未来医療を拓く

アルツハイマー病の“超早期”の病態を解明 アミロイド凝集前の遺伝子治療の可能性も

難治疾患研究所／脳統合機能研究センター 神経病理学分野 岡澤 均教授

Research Worker Number 30

認知症の1つであるアルツハイマー病。罹患すると記憶や思考能力が徐々に衰え、最終的には日常生活を送ることも困難になる。2025年には日本の高齢者の5人に1人にあたる600万人が罹患するといわれ、一刻も早い病気の克服が望まれている。

しかし、アルツハイマー病の根本的な治療法は、未だ確立していない。アルツハイマー病患者の脳内では、老人斑と呼ばれるアミロイド（ペプチド）が凝集していることから、アミロイドを除去する研究が進められてきた。日本を含む世界中でアミロイド抗体を使った臨床試験が行われてきたが、たまったアミロイドを除去することはできても、認知症の症状は改善されないままだった。

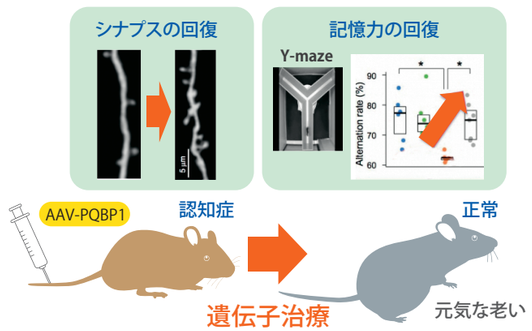
アルツハイマー病の原因の1つがアミロイド凝集にあるとしても、発症のトリガーは、細胞内外の可溶性アミロイドなどもっと前の段階にあるのではないか――。最近では、そのようなことも考えられるようになってきた。

アミロイド凝集の前のタンパク質リン酸化に着目

難治疾患研究所の岡澤均教授のグループは、アルツハイマー病の〝超早期〟におけるSRRM2タンパク質のリン酸化の影響を明らかにした。

SRRM2は細胞の核に存在し、RNAのスプライシング（DNA転写時に余分な部分を切り離すこと）に関わるタンパク質で、アミロイド凝集前にリン酸化するタンパク質の1つとして岡澤教授らが発見。このタンパク質がリン酸化することで神経細胞をつなぐシナプス形成に必要なタンパク質も減少し、結果として認知症状を引き起こすとわかった。

「本来SRRM2は、タンパク質が決められた立体構造に折りたためるように助けるシャペロンタンパク質と結合し、核の中に移行してシナプス形成を促します。ところが、リン酸化SRRM2はシャペロンタンパク質と結合できなくなるので、正しく折りたたまれません。そのため核に移行することができず、シナプス形成が低下していました」



AAV-PQBP1による遺伝子治療
2種類のアルツハイマー病モデルマウスにPQBP1遺伝子治療(AAV-PQBP1)を用いて、発症後でも神経回路の伝達を改善して記憶力を回復できることに成功した。ヒトにも応用できる治療の可能性に期待が高まっている。

おかざわ・ひとし
1984年東京大学医学部医学科卒業。1991年同大学大学院医学系研究科博士課程修了（医学博士）。同大学医学部生化学教室にて、ES細胞の分化やiPS細胞作成の主要分子であるOct-3/4を発見。東京大学医学部附属病院神経内科、Max-Planck Institute for Psychiatry等を経て、2003年より現職。アルツハイマー病、ポリグルタミン病などの神経変性疾患の分子生物学的研究のほか、精神遅滞や小頭症の研究も展開。

岡澤教授と神経病理学分野の博士課程に在籍する田中ひかりさん。

発達障害に関わるタンパク質減少の影響も

さらに研究では、リン酸化SRRM2が核内に移行しなくなることでPQBP1というタンパク質が減少していることをモデルマウスによる実験で明らかにした。PQBP1はポリグルタミン病の原因を探っていた岡澤教授が発見したタンパク質で、知的障害や小頭症などを伴う発達障害の原因遺伝子として知られる。

「この研究は、先天的な発達障害の原因遺伝子であるPQBP1が、後天的なアルツハイマー病にとっても関わりがある可能性を示しました。アルツハイマー病のアミロイド凝集が目に見える状態になるのは30歳以上ですが、実はそれよりもかなり前からSRRM2のリン酸化やPQBP1の減少が進み、影響を与えていると考えられます」

PQBP1を標的とした遺伝子治療の可能性を示唆

アルツハイマー病のモデルマウスにPQBP1を補充したところ、認知能力が顕著に改善した。この結果は、PQBP1をターゲットとした遺伝子治療の可能性を示すものでもある。岡澤教授は今後の展開を語る。

「SRRM2リン酸化やPQBP1の減少はアルツハイマー病のヒト脳でも確認されていますが、遺伝子治療となれば有効性や安全性を十分に検証する必要があります。それと並行して、アルツハイマー病の超早期の病態を明らかにするべく、SRRM2リン酸化のその上流まで遡って調べていこうと考えています」 B