

共通の遺伝子変異により発症する。このCAGリピート配列は健常人にも存在する配列(正常約4~35リピート)であるが、PolyQ病患者では約35~40リピートから100リピート以上に異常伸長しており、その閾値は各疾患でおおむね共通している。また、CAGリピート数と疾患の発症年齢・重症度とが強く相関することが知られている。さらに、これらの原因蛋白質はPolyQ鎖以外には相同性を認めず、多くが優性遺伝性で1つの対立遺伝子の変異のみで発症することから、PolyQ病は異常伸長PolyQ鎖自身が原因蛋白質の生理的機能とは無関係に神経毒性を獲得(gain of toxic function)することにより発症すると考えられている。その発症メカニズムとしては、異常伸長したPolyQ鎖を持つ変異蛋白質がミスフォールディング・凝集を生じて封入体として神経細胞内に蓄積し、その結果、細胞レベル・個体レベルでさまざまな機能異常を引き起こし、最終的に神経変性を引き起こすと考えられている²⁾³⁾。

PolyQ病は上述のように遺伝子異常により定義されており、この点で、歴史的に臨床症状から疾患概念が確立されてきたパーキンソン病や病理学的に定義されてきたアルツハイマー病とは疾患概念の階層性が異なり、より厳密な疾患概念であると言える。PolyQ病のひとつであるハンチントン病は、ヒト遺伝性疾患の中でも人類史上初めてポジショナルクローニングにより原因遺伝子座の決定に成功した疾患であり、その後の爆発的に進展した分子遺

伝学的研究の幕開けとして、このことは特筆に値する。その後の神経変性疾患の研究においても、環境要因の寄与が少なく、ほぼ遺伝的要因のみに発症が規定されているというPolyQ病の特徴は、遺伝子異常を基盤とした分子生物学的な病態研究の進展において他疾患をリードしている。さらに、PolyQ鎖長が神経毒性と強く相関することから、晩発性神経変性疾患のモデル化において、より早期に明瞭な表現型を発症する遺伝学的実験モデルの作製に適しており、これらの特徴から異常蛋白質ミスフォールディング・凝集による共通の神経変性メカニズムの解明に大きく貢献している。実際に、ハンチントン病の変異遺伝子を導入した重度の表現型を呈するトランスジェニックマウスがいち早く樹立され、これまで患者脳では見つかっていなかった封入体が発見され⁴⁾、その後、患者脳の病理学的解析でも確認された⁵⁾。このように分子遺伝学の進展により、従来の症候学→病理病態学→病因解明という疾患研究の流れが、遺伝学→分子病態学→病理病態学という新しい流れへと大きな変遷を遂げた。

ポリグルタミン病における神経細胞死

神経変性とは、神経細胞(群)の細胞死、脱落を指す。それでは、PolyQ病における神経細胞死はどのような細胞死であろうか? 細胞死は、形態学的特徴から、能動的なプログラム細胞死であるアポトーシスと、外的要因による

受動的な細胞死であるネクローシスに従来分類されてきた。神経変性疾患における細胞死は、明らかに外的要因によるネクローシスとは異なるため、これまでアポトーシスの関与が疑われてきた。実際に培養細胞モデルを用いた研究から、数時間~数日間で生じる細胞死においては、確かにアポトーシス実行因子であるカスパーゼの活性化などが報告されてきた。しかしながら、マウスなどの*in vivo*モデルや患者脳のように、長期間かかって緩徐進行性に生じる神経細胞死においては、典型的なアポトーシス像は認められないことが明らかになった。このように、神経変性疾患における神経細胞死のメカニズムは、まだ十分には解明されていない。

一方、プログラム細胞死にはアポトーシスではなく、むしろネクローシス様の形態を呈するものが知られているが、その詳細は明らかではない。Clarkeが提唱した2型細胞死は、細胞質中に多数のオートファゴソーム様空胞、リソソームの出現を特徴としており⁶⁾、これは現在ではいわゆるオートファジー性細胞死(*autophagic cell death*)に相当すると考えられる。ハンチントン病などPolyQ病患者やモデルマウスにおける神経細胞死は、形態的にはアポトーシスの特徴を欠き、エンドソーム、リソソームの蓄積を認めることから、むしろオートファジー性細胞死の関与が示唆されている⁷⁾⁸⁾。アルツハイマー病患者脳でも、多数のリソソーム・オートファゴソーム様空胞を伴う顆粒空胞変性が認められ、パ

ーキンソン病においても病理学的にはアポトーシスに加えてオートファジー性変性が認められる。以上のことから、PolyQ病を含む神経変性疾患においては、カスパーゼ依存的なアポトーシスの関与は少なく、むしろオートファジー性細胞死により緩徐進行性の神経変性・細胞死が引き起こされると考えられている⁹⁾。

ポリグルタミン病における 神経機能障害

神経変性疾患における神経症状は、これまでは神経細胞群の変性・脱落の結果、その欠落症状として出現すると考えられていた。しかしながら、PolyQ病患者由来の変異遺伝子を導入したさまざまな遺伝子改変モデルマウスが樹立され、発症前からの経時的な病態解析が可能となった結果、ハンチントン病モデルマウスにおいて神経症状が発症する時点では、著明な神経細胞死は認められないことが明らかになった⁴⁾。さらに驚くべきことに、遺伝子発現誘導システムによるハンチントン病モデルコンディショナルマウスを用いて、発症後からでも異常伸長PolyQ蛋白質の発現を遮断すると神経症状が改善することが示され、PolyQ病の神経症状は神経細胞死よりもむしろ可逆性の神経機能障害に起因すると考えられるようになった¹⁰⁾ (図1)。このことから、従来は発症時には神経細胞死が進行・完成しており難治性と考えられていた神経変性疾患に対し、この神経機能障害を標的とし

た治療により発症後からでも病態進行を阻止し、症状を改善できる可能性が示唆され、これらの難病の克服へ向けて大きな希望がもたらされた。また、これまで患者死後脳を用いた病理学的解析から「神経変性疾患は神経細胞の脱落・変性に起因する」と定義されていた疾患概念が、部分的にでも覆る可能性が示唆された。このこともまた、分子遺伝学を基盤にした新たな疾患研究の潮流がもたらした賜物であると言える。

それでは、PolyQ病における神経機能障害の実体とはどのようなものであろうか？ これまでにPolyQ病における神経機能障害として、転写調節障害、ユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー・リソソーム系など蛋白質分解システムの障害、細胞内輸送・軸索輸送障害、ミトコンドリア障害、小胞体ストレスなど、さまざまな機能障

害が明らかにされている³⁾。しかし、これらはすべて細胞内レベルでの機能障害であり、これらが個体レベルでの神経症状にどのようにつながるのかは未解明である。

遺伝子改変技術の発達により、脳部位特異的に異常伸長PolyQ蛋白質を発現する、あるいは脳部位特異的に発現を遮断したハンチントン病モデルコンディショナルマウスが作製された。これらの解析の結果、神経症状は線条体や大脳皮質など個々の神経細胞内での機能障害にのみ起因するのではなく、両者のネットワーク障害の寄与が重要であることが明らかにされた¹¹⁾¹²⁾。また、グリア特異的に異常伸長PolyQ蛋白質を発現するSCA7モデルマウスを用いて、神経細胞間だけでなく神経-グリア間のネットワーク障害も神経機能障害に関わることが明らかになった¹³⁾。さらに、球脊髄性筋萎縮症や

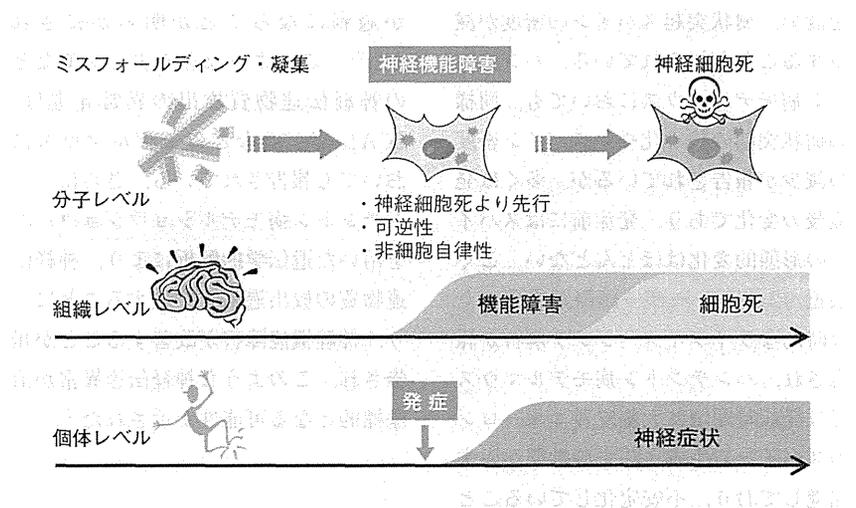


図1 ポリグルタミン病の神経症状は可逆性神経機能障害に起因する

ALS モデルコンディショナルマウスを用いて、筋肉や免疫系細胞など末梢の非神経細胞も病態に深く関わる事が示された¹⁴⁾¹⁵⁾。以上のことから、神経変性疾患における神経機能障害は、単に特定の神経細胞に限局した細胞自律的 (cell-autonomous) な障害だけでなく、神経細胞間やグリア、あるいは末梢組織なども含めた非細胞自律的 (non-cell-autonomous) なネットワークの機能障害に起因すると考えられるようになった¹⁶⁾。

ポリグルタミン病におけるシナプス障害

PolyQ 病における細胞間ネットワークの障害による非細胞自律的な神経機能障害の原因としては、シナプスを介する神経伝達の障害が想定されている¹⁷⁾¹⁸⁾。実際に、ハンチントン病患者の剖検脳の病理学的解析から、線条体ニューロン樹状突起の局所的腫脹などを認め、樹状突起スパインの密度が減少することが知られている。ハンチントン病モデルマウスにおいても、同様の樹状突起の狭小化や、スパイン密度の減少が報告されているが、多くは発症後の変化であり、発症前にはスパインの形態的变化はほとんどない。ごく最近、2光子レーザー顕微鏡を用いた経時的なライブイメージング解析が報告され、ハンチントン病モデルマウスでは発症時期頃に大脳皮質ニューロンのスパインの生成・消失の動態が異常亢進しており、不安定化していることが明らかにされた¹⁹⁾。通常、シナプス

の成熟にしたがってスパイン動態は安定化することが知られているが、筆者らも SCA1 ノックインマウスにおいて同様の結果を得ており、神経変性疾患における神経機能障害の根底には、シナプス成熟障害が存在することが示唆されている (未発表)。

一方、神経伝達の機能的異常としては、ハンチントン病モデルマウス脳でのマイクロダイアリシス解析により、発症前からグルタミン酸放出が亢進し、グリアによるグルタミン酸取り込み能が低下することが明らかにされている²⁰⁾。その分子基盤として、プレシナプスでの代謝型グルタミン酸受容体 mGluR2 の減少、グリアにおけるグルタミン酸トランスポーター GLT1 の低下が報告されている。また、ポストシナプスにおいては、変異型 huntingtin によりポストシナプスの足場蛋白質である PSD95 と NMDA 受容体 NR2B の結合が促進され、シナプス外における NMDA 受容体シグナルが過剰になることが明らかにされた²¹⁾²²⁾。このようなグルタミン酸などの神経伝達物質放出の異常亢進は、SCA1, SCA3 などのモデルマウスにおいても報告されている。さらに、ハンチントン病モデルショウジョウバエを用いた遺伝学的解析により、神経伝達物質の放出過剰を抑制することにより、神経機能障害が改善することが報告され、このような神経伝達異常が治療標的となる可能性が示された²³⁾。

おわりに

上述のように、神経変性疾患研究は、分子遺伝学的研究手法の発展を機に爆発的に進み、分子生物学を基盤にした新たな疾患研究の潮流がもたらされた。本稿ではその中でも PolyQ 病に着目し、異常蛋白質のミスフォールディング・凝集が引き起こす神経変性メカニズムの研究から明らかにされた最新の知見について概説した。その中で特筆すべきことは、従来の病理学的解析から神経細胞の変性・脱落による欠落症状として理解されていた神経症状は、神経細胞死に至る前の可逆性の神経機能障害に起因する可能性が示されたことである。このことは、発症後からでも病態進行を阻止し、神経症状を改善できる治療法開発へ向けて、大きな福音をもたらした。このような病態研究を通じて、難治性と考えられていた神経変性疾患を克服できる日が来ることを願ってやまない。

●文献

- 1) Carrell RW, Lomas DA : Lancet 350 : 134-138, 1997
- 2) Nagai Y, Popiel HA : Curr Pharm Des 14 : 3267-3279, 2008
- 3) Bauer PO, Nukina N : J Neurochem 110 : 1737-1765, 2009
- 4) Davies SW, Turmaine M, Cozens BA et al : Cell 90 : 537-548, 1997
- 5) DiFiglia M, Sapp E, Chase KO et al : Science 277 : 1990-1993, 1997
- 6) Clarke PG : Anat Embryol (Berl) 181 : 195-213, 1990
- 7) Kegel KB, Kim M, Sapp E et al : J Neurosci 20 : 7268-7278, 2000

- 8) Yamada M, Tsuji S, Takahashi H : Ann Neurol 52 : 498-503, 2002
- 9) Rubinsztein DC, DiFiglia M, Heintz N et al : Autophagy 1 : 11-22, 2005
- 10) Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R : Cell 101 : 57-66, 2000
- 11) Gu X, Li C, Wei W et al : Neuron 46 : 433-444, 2005
- 12) Wang N, Gray M, Lu XH et al : Nat Med 20 : 536-541, 2014
- 13) Custer SK, Garden GA, Gill N et al : Nat Neurosci 9 : 1302-1311, 2006
- 14) Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS et al : Science 312 : 1389-1392, 2006
- 15) Cortes CJ, Ling SC, Guo LT et al : Neuron 82 : 295-307, 2014
- 16) Sambataro F, Pennuto M : Prog Neurobiol 97 : 152-172, 2012
- 17) Milnerwood AJ, Raymond LA : Trends Neurosci 33 : 513-523, 2010
- 18) Nithianantharajah J, Hannan AJ : Neuroscience 251 : 66-74, 2013
- 19) Murmu RP, Li W, Holtmaat A, Li JY : J Neurosci 33 : 12997-13009, 2013
- 20) Nicniocaill B, Haraldsson B, Hansson O et al : Eur J Neurosci 13 : 206-210, 2001
- 21) Milnerwood AJ, Gladding CM, Pouladi MA et al : Neuron 65 : 178-190, 2010
- 22) Okamoto S, Pouladi MA, Talantova M et al : Nat Med 15 : 1407-1413, 2009
- 23) Romero E, Cha GH, Verstreken P et al : Neuron 57 : 27-40, 2008

