

ハンチントン病の新しい 遺伝子治療に、モデルマウスで成功

アルツハイマー病、パーキンソン病にも応用可能

2010年3月1日プレスリリース

——ポリグルタミン病とはどのような疾患ですか。

貫名： DNAの遺伝子部分の塩基の並び方（塩基配列）は、アミノ酸のつながり方を指定する暗号となっています。塩基には、アデニン（A）・チミン（T）・グアニン（G）・シトシン（C）の4種類があり、三つ一組で一つのアミノ酸を指定します。このアミノ酸が連なってタンパク質がつくられます。

アミノ酸の一種グルタミンは、CAGという配列で指定されています。通常、遺伝子部分のCAGの繰り返しは20回程度ですが、ポリグルタミン病の場合、40回以上も繰り返します。その結果、通常よりも長いポリグルタミン鎖（伸長ポリグルタミン）を含む異常タンパク質がつくれ、それが神経細胞の核に蓄積し、細胞死や機能障害を引き起こします。このように発症する疾患をポリグルタミン病といい、ハンチントン病はその代表的な疾患です。治療には異常タンパク質の分解や産生抑制が有効と考えられていますが、まだ治療法は確立されていません。

——今回開発した治療法の戦略は。

貫名： 体内には不要なタンパク質を除去するシステムが備わっています。ある種のタンパク質は「シャペロンHsc70」という別のタンパク質と結合する性質を持っており、このシャペロンHsc70の働きにより、不要なタンパク質は細胞内小器官「ライソゾーム」に直接運ばれます。そして不要タンパク質は、ライソゾーム内のタンパク質分解酵素によって分解されるのです。この分解機構を「シャペロン介在性オートファジー」といいます。この仕組みを、本来シャペロンHsc70と結合する性質を持っていない伸長ポリグルタミンを含むタンパク質の分解に利用しました。

——どのように利用したのですか。

貫名： 国立精神・神経センターの永井義隆室長らが開発した伸長ポリグルタミンに特異的に結合する「QBP1ペプチド」と、シャペロンHsc70と結合する「ペプチド（HSC70bm）」をつないだ融合ペプチド「HQ」をつくりました。このHQを細胞内で発現させれば、HQ、伸長ポリグルタミン、シャペロン

ハンチントン病は、神経変性疾患の一つで、認知症や不随意運動などを伴う遺伝性の疾患。日本では特定疾患に指定されている難病で、厚生労働省の発表によると国内で100万人に6人程度の罹患者がいる（2006年末時点）。その原因は、通常よりも長いポリグルタミン鎖（伸長ポリグルタミン）を含む異常タンパク質が、神経細胞の核に蓄積するためであることが分かっている。球脊髄性筋萎縮症、遺伝性脊髄小脳失調症なども同じ原因で発症する疾患で、まとめてポリグルタミン病と呼ばれている。今回、理研脳科学総合研究センター 構造神経病理研究チームを中心とする研究グループは、ハンチントン病のモデルマウスを使って、伸長ポリグルタミンを分解する新しい遺伝子治療法の開発に成功した。この成果について貫名信行チームリーダーに聞いた。

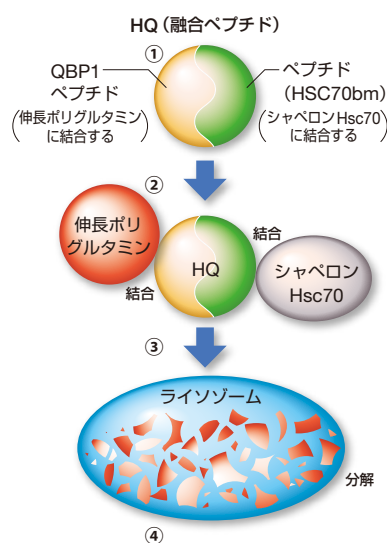


図 HQによる伸長ポリグルタミンの分解

①伸長ポリグルタミンに特異的に結合する「QBP1ペプチド」と、シャペロンHsc70と結合する「ペプチド（HSC70bm）」をつないだ「HQ」を細胞内で発現させる。
②伸長ポリグルタミンとシャペロンHsc70がHQに結合し、複合体が形成される。
③シャペロンHsc70の働きにより、複合体がライソゾームに運ばれる。
④ライソゾーム内のタンパク質分解酵素により伸長ポリグルタミンが分解される。

Hsc70の三つが複合体を形成してライソゾームに運ばれ、伸長ポリグルタミンが分解されるのではないかと考えました（図）。

——結果はどうだったのでしょうか。

貫名： 培養細胞で実験したところ、予想通りHQの発現によって伸長ポリグルタミンはライソゾーム内で分解されました。次にハンチントン病の疾患モデルマウスを使って実験しました。ハンチントン病の障害を最も引き起こしやすい部位である線条体にHQを発現させたところ、伸長ポリグルタミンを含む異常タンパク質の量が減少し、運動機能が改善され、寿命も延びました。

——今後の展開は。

貫名： 今回開発した方法は、原理的にアルツハイマー病やパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）など、異常タンパク質の細胞内蓄積が原因とされる神経変性疾患にも応用可能です。それらの遺伝子治療や治療薬の開発にもつながると思います。

R

※『Nature Biotechnology』（2010年3月号）掲載