

報道関係各位

平成28年8月12日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「 RpA1を用いて小脳失調症モデルマウスの治療に成功」 — 新しい小脳失調症の遺伝子治療開発に期待 —

【ポイント】

- 病態関連分子 RpA1 を効率的に小脳神経細胞に発現する遺伝子治療法を開発しました。
- それを用いて脊髄小脳失調症のモデルマウスの治療実験に成功しました。
- 脊髄小脳失調症の新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所および脳統合機能研究センター神経病理分野の岡澤均教授の研究グループは、自治医科大学との共同研究で、脊髄小脳失調症の新しい遺伝子治療法の開発への可能性を開きました。この研究は文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究・シナプスニューロサーキットパソロジーの創成）ならびに日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Human Molecular Genetics（ヒューマン・モレキュラー・ジェネティクス）に、2016年8月11日（英国時間）にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

脊髄小脳失調症^{注1}は、失調症状（歩行障害、構語障害）を特徴とする神経変性疾患であり、5-10年かけて症状が進行し寝たきり状態になります。アルツハイマー病、パーキンソン病に次いで患者数の多い神経変性疾患ですが、有効な治療法は確立されていません。今回の研究の対象である脊髄小脳失調症1型（SCA1）は、原因遺伝子の一部（ataxin-1遺伝子エクソン）のCAGリピート配列の異常伸長^{注2}によって生じることが知られています。異常遺伝子から作られた疾患タンパク質は、正しく折り畳まれない（ミスフォールディング）ために立体的な構造異常を生じて通常では関連のない分子と結合して機能を阻害する、あるいは、結合した分子を凝集体に取り込んで細胞内で機能すべき場所から隔離してしまうなどのメカニズムを通じて、多くの細胞機能異常を引き起こすことが知られています。また、近年では、CAG伸長を含むRNA自体の毒性も疑われています。

研究グループは、様々な網羅的手法を用いて、SCA1病態では核あるいはミトコンドリアのDNA損傷修復機能に障害があることを示してきました（Qi et al, Nature Cell Biology 2007; Ito et al, EMBO Mol Med 2015）。また、ショウジョウバエを用いて、SCA1モデルショウジョウバエの症状に影響を与えるDNA

損傷修復遺伝子を遺伝学的にスクリーニングし、RpA1^{注3)}と呼ばれる DNA 損傷修復遺伝子が、もっとも大きな影響を与えることを明らかにしました(Barclay et al, Hum Mol Genet 2012)。

【研究成果の概要】

そこで、本研究では自治医科大学・村松慎一教授と共同で RpA1 を発現する AAV ベクターを作成し、このベクターを用いて SCA1 モデルマウス（異常 Atxn 1-ノックインマウス）に対して治療実験を試みました。発症時期とほぼタイミングで、一回のみ AAV-RpA1 ウィルスベクターを小脳表面の髄液腔に注入し、その後長期にわたって症状を観察しました。その結果、上記の単回投与でも、50週にわたって運動機能の改善を維持できることが明らかになりました。この症状改善に対応して、小脳神経細胞の DNA 損傷状態の改善、遺伝子発現パターンの改善などを認めました。

【研究成果の意義】

本研究成果は、難病の一つである SCA1 の治療に向けた新しい可能性を示しています。先に岡澤教授らは、HMGB1 という別分子を同様な AAV ベクターで発現しても、SCA1 モデルマウス（異常 Atxn 1-ノックインマウス）の症状と病理を改善することを報告しています(Ito et al, EMBO Mol Med 2015)。この HMGB1 を用いた研究は、ヒトに用いるための遺伝子治療製剤開発に進んでいますが、AAV ベクターの安全性などが確認できればヒト臨床試験に進むことができます。HMGB1 と RpA1 は修復過程に生じる DNA 1 本鎖の保護と修復進行に協調的な働きをすることが知られています。AAV-RpA1 でも同様に安全性が確認できれば、HMGB1 と並んで RpA1 も治療用分子として用いることが可能であり、複合療法など効果的な治療法開発につながる可能性があります。

注1) 脊髄小脳失調症

小脳神経細胞（プルキンエ細胞、歯状核など）の変性を中心として、時に大脳基底核、網膜神経細胞、末梢神経などの変性を合併する一群の脳疾患。常染色体優性、常染色体劣性などの形式をとる遺伝性脊髄小脳失調症と、家族歴のはっきりしない孤発例がある。

注2) リピート配列の異常伸長

SCA1 を含むポリグルタミン病は、遺伝子エキソン内部の CAG リピート配列の繰り返し数が通常 20-30 未満であるところが 40 以上に増加すること（異常伸長）によって起こります。リピート配列は DNA の複製・組み換えなどにおいて不安定なことから、配偶子特に精子発生の段階で何らかの原因で異常伸長が生じるとされています。

注3) RpA1

Replication protein A 70kDa DNA-binding subunit の略称。一本鎖状態の DNA に結合して安定化する作用を持つ。一本鎖 DNA は DNA 損傷修復や複製の過程で、容易に相補的結合を起こしやすく、不適切な相手 DNA と二本鎖を形成する可能性がある。RpA1 は、このような不適切な状況を防ぐとともに、DNA 損傷修復過程に欠かせない RAD51, RAD52, XPA, XPG あるいは ATRIP などを、一本鎖状態に引き寄せて、

修復過程を円滑に進行する役割を果たす。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所
神経病理学分野 氏名岡澤 均(オカザワ ヒトシ)
TEL:03-5803-5847 FAX:03-5803-5847
E-mail:okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp