

パーキンソン病とALSの 病因解明・治療法の開発を目指す

高橋良輔

脳科学総合研究センター
運動系神経変性研究チーム チームリーダー

神経細胞が死んでしまう病気、それが神経変性疾患である。神経変性疾患は高齢者に多いため、高齢化社会を迎える日本にとっては、その克服が大きな課題となっている。高橋良輔チームリーダー率いる運動系神経変性研究チームでは、運動にかかわる神経細胞が変性するパーキンソン病と筋萎縮性側索硬化症(ALS)を中心に研究を進めている。「運動系神経変性疾患の病因を解明して、治療法の開発につなげたい。苦しんでいる患者さんを救いたいのです」と高橋チームリーダーは力強く語る。かつて「原因不明の難病」といわれた神経変性疾患だが、発症メカニズムの解明が進み、治療に結び付く研究成果も始めている。

神経細胞が死んでいく

高橋チームリーダーは大学卒業後、神経内科の専門医として6年間、臨床の現場にいた。「医者にとって、自分の治療によって患者さんの病気が良くなるのが、やりがいになります。ですが、神経内科で扱う神経変性疾患の場合は、それがほとんどないんです。医者にできることは診断まで。その後は看護師によるケアが中心になります。私が臨床にいた20年ほど前、神経変性疾患は原因が分からず、従って原因に基づいた治療法もまったくない難病でした」と、当時を振り返る。

神経変性疾患とは、神経細胞が死んでいく病気だ。その代表的な疾患であるアルツハイマー病では、大脳皮質の神経細胞が死滅し、思考や記憶といった高次の機能が失われていく。80歳以上では5人に1人が発症するといわれ、日本には60万人の患者さんがいる。「アルツハイマー病の次に患者数の多い神経変性疾患がパーキンソン病です。私たちは、パーキンソン病と筋

萎縮性側索硬化症(ALS: amyotrophic lateral sclerosis)という運動系神経変性疾患に焦点を絞って研究をしています」

パーキンソン病とは、中脳の黒質にある、神経伝達物質ドーパミンを作り出す神経細胞が死んでしまう病気である。ドーパミン神経細胞は運動の制御を行っているため、この神経細胞が死ぬとスムーズな運動ができなくなり、病気が進行すると寝たきりになってしまう。65歳以上の100人に1人が発症し、日本には約10万人の患者さんがいる。

ALSの患者は10万人に2~5人、日本では5000~6000人ほどだが、「ALSはヒトの病気の中でも最も過酷な病気といってもいいと思います」と高橋チームリーダーは言う。ALSでは全身の筋肉を支配している運動神経細胞が死んでいくため、手足が動かせなくなるだけでなく、話をしたり、食べ物を飲み込んだりもできなくなる。発症後2~5年で呼吸もできなくなり、人工呼吸器が必要になることが多い。しかし、変

性するのは筋肉を支配している運動神経細胞だけなので、感じることも考えることもできる。「意識は正常ですから、患者さんは本当につらい。何とか治療法を見つけ、患者さんを苦しみから救いたいというのが、私たちの願いなのです」

異常タンパク質が神経細胞に蓄積

高橋チームリーダーが臨床から研究へと転向したのは1989年だ。当時はまだ、神経変性疾患の分子生物学的研究に本気で取り組もうという人は少なかったという。神経変性疾患研究の大きな転機は、1990年代にやってきた。「遺伝学の進歩によって、病気の原因となっている遺伝子が染色体上のどこにあるのかを特定できるようになったのです。まずハンチントン病の原因遺伝子の染色体上の位置が80年代に見つかり、90年代になって遺伝子そのもののクローニングに成功し、神経変性疾患の研究に大きなインパクトをもたらしました」

ハンチントン病は、意志と無関係に手足が動いてしまう病気、舞踏病ともいわれ、100%遺伝的要因で起きる。ハンチントン病の原因遺伝子では、アミノ酸の「グルタミン」を指定する“C(シトシン)・A(アデニン)・G(グアニン)”という塩基配列が40~100回も繰り返されていることが分かった。正常な遺伝子での繰り返しは20回

運動系神経変性疾患の
原因が分かってきた。
有効な治療が
できるはず

高橋良輔チームリーダー
TAKAHASHI Ryosuke

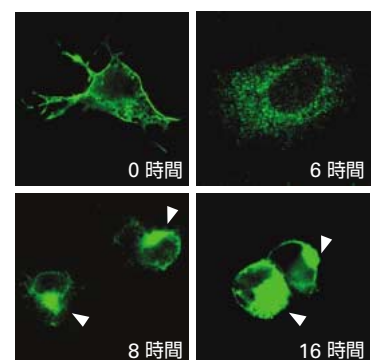


図1 パエル受容体の蓄積による細胞死
小胞体にパエル受容体が蓄積し(6時間)、やがて細胞内凝集物体を形成する(矢印)。小胞体ストレスによって、やがて細胞は丸くなって死んでしまう。

ほどだ。「CAGの繰り返しによって、グルタミンが長く連なったポリグルタミンという異常なタンパク質ができることが、ハンチントン病の原因だったのです。しかも詳しく調べてみると、ポリグルタミンが神経細胞の中に蓄積している。その結果、神経細胞が死んでしまうことが分かりました」

その後、主要な神経変性疾患の原因遺伝子が次々と発見されてきた。「ハンチントン病で明らかになったことは、ほかの神経変性疾患にも共通していました。現在では、神経変性疾患は、異常なタンパク質が神経細胞に蓄積することによって神経細胞が死んでしまう病気だということが分かっています」

パーキンはパエル受容体を分解

パーキンソン病やALSのうち、遺伝性のもものは5%で、残りの95%は遺伝的要因がない「孤発性」である。「私たちの最終的な目標は、孤発性のパーキンソン病やALSの病因を解明し、治療法を開発することです。しかし孤発性は、今のところ原因解明の手掛かりがまったくありません。まずは、遺伝性の原因を明らかにする方が早道だと考えています」

遺伝性のパーキンソン病は、現在まで

に約10種類が知られている。研究チームでは常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソン病 (AR-JP) を中心に研究している。AR-JPの病因遺伝子は1998年、順天堂大学の水野美邦教授、慶應義塾大学の清水信義教授らによって発見され、「パーキン」と名付けられている。「パーキンソン病の患者さんは、パーキン遺伝子が欠損しているのです。パーキンの本来の働きが分かれば、病気の原因が明らかになります。私たちは、すぐにパーキンの機能解明に取り組みました」

そして2000年、高橋チームリーダーのグループをはじめ3つのグループが相前後して、パーキンがタンパク質を分解する酵素であることを明らかにした。「パーキンが欠損すると、あるタンパク質が分解されなくなる。すると、そのタンパク質が神経細胞に蓄積し、神経細胞死を引き起こす。パーキンソン病の発症メカニズムが見えてきました」

では、パーキンが分解にかかわっているタンパク質は何か。それを明らかにしたのも、高橋チームリーダーらであった。「私たちは、パーキンがパエル受容体の分解にかかわっていることを突き止めた。パエル受容体は神経細胞ではあまり

発現していませんが、ドーパミン神経細胞では例外的に多く発現している膜タンパク質です。また、作られる過程で不良品がたくさんできるという特徴もあります」

タンパク質が正常に機能するには、数珠つなぎになったアミノ酸が正しく折り畳まれなければならない。この折り畳み(フォールディング)が難しい。折り畳みに失敗したタンパク質は正常に機能しただけでなく、互にくっついて塊になりやすい。パエル受容体など膜タンパク質の“品質管理”を行っているのが、小胞体だ。出来上がったタンパク質は小胞体に入り、正しく折り畳まれているかどうかをチェックされ、不良品は分解される。

「パエル受容体の場合、50%以上は不良品で、パーキンによってすぐに分解されています。しかし、パーキンに異常があると、不良品のパエル受容体が分解されずに小胞体に蓄積します。すると細胞にストレスがかかり、死んでしまう(図1)。これがパーキンソン病の発症メカニズムではないかと考えています(図2)」。実際、AR-JPの患者さんの脳には、通常の数倍ものパエル受容体が蓄積していることも明らかになっている。

モデル動物から治療へ

高橋チームリーダーは最近、共同研究者である米国スタンフォード大学のBingwei Lu教授らとともに、ショウジョウバエの脳にパエル受容体を過剰に発現させるとパーキンソン病と似た症状を示すことを発見した。「このショウジョウバエがパーキンソン病のモデル動物になるだけでなく、過剰発現させたのが正常なパエル受容体の遺伝子である点に、多くの研究者が注目しています」と高橋チームリーダーは解説する。このショウジョウバエは、遺伝子に変異がなくても、折り畳みが難しいタンパク質の場合や分解システムに異常がある場合、神経変性疾患の原因になることをはっきり示しているのだ。

パーキン遺伝子が正常な人でも、加齢によってパエル受容体を分解する能力が下がってくる。その結果、パエル受容体が分解されずに蓄積し、パーキンソン病

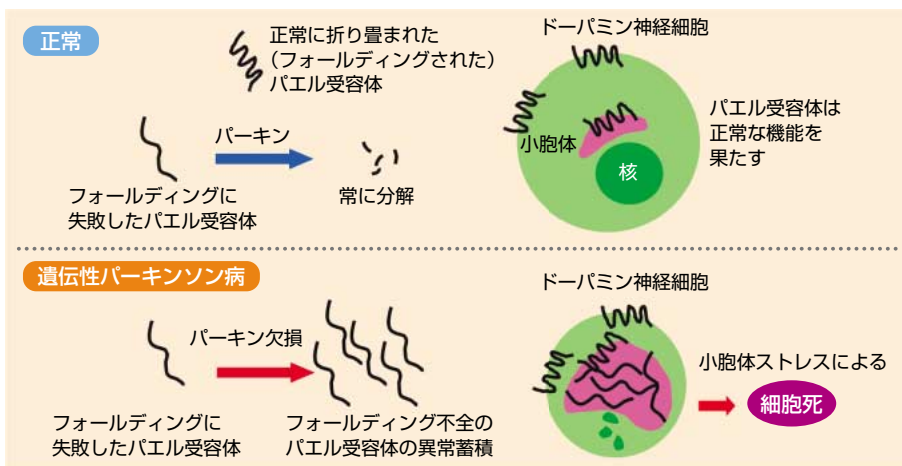
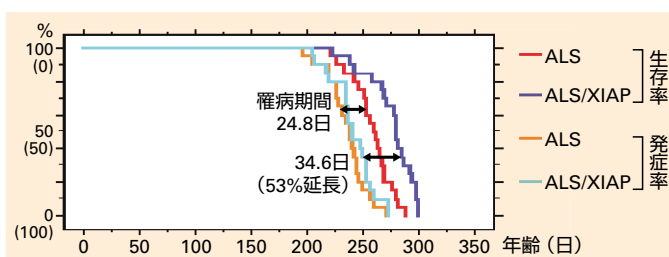


図2 パーキンソン病の発症メカニズム



カスパーゼ9の活性を抑制するXIAP遺伝子を発現させることにより、発症してから死亡するまでの罹患期間が24.8日から34.6日に53%も延長した。発症時期には変化がないことから、カスパーゼ9はALSの病態の進行にかかわっていることが分かる。

図3 カスパーゼ9抑制によるALSモデルマウスの発症率および生存率の変化

を発症することがあり得ると高橋チームリーダーは考えている。「遺伝性のパーキンソン病で明らかになった成果を、残りの95%を占める遺伝的な要因がない孤発性の解明に何とか結び付けたいですね」

そして、次のステップが治療だ。その実現に絶対必要なのが、パーキンソン病のモデルマウスだと高橋チームリーダーは言う。ショウジョウバエは、遺伝子導入が簡単に世代交代が早い、有用なモデル動物である。しかし、治療薬の開発を目指す場合には、ヒトと遺伝子が似ているマウスでなければできない実験も多い。「今、私たちを含め世界中で、遺伝性パーキンソン病のモデルマウス作りが熱心に進められています。まだマウスでは症状が出ていません。モデルマウスができれば、治療への大きなブレークスルーとなるでしょう」

カスパーゼ9を阻害し ALSの進行を遅らす

「現在、ALSの治療法はありません。しかも患者さんの苦しみは並大抵のものではない。私自身、神経内科医として何人もの患者さんを診ましたから、何とかしたいという思いが強いですね」

高橋チームリーダーが取り組むのは、家族性優性遺伝性ALSである。家族性ALSの原因遺伝子はスーパーオキシド・ジスムターゼ1 (SOD1) で、1993年に発見された。SOD1が作るタンパク質は、細胞に有害な活性酸素を解毒する酵素である。しかし、酵素の活性が低下して病気の原因となるのではない。変異を起こしたSOD1が作る酵素は塊を作りやすく、運動神経細胞に蓄積することが病気の原因だと考えられている。「原因不明の難病といわれていたALSについても、今ここまで分かってきました。幸いにも、変異SOD1を過剰発現させてALSと似た症状を起こすモデルマウスがすでに作られています。このマウスを使って、ALSの治療法の開発を目指して研究を進めています」

そして2003年、高橋チームリーダーらは、画期的な成果を挙げた。「カスパーゼ9という酵素の働きを阻害すると、病気の進行が緩やかになり、生存期間も延び

ることを発見しました(図3)。これは、カスパーゼ9を標的にしてALSの治療薬が開発できる可能性を示しています」

カスパーゼは、細胞の中の重要なタンパク質を切断してしまう酵素で、“細胞の自殺”であるアポトーシスにおいて非常に重要な役割を担っている。カスパーゼは14種類ある。今回、カスパーゼ9以外に発症時期を早める役割を持つカスパーゼがあることも明らかになった。

実は、高橋チームリーダーが研究生生活をスタートさせた米国の留学先は、アポトーシスの研究室であった。「私は、神経変性疾患の原因にアポトーシスが関係しているのではないかと考えていたのです」と当時を振り返る。高橋チームリーダーは、その研究室でアポトーシスを阻害するタンパク質IAPの研究を行い、IAPがカスパーゼの働きを阻害することを発見した。

「IAPを使ってアポトーシスを制御することで、神経変性疾患の治療ができないかと、ずっと考えてきました。IAPはまさに、カスパーゼ9の働きを阻害します。今回の発見は、IAPで神経変性疾患の治療ができる可能性を示したことにもなります」

グルタミン酸受容体阻害剤への期待

研究チームではごく最近、治療に結びつく成果をもう一つ挙げている。

「家族性ALSについては、もともと一つの大きな謎があったのです」と高橋チームリーダーは言う。SOD1遺伝子はすべての神経細胞に発現しているため、遺伝子に異常があると、すべての神経細胞で変異SOD1が増加する。しかし、変異SOD1の塊ができて死ぬのは運動神経細胞だけなのだ。「運動神経細胞だけに、変異SOD1を塊にする何かの要因があるのでしょうか。運動神経細胞にあって、ほかにはないもの。私たちが目を付けたのが、グルタミン酸の受容体です」

普通の神経細胞のグルタミン酸受容体は、細胞にとって毒になるカルシウムイオン(Ca²⁺)を通さないが、運動神経細胞のグルタミン酸受容体はCa²⁺を通す(図4)。変異SOD1が運動神経細胞だけで塊を作った細胞死を起こすのは、グルタミン酸受容

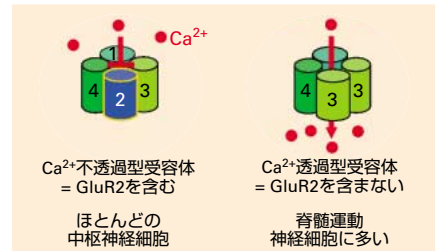


図4 2種類のAMPA型グルタミン酸受容体
AMPA型グルタミン酸受容体は、GluR1-4という4種類のサブユニットから構成される。

体の性質の違いによるのではないかと、高橋チームリーダーは考えたのだ。

「遺伝子操作によって、運動神経細胞のグルタミン酸受容体を、Ca²⁺を通しにくい性質に変えました。すると予想通り、変異SOD1が塊を作りにくくなったのです。これは、ALSの治療薬に結びつく大きな成果です」

グルタミン酸受容体の代謝阻害剤は、すでにいくつか臨床で使われている。ALSの治療薬が実現する可能性も高いと、高橋チームリーダーは期待している。

神経変性疾患研究の転機

高橋チームリーダーは、「現在、神経変性疾患の研究は転機にきています」と指摘する。「今までは、起きていることの原因を解明することに一生懸命だった。これからは、治療をしなければならない。病因の研究は、きしんたんがい虚心坦懐に見ていくことが大事です。一方、治療は一種のエンジニアリングですから、まったく違った発想、そして大胆さが必要になってくる。これからは頭を切り替えて、治療の実現に向かっていかなければなりません」

そして、高橋チームリーダーは自信に満ちた表情でこう結んだ。「神経変性疾患の研究は、この20年で大きく進歩しました。その進歩を考えれば、今は具体的な治療法を提示できませんが、おそらく20年後には有効な治療法ができていくことでしょう。もちろん、知識や技術の革命が必要です。その革命を起こしていくのが私たちです」

監修 脳科学総合研究センター
運動系神経変性研究チーム
チームリーダー 高橋良輔