

＜シンポジウム 14—3＞神経変性をどう考えるか？病態理解にいたる最近の進歩

TGF- β シグナルからみた神経変性機序

勝野 雅央¹⁾ 坂野 晴彦¹⁾²⁾ 鈴木 啓介¹⁾
足立 弘明¹⁾ 田中 章景¹⁾ 祖父江 元¹⁾

要旨：Transforming growth factor- β (TGF- β) は細胞の増殖・分化・移動などを制御する多機能サイトカインであり、ニューロンに対しても trophic factor として機能し、その生存や機能を支持することが示されている。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子における CAG くりかえし配列の異常延長を原因とする下位運動ニューロン疾患であるが、SBMA のモデルマウスおよび患者組織では変異 AR により II 型 TGF- β 受容体の発現が低下し、シグナルを伝達する転写因子である Smad2 のリン酸化・核内移行が抑制されることが報告されている。また、筋萎縮性側索硬化症では TGF- β シグナルの調整因子である ZNF512B の遺伝子プロモーター領域の塩基多型が疾患感受性に関与していると報告されている。TGF- β シグナルの異常はそのほか脊髄性筋萎縮症や遺伝性痙性対麻痺でも報告されており、運動ニューロン変性のメカニズムとして重要であると考えられる。

(臨床神経 2011;51:982-985)

Key words：球脊髄性筋萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症, 運動ニューロン, TGF- β , 転写障害

はじめに

Transforming growth factor- β (TGF- β) は細胞の増殖や分化などを制御する多機能サイトカインであり、そのシグナルはがん・線維化などの疾患と密接に関連している。TGF- β はニューロンに対しても trophic factor として機能し、その生存や機能を支持することが示されている。さらに近年、TGF- β シグナルの異常が運動ニューロン疾患をはじめとする様々な神経変性疾患でみだされている。本稿では、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を中心として、運動ニューロン疾患における TGF- β シグナルの異常を概説する。

1. TGF- β シグナルの生理的機能と疾患

TGF- β ファミリーは TGF- β /Activin/Nodal サブファミリーおよび bone morphogenetic protein (BMP)/growth and differentiation factor (GDF)/Muellerian inhibiting substance (MIS) サブファミリーからなる多機能サイトカインであり、細胞の増殖・分化・移動・アポトーシスを制御することが知られている。細胞膜の TGF- β 受容体は Type 1 (T β RI) および Type 2 (T β RII) からなるヘテロダイマーであり、TGF- β が受容体に結合することで T β RI のキナーゼ活性が誘導され、転写因子である Smad2/3 がリン酸化されて核内に移行することでシグナルが伝達され、p21 や p15 をはじめとする様々な分子の発現が誘導される (Fig. 1)。こうした TGF- β シグナルは、細胞の様々な機能を調整しており、その

破綻が癌の発生・転移、変形性関節症、全身および局所の線維化、肺高血圧症、アレルギーなど多彩な疾患の原因となることが知られている。なかでも遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer : HNPCC) や Marfan 症候群 2 型では、いずれも T β RII が直接病態に寄与すると考えられている¹⁾²⁾ (Fig. 2)。

ニューロンに対しては TGF- β は栄養因子として作用し、生存や機能を制御していることが知られている。中枢神経系で主として発現している TGF- β は β 1, β 2, β 3 であり、これらの分子が軸索ガイダンスやシナプス機能を制御することが示されている³⁾。さらに、TGF- β 1 のノックアウトマウスでは中枢神経系でグリオーシスやシナプス密度の低下をとともなう高度なニューロン脱落が観察されており、TGF- β シグナルがニューロンの生存に必要であることが示されている⁴⁾。

2. 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) における TGF- β シグナルの異常

SBMA はアンドロゲン受容体遺伝子における CAG くりかえし配列の異常延長を原因とする成人発症の下位運動ニューロン疾患であり、他のポリグルタミン病と同様、異常伸長したポリグルタミン鎖を有する変異蛋白質が神経細胞内に蓄積し、転写障害などの分子異常をひきおこすことが病態の根幹と考えられている。SBMA モデルマウスの運動ニューロンでは核内へのリン酸化 smad2 の移行および T β RII の発現が発症前から低下しており、その傾向はとくに変異 AR の核内集積をみとめる細胞において顕著にみられた⁵⁾。また、SBMA 患者脊髄の運動ニューロンでも対照にくらべ T β RII の発現

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

²⁾名古屋大学高等研究院

(受付日：2011年5月19日)

が低下し、核内へのリン酸化 Smad2 の移行が低下していることが明らかとなった。AR の N 末断片をヒト培養神経細胞に強制発現させたところ、ポリグルタミンが延長した AR により TβRII の転写が抑制され、核内へのリン酸化 Smad2 の移行が低下した。一方、変異 AR の強制発現による細胞死は TβRII の強制発現により抑制されることから、SBMA では

TGF-β シグナルの伝達障害がニューロン変性の分子病態に強く寄与していると考えられた。

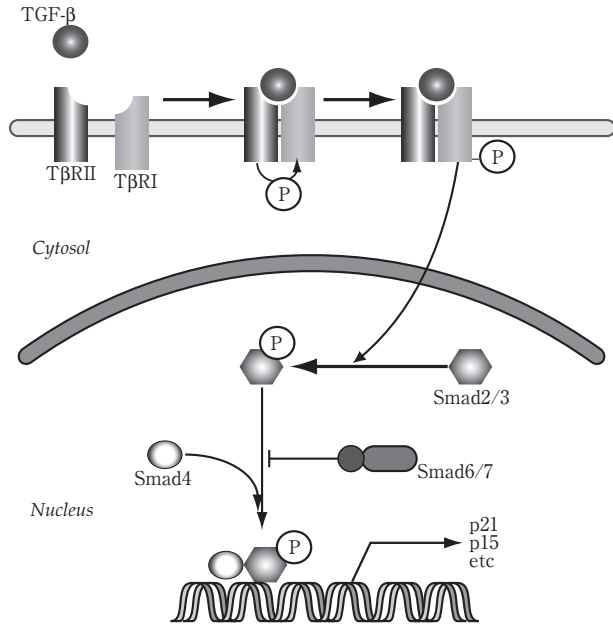


Fig. 1 Schematic diagram of TGF-β-Smad signaling. TGF-β binds to type I (TβRI) and type II (TβRII) receptors. Ligand binding induces the formation of heteromeric complexes in which TβRII phosphorylates TβRI. Phosphorylated TβRI then activates the receptor-regulated Smad proteins (Smad2 and 3). Phosphorylated Smad2/3 (pSmad2/3) translocate into the nucleus, together with a common-partner Smad (Smad4), and regulate the transcription of target genes, such as p21 and p15.

3. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における TGF-β シグナルの異常

ALS は中高年に発症する神経変性疾患であり、上位および下位運動ニューロンの選択的な変性により進行性の全身の骨格筋の筋力低下や筋萎縮をきたし、発症後3~5年で呼吸筋麻痺をきたす神経変性疾患である。病理学的には、大脳皮質の Betz 巨細胞および脳神経運動核と脊髄前角細胞の変性脱落が特徴で、残存する運動ニューロン内には TDP-43 を主要構成成分とするユビキチン陽性封入体が見られる。孤発性 ALS 患者脊髄の病理学的解析では、リン酸化 Smad2/3 の発現はコントロールにくらべ ALS 患者の運動ニューロンで強く発現していることが報告されている。TDP-43 の細胞質凝集体を有するニューロンにおいては、TDP-43 とリン酸化 Smad2/3 の共存がみられ、凝集体を有さない細胞にくらべ核におけるリン酸化 Smad2/3 の染色性が低下していることから、TGF-β シグナルの異常が病態に関与していると考えられている⁶⁾。一方、孤発性 ALS の疾患感受性遺伝子の解析では、TGF-β シグナルの調整分子である転写因子 ZNF512B の遺伝子プロモーター領域における一塩基多型 (SNP) が ALS の発症リスクに関与していることが報告されている⁷⁾。

4. その他の運動ニューロン疾患における TGF-β シグナルの異常

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は survival of motor neuron 1 (SMN1) 遺伝子の変異・欠失を原因とする常染色体劣性の遺伝性運動ニューロン疾患であり、患者のほとんどが思春期までに発症する。重症度によって1~3型に分類されるが、もっとも重症な SMA 1 型 (Werdnig-Hoffmann 病) は生後6カ月

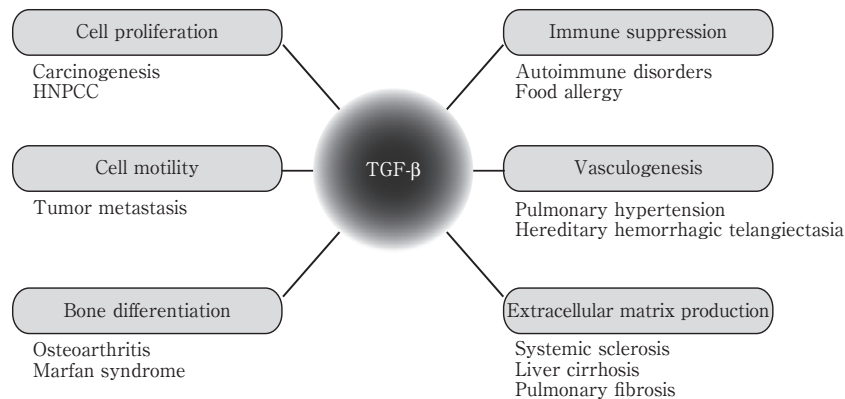


Fig. 2 Major diseases associated with disrupted TGF-β signaling.

TGF-β signaling regulates a diverse range of cellular responses, such as proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Disruption of this signaling has been implicated in the pathogenesis of various diseases, including cancer and autoimmune disorders.

以内に発症し、全身の筋トーン低下によるフロッピーインファントを呈する。SMAのショウジョウバエモデルではTGF- β ファミリーのひとつであるBMPシグナルが阻害されており、BMPを活性化するにより神経筋接合部の障害が軽減することが報告されている⁸⁾。また、上位運動ニューロンの選択的障害による遺伝性痙性対麻痺のうちもっとも頻度の高いSPG4では原因蛋白質であるspastinがBMPシグナルを抑制する機能を有しており、遺伝子変異によるBMPシグナルの異常亢進が神経変性に寄与していると考えられている⁹⁾。

おわりに

TGF- β はニューロンに対する保護作用を有しており、シグナルの阻害や異常亢進によって運動ニューロンをはじめとする様々な神経変性疾患を惹起すると考えられている。ニューロンへの直接作用の他、グリアや血管内皮の機能調節も知られており、こうした機能の破綻も神経変性機序に深く関与していると考えられる。神経変性疾患に対する分子標的治療法の開発において、TGF- β は重要なターゲットであると考えられ、今後治療に向けたさらなる研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801-818.
- 2) Nistala H, Lee-Arteaga S, Siciliano G, et al. Extracellular regulation of transforming growth factor beta and bone morphogenetic protein signaling in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:253-256.
- 3) Katsuno M, Adachi H, Banno H, et al. Transforming growth factor- β signaling in motor neuron diseases. *Curr Mol Med* 2011;11:48-56.
- 4) Brionne TC, Tesseur I, Masliah E, et al. Loss of TGF- β 1 leads to increased neuronal cell death and microgliosis in mouse brain. *Neuron* 2003;40:1133-1145.
- 5) Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, et al. Disrupted transforming growth factor- β signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci* 2010;30:5702-5712.
- 6) Nakamura M, Ito H, Wate R, et al. Phosphorylated Smad2/3 immunoreactivity in sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis and its mouse model. *Acta Neuropathol* 2008;115:327-334.
- 7) Iida A, Takahashi A, Kubo M, et al. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet* 2011;20:3684-3692.
- 8) Chang HC, Dimlich DN, Yokokura T, et al. Modeling spinal muscular atrophy in *Drosophila*. *PLoS One* 2008;3:e3209.
- 9) Tsang HT, Edwards TL, Wang X, et al. The hereditary spastic paraplegia proteins NIPA1, spastin and spartin are inhibitors of mammalian BMP signaling. *Hum Mol Genet* 2009;18:3805-3821.

Abstract**TGF-beta signaling in neurodegenerative diseases**

Masahisa Katsuno, M.D.¹⁾, Haruhiko Banno, M.D.¹⁾²⁾, Keisuke Suzuki, M.D.¹⁾,
Hiroaki Adachi, M.D.¹⁾, Fumiaki Tanaka, M.D.¹⁾ and Gen Sobue, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

²⁾Institute for Advanced Research, Nagoya University

Transforming growth factor beta (TGF-beta), a pleiotropic cytokine, regulates a diverse range of cellular responses, such as proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Recent studies indicate that disruption of TGF-beta signaling due to the transcriptional dysregulation of its receptor is associated with polyglutamine-induced motor neuron damage in spinal and bulbar muscular atrophy. Moreover, a single-nucleotide polymorphism (SNP) in the promoter region of ZNF512B, a putative regulator of TGF-beta signaling, is shown to be associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. Signal transduction by BMP, a member of the TGF-beta super family, is decreased in a fly model of spinal muscular atrophy, while the abnormal activation of this signaling has been reported in animal models of hereditary spastic paraplegia. These findings support the hypothesis that the disruption of TGF-beta signaling is an important molecular event in the pathogenesis of motor neuron diseases, and that the modification of this signaling pathway represents a new therapeutic strategy against these devastating disorders.

(Clin Neurol 2011;51:982-985)

Key words: spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron, TGF-beta, transcriptional dysregulation
