難治性神経疾患克服への挑戦

池 田 佳 生¹

神経内科の臨床で扱う疾患には、頭痛疾患やめまい、しびれといった common disease はもとより、高齢化社会を迎えて患者数が急増しているアルツハイマー病を主とする認知症疾患、メタボリック症候群や生活習慣病と関連の深い脳卒中など社会的要請度の高い疾患も担当しています。さらに高度の先進的医療を担う大学病院神経内科の役割としてパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、重症筋無力症といったいわゆる神経難病の克服へ向けた医療貢献は我々の使命であると認識しています。

群馬大学神経内科教室における研究活動としては開講当初よりアルツハイマー病の基礎的臨床的研究をメインテーマの一つと位置付け、加えて ALS や脊髄小脳変性症など神経変性疾患の病態解明研究分野で多くの実績をあげています。アルツハイマー病は病理学的に A β アミロイドの蓄積からなる老人斑とリン酸化タウの蓄積からなる神経原線維変化の出現と神経細胞脱落を特徴とし、脳萎縮を生じて進行性の認知症へ至る疾患です。いわゆる A β カスケード仮説に基づいて A β アミロイドの生成と蓄積を抑制する A β ワクチン療法 (能動免疫)、抗 A β 抗体療法 (受動免疫)、 γ セクレターゼ阻害薬による臨床研究がされてきましたが脳内の A β 除去には一定の効果が確認されたものの臨床的に認知症改善効果を認めるに至らず、未だ disease-modifying therapy は開発されていません。アルツハイマー病患者における A β アミロイド沈着は認知症の発症する 20 年以上前から始まっている事が明らかになっており、認知症が発症した段階では神経変性に陥った病態を改善することは困難であることが予想され、現在世界的にはより早期の段階での治療的介入へ向けて研究が進行しています。¹ 群馬大学神経内科ではより早期に精確なアルツハイマー病診断の実現に向けて、脳内 A β アミロイドの沈着を画像化するアミロイド PET について放射線診断核医学教室と共同で研究を行っており、また脳脊髄液中の A β やタウ蛋白を定量するバイオマーカー開発研究を推進しています。これら

の検査手段の臨床的有効性が明らかになれば、より早期に適切な治療を行うことができるようになると考えます。

私は認知症領域以外の研究では主として脊髄小脳変性症の遺伝学的研究に携ってきました。神経内科では多くの遺伝性疾患を扱っていますが、日常臨床で遭遇する機会の多い遺伝性疾患として脊髄小脳失調症 (spinocerebellar ataxia: SCA) があります。SCA は原因遺伝子の違いに応じて SCA1 から SCA38 のタイプに分類され遺伝的多様性の大きい疾患です。遺伝子変異の形式としては CAG の 3 塩基繰り返し配列が異常に伸長したトリプレット・リピート病が半数以上を占めますが、遺伝子変異未同定の病型もまだ残されています。2000 年私は本邦からは初めて群馬県における脊髄小脳失調症 8 型 (SCA8) の臨床遺伝学的特徴を発表させていただいたのを契機に米国ミネソタ大学人類遺伝学研究施設へ留学し、SCA5 の遺伝子クローニング、SCA8 マウスモデルの解析研究などを通じて脊髄小脳変性症の病態研究を行いました。幸い本研究分野において SCA5 の原因遺伝子ベータ III スペクトリン同定やトリプレット・リピート病の新たな分子病態の発見に携わることができました。ベータ III スペクトリンは小脳プルキンエ細胞特異的に発

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座脳神経内科学
平成25年12月2日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座脳神経内科学 池田 佳生

現している EAAT4 というグルタミン酸トランスポーターと結合し神経細胞膜上で EAAT4 を安定化する働きがありますが、ベータⅢスペクトリン変異を生じると EAAT4 の膜上の存在様式が不安定化し機能障害に陥ることが SCA5 患者のプルキンエ細胞の変性脱落へつながることを明らかにしました。² また SCA8 における CTG・CAG リピートが両方向性の転写を受け、CTG リピート由来の転写物は RNA レベルで、CAG リピート由来の転写物はポリグルタミンに翻訳され蛋白レベルで共に病態に関与することを明らかにしました。³

また留学から帰国に際して岡山大学神経内科に赴任し、中国地域に家系が集積し小脳失調症と運動ニューロン疾患の臨床的特徴を併せ持つ新たな遺伝性神経変性疾患 Asidan/SCA36 の遺伝子クローニングにも携わり、その原因遺伝子変異として世界で初めての非翻訳領域に存在する GGCCTG の 6 塩基繰り返し配列の伸長変異を同定しました。⁴⁻⁵ 脊髄小脳変性症と運動ニューロン疾患といった二大神経変性疾患の病態解明・治療法開発において重要な key molecule として注目を集めています。CAG リピートや GGCCTG リピートといった少数個の塩基の単純な繰り返し配列の異常伸長がどのような分子効果を発揮して病態に関与するのかは完全に解明されていませんが、それぞれの転写物が RNA レベルで、また単純なアミノ酸の連続へ翻訳された homopolymeric 蛋白が細胞障害性に作用しているデータが蓄積されてきています。しかしながら詳細な病態については不明な点も多く、現在我々は SCA8 や Asidan/SCA36 の病態を反映する培養細胞モデル、動物モデルの確立とそれを利用して根本的な治療手段を探索するための研究を継続しています。

神経内科領域の遺伝性疾患の特徴として、頻度の高いものについては成人以降の晩発性発症が多い点が挙げられます。よって各遺伝子変異のもたらす病的効果は必ずしも激烈なものではなく、じわじわと長い時間をかけて

特定の神経系のニューロンを変性に至らしめる病態が想定されますが、症状に気づいて神経内科を受診した時には、細胞レベルでは障害はかなり進んでいる可能性があります。既に神経症状を呈している患者に遺伝子検査を実施する場合と異なり、遺伝的 at risk にある家系内のより若い世代に対する発症前遺伝子検査は倫理的な観点から慎重な適用が必要ですが、逆にひとたび原因遺伝子が明らかにされると若い世代の人たちも将来の発症リスクを知ることができることにもなりますので、遺伝性神経変性疾患の発症を遅らせたり抑止する disease-modifying therapy が開発されれば、発症前遺伝子検査の臨床的位置づけについても変化を生じることになるでしょう。遺伝性神経変性疾患に対する研究を手がかりにして、より頻度の高い孤発性神経変性疾患の治療開発へ応用することを目標にして研究に取り組んでいます。

文 献

1. Miller G. Alzheimer's research. Stopping Alzheimer's before it starts. Science 2012; 337: 790-792.
2. Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. Nat Genet 2006; 38: 184-190.
3. Moseley ML, Zu T, Ikeda Y et al. Bidirectional expression of CUG and CAG expansion transcripts and intranuclear polyglutamine inclusions in spinocerebellar ataxia type 8. Nat Genet 2006; 38: 758-769.
4. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T et al. Expansion of Intronic GGCCTG Hexanucleotide Repeat in NOP56 Causes SCA36, a Type of Spinocerebellar Ataxia Accompanied by Motor Neuron Involvement. Am J Hum Genet 2011; 89: 121-130.
5. Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H et al. Clinical features of SCA36: A novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan). Neurology 2012; 79: 333-341.