性を提示した. またヒューマニン研究では, ヒューマニンの受容体を同定し, さらに一連の前臨床研究によりヒューマニン療法が Tg2576 マウスを含む検討した全ての AD モデルマウスの認知症を改善すること, ならびに in vivo ではヒューマニン療法が神経細胞死のみならず神経機能異常による認知症状も改善することを示し, ヒューマニン療法が AD の有力な治療法である可能性を示した.

Key words : アルツハイマー病, 神経細胞死, ヒューマニン

(日老医誌 2012 ; 49 : 303-306)

緒 言

筆者の所属する研究グループはアルツハイマー病の神経細胞死の分子メカニズムを解析する研究を行う過程で, アルツハイマー病の神経毒性を抑制する内在性の発症抑制メカニズムが存在し, その機能不全がアルツハイマー病の発症の一因である可能性を指摘した (図 1). ヒューマニンによって惹起される神経細胞生存シグナルはこの防御メカニズムの一つである. 本項では, 1) A β 非依存性のアルツハイマー病の神経毒性のメカニズム, 2) アルツハイマー病神経毒性を抑制する内在性メカニズムとしてヒューマニンに関する基礎知見の up-to-date, 最後に, 3) ヒューマニンシグナルを活性化する治療法の前臨床試験の結果について紹介する.

アルツハイマー病の神経細胞死のメカニズム

近年, アルツハイマー病の病態メカニズムとして amyloid beta (A β) を介する経路¹⁾²⁾のみならず, A β を介さないメカニズムの存在を示唆する研究が多数報告されている^{3)~5)}. 我々の研究グループでは一回膜貫通型蛋白質である Amyloid precursor protein (APP) は単な

る A β の前駆蛋白質というだけではなく, death signal (Go-Rac1/Cdc42-ASK-1-JNK-NADPH oxidase-caspase) を伝える death receptor であり, APP に変異を有する家族性アルツハイマー病では遺伝子変異によりこの death signal が増強され, 神経細胞死が引き起こされるのではないかという考え方を提示してきた (図 2)⁶⁾. この考え方を支持する有力な証拠として, 2005 年, TGF β 2 が APP のリガンドの一つであることを示し⁷⁾, さらにアルツハイマー病では, TGF β 2 レベルがアルツハイマー病罹患患者の海馬や大脳皮質の脳神経細胞では著明に増加していることを示した⁸⁾. さらに, 最近, この細胞死経路に presenilin が関係することを見いだした (未発表データ).

アルツハイマー病神経細胞死や神経毒性を抑制する内在因子の同定および前臨床試験

2001 年, 西本征央博士のグループはアルツハイマー病に関連する神経細胞死を抑制する内在因子ペプチドを発見し, ヒューマニンと命名した⁹⁾¹⁰⁾. ヒューマニンは検討されたすべてのアルツハイマー病 in vitro モデルの細胞死を抑制した¹¹⁾. その効果は A β 毒性のみならず, A β を介さない毒性にも及んでいる. さらにその後, 我々のグループは, 一連の研究により, ヒューマニン療法が家族性アルツハイマー病原因遺伝子を発現する transgenic mouse を含む, 多数のアルツハイマー病マウ

Neuronal death-inhibiting therapy for Alzheimer's disease

Masaaki Matsuoka : 東京医科大学薬理学

図1 アルツハイマー病発症のバランス理論

攻撃因子と防御因子のバランスが崩れ、攻撃因子の増強が防御メカニズムを凌駕した場合、アルツハイマー病の発症に至る。

A) 正常, B) 発症

図2 アルツハイマー病における TGFβ2/APP 結合による神経細胞死メカニズム

アルツハイマー病で増加した TGFβ2 やその他の未知の death ligands が神経細胞膜表面に存在する APP に結合し、Go/ASK-1/JNK などを経た神経細胞死を誘導する。

スモデルの認知症状を改善することを示した^{6)12)~15)}。この結果は、他の研究者からも広く追試された^{16)~20)}。現存するマウスアルツハイマー病マウスモデルにおける認知症状は神経細胞死によるものではなく主として神経機能異常によるとされている。従って、以上の結果から、ヒューマニンシグナルを増強する治療法は、アルツハイマー病による神経細胞死のみならず、これらモデルに起こるアルツハイマー病の神経機能異常をも改善することが期待される。我々の研究グループはさらに、ヒューマ

ニンによるアルツハイマー病関連神経機能異常抑制作用の分子メカニズムを解明した¹⁵⁾。アルツハイマー病の認知症状に関与する神経機能異常は cholinergic neurotransmission の低下である。ヒューマニンシグナルは、前シナプス細胞では acetylcholine の放出量を増加させ、後シナプス細胞では acetylcholine M1 受容体を介するシグナル経路を増強することで、cholinergic neurotransmission の低下を改善する。

図3 IL-6 受容体familyの受容体subunit形式とヒューマニン受容体
ヒューマニン受容体の構造. ヒューマニン受容体 subunit は CNTFR α (α subunit), WSX-1 (β subunit), および gp130 から構成される. 野生型の WSX-1 に加えて, 細胞外領域の一部から成る soluble WSX-1 も他の二つの subunit と会合して, 機能的なヒューマニン受容体を構成しうる. CNTFR α は CNTFR の α subunit として, WSX-1 は IL-27 の β subunit として知られている.

ヒューマニン受容体の同定

2009 年, 我々の研究グループはヒューマニンの受容体が, CNTFR α , WSX-1, gp130 の 3 量体から成る, IL-6 受容体型の受容体であることを解明した (図 3)²¹⁾. 構成するそれぞれの subunit は既に他の IL-6 受容体に属する他の受容体の subunit として (CNTFR α : CNTF の α 受容体, WSX-1: IL-27 の α subunit, gp130: IL-6 受容体 family の common subunit) 同定されているが, この 3 者の組み合わせは初めてであるため, 新規の受容体と見なされる. さらに, 我々は WSX-1 の亜型として, WSX-1 細胞外領域の一部からなる soluble WSX-1 が生体内で産生され, CNTFR α や gp130 と会合してヒューマニンの機能的な受容体を構成しうることを示した²²⁾. Soluble WSX-1 はその存在形式から産生組織から離れた組織に到達して, ヒューマニン受容体を構成しうると考えられる. このような, 特異的なヒューマニン受容体の発見はヒューマニンシグナルが生理的なアルツハイマー病発症抑制因子である可能性を強く支持している²³⁾.

ヒューマニンシグナルはアルツハイマー病で減弱している?

我々のグループは家族性発症のアルツハイマー病原因電子を強制発現する transgenic マウスモデルの海馬神経細胞のみならず, ヒトアルツハイマー病の海馬神経細胞でも細胞内のリン酸化された STAT3 (活性型 STAT) レベルが減少していることを見いだした¹⁵⁾. このことは STAT3²⁴⁾を介するシグナルが同細胞では減弱していることを意味する. 種々のサイトカインとならんで, ヒューマニンシグナルも STAT3 を活性化することから, 以上の結果はアルツハイマー病においてヒューマニンシグナルが低下している可能性を示唆している. 今後, この仮説はさらなる研究により直接的な方法で検討されなければならない²⁵⁾.

ヒューマニン以外の内在性ヒューマニン様分子

野生型ヒューマニンの血中濃度はきわめて低く, 中枢神経内でもその濃度は有効濃度レベルには到達しない可能性が高い. 従って, 生体内では何らかの未知の post-translational modification でヒューマニンの活性化がな

される可能性や、より活性の高い別のヒューマニン様ペプチド分子種が存在する可能性がある。また、全く構造がヒューマニンと類似性の無いヒューマニン様作用を示す分子が存在する可能性もあり²⁶⁾、今後の詳細な検討が必要である。

結 語

ヒューマニンシグナルを活性化する治療法はA β 依存性のみならず、A β 非依存性のアルツハイマー病神経毒性を抑制する。また、海馬神経細胞内のSTAT3の活性化が抑制されていることから、アルツハイマー病ではヒューマニンシグナルの低下が発症に寄与している可能性がある。この2点を考慮すると、ヒューマニンシグナルを活性化する治療法は今後アルツハイマー病の有力な治療法の一つと考えられる²⁶⁾。

引用文献

- Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 29: 353-356.
- Haass C, Selkoe DJ: Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 101-112.
- Yamatsuji T, Matsui T, Okamoto T, Komatsuzaki K, Takeda S, Fukumoto H, et al: G protein-mediated neuronal DNA fragmentation induced by familial Alzheimer's disease-associated mutants of APP. *Science* 1996; 272: 1349-1352.
- Niikura T, Hashimoto Y, Tajima H, Nishimoto I: Death and survival of neuronal cells exposed to Alzheimer's insults. *J Neurosci Res* 2002; 70: 380-391.
- Kawasumi M, Hashimoto Y, Chiba T, Kanekura K, Yamagishi Y, Ishizaka M, et al: Molecular mechanisms for neuronal cell death by Alzheimer's amyloid precursor protein-relevant insults. *Neurosignals* 2002; 11: 236-250.
- Matsuoka M, Hashimoto Y, Aiso S, Nishimoto I: Humanin and colivelin: neuronal-death-suppressing peptides for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 113-122.
- Hashimoto Y, Chiba T, Yamada M, Nawa M, Kanekura K, Suzuki H, et al: Transforming growth factor b2 is a neuronal cell death-inducing ligand for amyloid- β precursor protein. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9304-9317.
- Noguchi A, Nawa M, Okamoto K, Aiso S, Matsuoka M: TGF β 2 is upregulated in Alzheimer's disease brain. *Int J Neurosci* 2010; 120: 168-175.
- Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, et al: A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A β . *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6336-6341.
- Hashimoto Y, Niikura T, Ito Y, Sudo H, Hata M, Arakawa E, et al: Detailed characterization of neuroprotection by a rescue factor humanin against various Alzheimer's disease-relevant insults. *J Neurosci* 2001; 21: 9235-9245.
- Nishimoto I, Matsuoka M, Niikura T: Unraveling the role of Humanin. *Trends Mol Med* 2004; 10: 102-105.
- Tajima H, Kawasumi M, Chiba T, Yamada M, Yamashita K, Nawa M, et al: A Humanin derivative, S14G-HN, prevents amyloid- β -induced memory impairment in mice. *J Neurosci Res* 2005; 79: 714-723.
- Chiba T, Yamada M, Hashimoto Y, Sato M, Sasabe J, Kita Y, et al: Development of a femtomolar-acting humanin derivative named colivelin by attaching activity-dependent neurotrophic factor to its N terminus: characterization of Colivelin-mediated neuroprotection against Alzheimer's disease-relevant insults in vitro and in vivo. *J Neurosci* 2005; 25: 10252-10261.
- Yamada M, Chiba T, Sasabe J, Terashita K, Aiso S, Matsuoka M: Nasal Colivelin treatment ameliorates memory impairment related to Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2020-2032.
- Chiba T, Yamada M, Sasabe J, Terashita K, Shimoda M, Matsuoka M, et al: Amyloid-beta causes memory impairment by disturbing the JAK2/STAT3 axis in hippocampal neurons. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 206-222.
- Mamiya T, Ukai M: [Gly(14)]-Humanin improved the learning and memory impairment induced by scopolamine in vivo. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 1597-1599.
- Krejcová G, Patocka J, Slaninová J: Effect of humanin analogues on experimentally induced impairment of spatial memory in rats. *J Pept Sci* 2004; 10: 636-639.
- Kunesová G, Hlaváček J, Patocka J, Evangelou A, Zikos C, Benaki D, et al: The multiple T-maze in vivo testing of the neuroprotective effect of humanin analogues. *Peptides* 2008; 29: 1982-1987.
- Miao J, Zhang W, Yin R, Liu R, Su C, Lei G, et al: S14G-Humanin ameliorates A β 25-35-induced behavioral deficits by reducing neuroinflammatory responses and apoptosis in mice. *Neuropeptides* 2008; 42: 557-567.
- Niikura T, Sidahmed E, Hirata-Fukae C, Aisen PS, Matsuoka Y: A humanin derivative reduces amyloid Beta accumulation and ameliorates memory deficit in triple transgenic mice. *PLoS One* 2011; 6: e16259.
- Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, Matsuoka M: Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor α /WSX-1/gp130. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 2864-2873.
- Hashimoto Y, Kurita M, Matsuoka M: Identification of soluble WSX-1 not as a dominant-negative but as an alternative functional subunit of a receptor for an anti-Alzheimer's disease rescue factor Humanin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389: 95-99.
- Matsuoka M, Hashimoto Y: Humanin and the receptors for humanin. *Mol Neurobiol* 2010; 41: 22-28.
- Hashimoto Y, Suzuki H, Aiso S, Niikura T, Nishimoto I, Matsuoka M: Involvement of tyrosine kinases and STAT3 in Humanin-mediated neuroprotection. *Life Sci* 2005; 77: 3092-3104.
- Matsuoka M: Humanin; a defender against Alzheimer's disease? *Recent Pat CNS Drug Discov* 2009; 4: 37-42.
- Matsuoka M: Humanin signal for Alzheimer's disease. *J Alzheim Dis* 2011; 24: 27-32.