

＜シンポジウム 2＞神経変性疾患研究の焦点—新たな病的因子の登場と臨床への展望—

## 基調講演：神経変性疾患研究の課題

高橋 良輔

(臨床神経, 48 : 903—905, 2008)

Key words : コンフォメーション病, ミスフォールドタンパク質, オリゴマー, 小胞体ストレス, 非細胞自律性

### 1. 神経変性疾患とは何か

神経変性疾患とはどのような疾患だろうか。「徐々に発症し、緩徐だが常に進行する神経症状を呈し、その症状も多くは対称的に、ある種の系統がおかされ(systemic disease)、家族性のことが多い(heredo-degenerative disease)ものであり、一方病理学的には、とくに神経細胞を中心とするさまざまな種類の退行性的変化があり、血管障害、感染、中毒のような明らかな原因がつかめない一群の神経疾患(金澤一郎, 2004年)<sup>1)</sup>と教科書には書かれている。代表的な神経変性疾患には海馬などのニューロンが侵され、認知症の原因となるアルツハイマー病、黒質ドーパミン神経の選択的変性により運動障害をひきおこすパーキンソン病、脊髄運動ニューロンの選択的変性で全身の麻痺がおこる ALSなどが挙げられる。これらの疾患の病因はいずれも長い間、謎に包まれてきた。

### 2. 神経変性疾患病因解明への道のり

神経変性疾患は教科書の定義からは、病理学的にも明らかな原因がつかめないとされているが、じつは病理学的所見の中に病因への確かな手がかりが存在していた。それは異常なタンパク質の凝集形成である<sup>2)</sup>。多くの神経変性疾患の細胞病理学上の特徴は封入体と呼ばれる異常なタンパク質の凝集体がニューロンやグリア細胞内に形成されることである。

封入体の病的意義を解明するのに大きく貢献したのが分子遺伝学の進歩である。アルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD)は多くは孤発性であるが、ほぼ同じ臨床症状と病理所見を呈するまれな遺伝性のタイプが存在し、その研究から、ADにはアミロイドβタンパク質が、PDにはα-synucleinが遺伝性、孤発性に共通する病因分子であることが明らかになった。このように分子遺伝学の研究によって遺伝性変性疾患の解明が進むとともに、病理学、生化学の研究によって、遺伝性疾患の原因遺伝子が孤発性疾患にも深くかかわっていることが示された。

ごく最近の研究により、α-synuclein, tau, TDP-43は複数の重要な神経変性疾患の原因になっていることがわかり、それぞれのタンパク質が蓄積して発症する疾患はsynucleino-

pathy, tauopathy, TDP-43 proteinopathy と呼ばれている。この3種類のタンパク質は病理学的検討から、封入体形成に際してはリン酸化型が主体をなすという点で共通性がある。この事実から考えると、synucleinopathy, tauopathy, TDP-43 proteinopathyには共通の分子発症機構があるのかもしれない。

### 3. コンフォメーション病

神経変性疾患で蓄積するタンパク質は構造異常をおこしている。異常な構造のタンパク質が原因となる一群の疾患はコンフォメーション(立体構造)病と名づけられた<sup>3)</sup>。異常なタンパク質は不溶性となり、塊をつくり、沈殿する。これは封入体形成タンパク質の性質そのものであり、神経変性疾患は代表的なコンフォメーション病といえる(Fig. 1)。

タンパク質が正しい立体構造をとる過程は折りたたみ(フォールディング)と呼ばれる。細胞の中ではフォールディングを助ける分子、分子シャペロンが適切なフォールディングを促進すると考えられている(ON経路)(Fig. 2)。ところが分子シャペロンがフォールディングに失敗すると(ミスフォールド化)、OFF経路に入る。OFF経路に入ったミスフォールドタンパク質は通常ユビキチンプロテアソームタンパク質分解系(UPS)によって分解される。ところが、分解をまぬかれたミスフォールドタンパク質は凝集を形成する。この凝集はアミロイドと呼ばれるが、凝集はランダムではなく、規則的にミスフォールドタンパク質が集合してアミロイド線維を形成する<sup>4)</sup>。Aβペプチドやプリオン蛋白で典型的にみられるように、ミスフォールドタンパク質がβシート構造をとることがアミロイド線維形成の鍵と考えられる。in vitroの系では、ミスフォールドタンパク質がアミロイド線維を形成する過程を再現することに成功し、その解析から、異常構造モノマー、オリゴマー、プロトフィブリルといった中間体を経て、線維が形成されることが明らかになり、これらの中間体が毒性の主体となっていることが強く示唆された<sup>2)</sup>。最近ではオリゴマーの毒性に注目が集まり、オリゴマーのシナプス毒性に関して、Aβペプチドをもちいた実験を主として多くの証拠がえられつつある。

一方、タンパク質の凝集はタンパク質の物理化学的性質だ

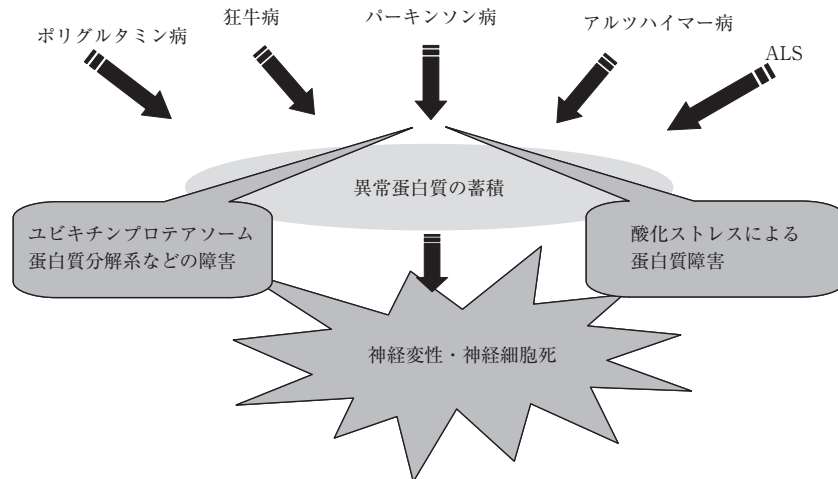


Fig. 1 神経変性疾患はコンフォメーション病である.

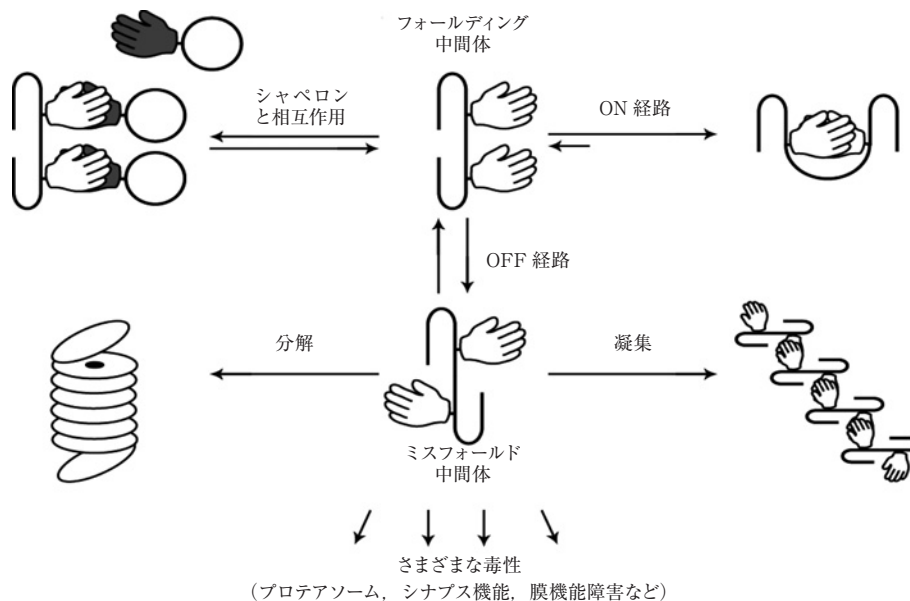


Fig. 2 タンパク質のフォールディングと凝集形成：タンパク質のフォールディングの効率率はON 経路に乗ってNativeな構造をとる割合によって決まる。正しくフォールディングされなかったタンパク質はOFF経路をたどってミスフォールド中間体となり、ユビキチンプロテアソーム系によって分解される。しかし分解を逃れると、non-nativeなオリゴマー、線維形成につながる凝集形成をおこなう。

けによってひきおこされるだけでなく、ミスフォールドタンパク質の毒性から自らを守るために細胞が自ら凝集体を形成する仕組みがあることが明らかになり、アグレスーム (aggre-some) と名づけられた<sup>4)</sup>。

ミスフォールドタンパク質はその物理化学的特性のみならず、生体防御反応をひきおこすことによって毒性を発揮する。その代表となるのが、小胞体ストレス応答である。小胞体は分泌系タンパク質のフォールディングを助け、品質管理をおこなう細胞内小器官であるが、その機能が破綻し、過剰にミスフォールドタンパク質が蓄積した状態が小胞体ストレスである。生体はミスフォールドタンパク質を取り除くために小胞

Table 1 Take Home Message

- ・神経変性疾患は異常構造のミスフォールド蛋白質の蓄積によるコンフォメーション病である。
- ・ミスフォールド蛋白質はアミロイド線維を形成する。
- ・ミスフォールド蛋白質の毒性は蛋白質そのもの and/or それに対する生体反応によるらしい。
- ・非細胞自律性 (non-cell-autonomous) 細胞死の存在が示された。
- ・治療法開発はミスフォールド蛋白質を減少させることを目標にすすめられている。

体シャペロンの転写亢進をはじめとしてさまざまな手段を講じるが、ミスフォールドタンパク質の排除に失敗したばあい

には、アポトーシスで死んでしまう。このようなメカニズムが家族性パーキンソン病や白質ジストロフィーで提唱されている<sup>5)</sup>。

#### 4. 神経変性の新たなパラダイムと今後の課題

神経変性疾患の動物モデルの成功とともに、新たに細胞間相互作用、あるいはシステムの立場から神経変性をとらえる考え方が登場した。上記のミスフォールドタンパク質の毒性のメカニズムはいずれも神経細胞内に異常蛋白質が蓄積することによって、細胞の内側から細胞死をひきおこすとの前提に立ったものであった。ところが、家族性 ALS のモデルのよいモデルとなる、運動ニューロンが選択的に変性する変異 SOD1 トランスジェニックマウスの研究によって、同じく変異タンパク質を発現する周囲のアストログリアやミクログリアによって、神経細胞死が誘発される、非細胞自律性 (non-cell autonomous) 細胞死が運動ニューロンの変性に重要な役割を担っていることが明らかになった<sup>6)</sup>。これにはアストロサイトの分泌する液性因子や炎症がかかわっている可能性がある。

また同じく変異 SOD1 が分泌されて、細胞外から毒性を発揮するとの報告も出されており、細胞死への細胞外からの因子の関与の注目が高まっている<sup>7)</sup>。

今後の課題としては、さまざまな機構を毒性をひきおこすミスフォールドタンパク質を除去する治療法の確立が急務で

あり、RNAi やワクチンをもちいた治療法の可能性が模索されている<sup>8)</sup> (Table 1)。

#### 文 献

- 1) 金澤一郎：変性疾患。神経内科学第 2 版，豊倉康夫 編，朝倉書店，2004，pp 458—547
- 2) Ross CA, Poirier MA: Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004; 10 Suppl: S10—17
- 3) Carrell RW, Lomas DA: Conformational disease. *Lancet* 1997; 350: 134—138
- 4) Kopito RR: Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 524—530
- 5) Imai Y, Soda M, Inoue H, et al: An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 2001; 105: 891—902
- 6) Boillée S, Yamanaka K, Lobsiger CS, et al: Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 2006; 312: 1389—1392
- 7) Urushitani M, Sik A, Sakurai T, et al: Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2006; 9: 108—118
- 8) Saito Y, et al: Transgenic siRNA halts ALS in a mouse model. *J Biol Chem* 2005; 280: 42826—42830

#### Abstract

##### Recent progress and future direction of neurodegenerative disease research

Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Although the pathogenetic mechanisms underlying neurodegenerative diseases have been long elusive, recent progress in molecular neurogenetics and neurobiology has suggested that accumulation of misfolded protein leads to dysfunction and degeneration of neurons. Misfolded proteins have propensities to form fibrils termed amyloid fibrils. In the process of amyloid fibrils, intermediate forms such as oligomers and protofibrils are produced and thought to have cytotoxic effects to neurons. Neurotoxicity mediated by misfolded proteins are also caused by stress response such as unfolded protein response. Moreover, recent findings indicate that non-neuronal cells surrounding neurons or extracellular misfolded proteins promote neurodegeneration. To eliminate toxic proteins would constitute promising future therapy for neurodegenerative disorders.

(*Clin Neurol*, 48: 903—905, 2008)

**Key words:** Conformational disease, misfolded protein, oligomer, endoplasmic reticulum (ER) stress, non-cell autonomous