

アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の開発

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 和田 圭司[国立精神・神経センター]

※平成21年度における研究体制

神経難病の予防・治療法開発で大きな進展

Project KeyWord

アルツハイマー病

認知症の代表的疾患。現在認知症患者はおよそ150万人ですが、2025年にはその数は300万人以上になると推計されています。高齢者10人に1人が認知症になる割合であり、早急な対策が求められています。

蛋白質構造変化

神経変性疾患では、蛋白質が構造変化を来すことで毒性を獲得したり、他の蛋白質と結合し他の蛋白質の本来の作用を阻害することが発症の要因であると考えられています。蛋白質構造の制御は予防・治療法開発に重要です。

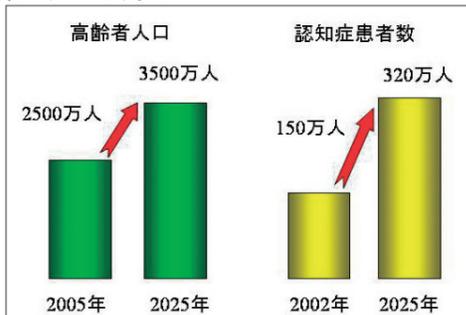
コンフォメーション病

蛋白質など生体内物質の構造変化が原因で発症する神経変性疾患をコンフォメーション病と総称します。この概念に基づき、神経変性疾患を個別でなく全体として予防・治療する研究が現在精力的に行われています。

1 研究の背景・意義

神経難病の克服は社会的急務です

少子高齢化を迎えた我が国では、加齢に伴う病気の予防と克服に対して、医学的、社会的に早急な対応を取ることが求められています。加齢に伴う脳神経系の病気は近年増加の一途をたどっています。脳神経系の病気のなかでも特に神経細胞といわれる脳の中の細胞が機能障害に陥り、やがて病的に死んでしまう病気を神経変性疾患と呼びます。アルツハイマー病、パーキンソン病などがこれに該当します。アルツハイマー病は認知症の代表的な病気ですが、記憶障害が主な症状です。パーキンソン病では手足が動かしにくくなります。アルツハイマー病、パーキンソン病に限らず神経変性疾患のいずれの病気も原因が分からないことが多く、根本的な治療が難しいことから神経難病とも称されています。また、日常生活に支障が出るだけでなく、人間の尊厳にも関わってくる問題を生じることもあります。厚生労働省の推計では2025年には高齢者人口は3,500万人に達するとされています。このような緊迫した状況の中、予防と治療を目指した医学研究が必要とされています。

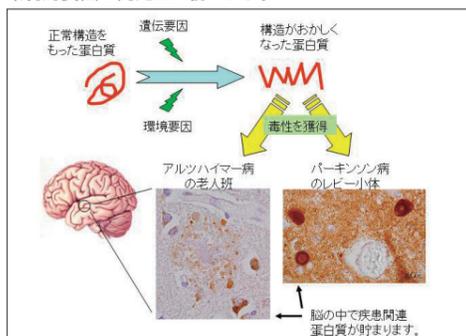


▲2025年には65歳以上の高齢者人口は3500万人に達します。認知症患者は300万人を越えると推測されます。病気の対策は急務です。

2 研究プロジェクトの目標

発症要因を解明し治療薬開発をめざします

神経細胞が病的に死ぬ原因ですが、私たちを含めた最近の研究から神経細胞に存在する蛋白質が構造変化を起こし水に溶けにくくなり、その結果毒性を獲得したり他の蛋白質との結合力が高まって他の蛋白質の本来の機能に障害を与えたりすることが主因と考えられるようになってきました。アルツハイマー病でもパーキンソン病でも、その他神経変性疾患においても、これらの機序が共通的に働いていると考えられています。したがって、これら神経変性疾患をコンフォメーション病と呼ぶことも提唱されています。私たちは、なぜ蛋白質が構造変化を来すのかを明らかにするとともに、構造変化の制御が予防・治療に繋がると考えて、構造変化を制御する方法の開発を進めています。また、神経細胞における蛋白質の構造変化には神経細胞自身の問題だけでなく、脳に存在するもう一つの重要な細胞であるグリア細胞や血管系も影響を与えます。神経細胞とグリア細胞、血管系との協調性の乱れが発症を促進すると考えられています。したがって、発症危険因子としての遺伝的要因、環境的要因の同定にも務めます。

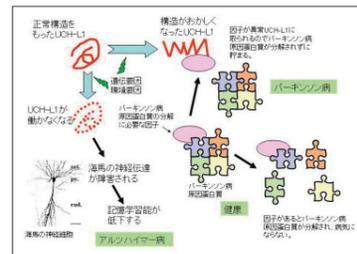


▲蛋白質の構造変化が毒性をもたらす神経細胞に悪影響を及ぼすと考えられています。構造変化の防止が予防と治療に繋がります。

3 研究プロジェクトの成果

発症メカニズムの解明が進む

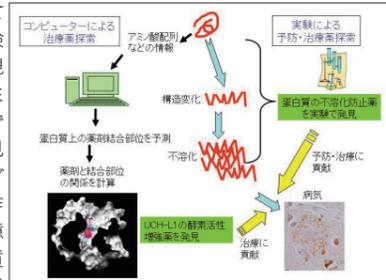
蛋白質分解系であるユビキチンシステムの構成因子の一つ、脱ユビキチン化酵素UCH-L1が、アルツハイマー病にもパーキンソン病にも関わる重要な因子であることをモデル動物で見出しました。UCH-L1の発現がないマウスでは記憶障害が生じます。また、発症に関わる環境要因の酸化ストレスが存在しますとUCH-L1は構造変化を来します。構造変化したUCH-L1は、もう一つの重要な蛋白質分解系であるオートファジーに影響を与え、その結果パーキンソン病原因蛋白質が貯まることを見出しました。UCH-L1始め、蛋白質分解など蛋白質の動態制御に関わる因子は治療の重要な標的であることが分かりました。



▲UCH-L1はアルツハイマー病にもパーキンソン病にも関わる重要な分子です。発症に到るメカニズムの解明が進みました。

治療薬候補の開発が進む

コンピューターを使用した治療薬探索法でUCH-L1の作用薬を見出しました。他方、ユビキチンシステムに関わる物質が健忘症に有効であることを健忘症モデルマウスの記憶学習能の解析から見出しました。さらに、蛋白質の不溶性亢進、結合性亢進を阻害する薬剤を試験管内の実験で見出しました。ショウジョウバエ、マウスなどの神経変性疾患モデルを用いてその有効性を現在検証中です。また、新規記憶形成にグルタミン酸受容体が重要であることをマウスで見出しました。さらにグルタミン酸受容体作用薬のなかから記憶形成を促進する物質を発見することに成功しました。

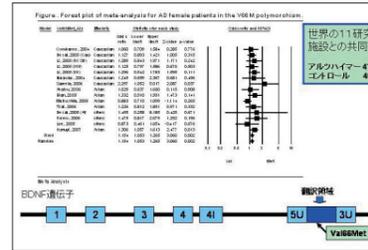


▲コンピューターや実験から酵素活性を高めたり、蛋白質の構造変化を抑制する薬剤を同定することに成功しました。

早期診断に繋がる発症危険因子を同定

大規模なゲノムスクリーニングにより、アルツハイマー病の発症に関わる遺伝子多型を複数見出しました。これらの遺伝子は神経細胞の生存や蛋白質分解に関わるものでした。また、生活習慣と発症の関連性について研究を進めました。抗酸化ストレス作用のある物質を食事中から減らすとUCH-L1発現のないマウスの症状が更に悪化する様子を見出しました。また、幼若期の体重増加は記憶学習能に影響を及ぼすことをマウスで見出しました。さらに、グリア細胞が記憶の形成に関わることもモデルで見出しました。

▲大規模国際共同研究により同定に成功したアルツハイマー病発症危険因子の1例です。早期診断の確立に繋がる成果です。



参考文献

Kabuta, T., Setsuie, R., Mitsui, T., Kinugawa, A., Sakurai, M., Aoki, S., Uchida, K., Wada, K. Aberrant molecular properties shared by familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and carbonyl-modified UCH-L1. Hum. Mol. Genet. 17, 1482-1496, 2008.

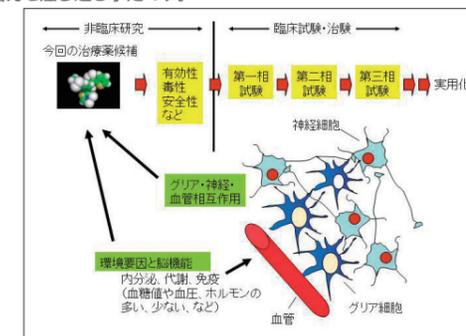
Sakurai, M., Sekiguchi, M., Zushida, K., Yamada, K., Nagamine, S., Kabuta, T., Wada, K. Reduction of memory in passive avoidance learning, exploratory behavior and synaptic plasticity in mice with a spontaneous deletion in the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 gene. Eur. J. Neurosci., 27, 691-701, 2008.

Fukumoto, N., Fujii, T., Combarros, O., Kamboh, M.I., Tsai, S.J., Matsushita, S., Nacmias, B., Comings, D.E., Arboleda, H., Ingelsson, M., Hyman, B.T., Akatsu, H., Grupe, A., Nishimura, A.L., Zatz, M., Mattila, K.M., Rinne, J., Goto, Y.I., Asada, T., Nakamura, S., Kunugi, H. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

治療薬候補を臨床試験、治験へ

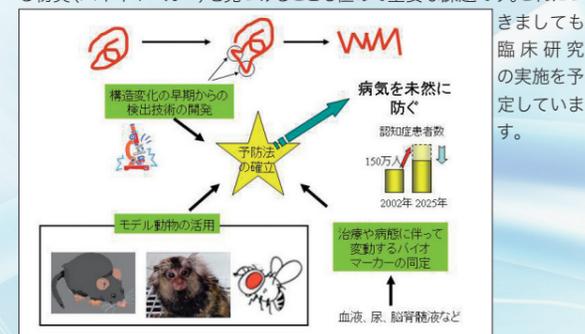
私たちはこれまでの研究でUCH-L1作用薬を始めいくつか将来の薬の候補を見出すことに成功しました。これらを実用化し、患者様に実際に使用していただけるようになるには、さらに動物などを使用した非臨床研究を継続し、有効性確認の他に安全性等も検証し、臨床試験や治験へと歩みを進める必要があります。医薬基盤研究の支援による本研究は平成21年度で終了しますが、来年度以降も自己努力するとともに、特に民間企業との連携も図りながら治験の実施に向けた開発研究を展開いたします。また、治療薬開発においては変性を来す神経細胞だけに限らず、グリア細胞や血管系に対する視点も重要です。どのような投与方法がよいのかというドラッグデリバリーに関する研究にももちろん血管やグリア細胞は重要ですが、それだけでなく、神経細胞・グリア細胞・血管系の相互作用の協調性の乱れが発症に繋がると考えられますので、これらの相互作用を標的にした治療薬開発により一層力を注ぎ込む予定です。



▲実用化を目指した歩みを引き続き進めます。今後は神経・グリア・血管相互作用や環境要因の関与に着目することも重要です。

発症機序の解明と予防法の確立へ

神経変性疾患では治療法・治療薬開発だけでなく、予防法確立も重要な課題です。そのためには、発症機序に関する研究を今後も一層発展させ、早期診断や予防の標的となり得る生体内分子を見出すことが肝要です。私たちはこれまでの研究から発症危険遺伝子多型を複数見出すことに成功しています。現在、臨床研究を実施しており、臨床情報との対比から同定した発症危険因子を用いた早期診断法を確立し、実用化する予定です。また、発症防止を実現するためには、発症に結びつく蛋白質の構造変化を早期から検出する技術開発も必要です。私たちはこれまでの研究から得られた成果をもとに蛋白質の構造変化を数値的に検出する技術を開発中です。さらに、発症に関わる環境要因を実証することも重要です。私たちはモデル動物を用いた研究から生活習慣の重要性を見出してきていますが、今後は人の前方視的疫学研究を実施していくことも検討中です。また、治療効果判定の指標となる物質(バイオマーカー)を見つけることも極めて重要な課題です。これにつ



▲患者数減には予防もまた重要です。臨床研究に加え、モデルを用いた研究やバイオマーカーの開発、早期診断技術の確立が必須です。