

筋萎縮性側索硬化症の根治療法への道標
～病原タンパク質の同定と除去をめざした抗体医療～

漆谷真*

京都大学大学院医学研究科臨床神経学

**Antibody-mediated detection and elimination of pathogenic proteins in
amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**

Makoto Urushitani*

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

*Correspondence: 606-8501 京都市左京区吉田近衛町

要旨

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は運動ニューロンシステムの選択的障害による致死性神経変性疾患であり, Charcot の報告から 130 年近くほとんど手がかりのない状態が続いた。しかし過去 20 年間で家族性 ALS の原因遺伝子や病的封入体の構成成分が次々と明らかになり, 近年では病原蛋白質の細胞間伝搬現象が疾患の進行の背景にある可能性が注目されている。様々な知見に基づき, ALS の病態は現在, 1) タンパク質分解障害, 2) RNA 代謝障害, 3) 細胞間伝搬の 3 つのカスケードが最も重要視されており, それらの最上流に位置するのは病原蛋白質の構造異常と考えられている。よって, ALS の原因蛋白質の病原構造への変化のメカニズムを解明し, それを除去することは ALS に渴望されている早期診断と根治療法への最も有望な手段である。本稿では家族性 ALS, 孤発性 ALS の原因蛋白質である変異 SOD1 と TDP-43 について, 筆者らが進める“構造解析に基づく病原構造の解析と細胞内外の分子標的治療戦略”についての研究の現状を紹介する。鳥取臨床科学 7(1), 1-5, 2016

Abstract

A hundred and a half years have passed since the first case report of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) females by Jean-Martin Charcot and a colleague. In recent two decades, series of groundbreaking discoveries, including genetic mutations and pathogenic proteins in the ubiquitinated inclusions have enlighten the window of the dawn era. In particular, a cell-to-cell spreading of these proteins is attracting a huge attention, as a cause of regional expansion of ALS. Based on accumulating evidence, three major pathways are implicated in ALS pathogenesis; 1) impaired proteolysis, 2) aberrant RNA metabolism, and 3) cell to cell spreading, all of which are assumedly caused by the conformational change of the ALS-linked proteins. Therefore, the elucidation of the structural conversion of causal proteins to the pathogenic forms, and the elimination of them are the most promising strategy toward the early diagnosis and a substantial cure of ALS. We have clarified the molecular properties of pathogenic forms of mutant superoxide dismutase 1 (SOD1), and TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), two major ALS-linked proteins, and have successfully generated several monoclonal antibodies recognizing pathogenic forms specifically. These antibodies are useful to target not only intracellular pathogenic species but also extracellular proteins, potentially involved in cell-to-cell propagation and neuroinflammation. Tottori J. Clin. Res. 7(1), 1-5, 2016

Key Words: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 運動ニューロン, 変異 superoxide dismutase 1 (SOD1), TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), 細胞間伝搬, 抗体療法; amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neurons, mutant superoxide dismutase 1 (SOD1), TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), cell to cell propagation, antibody therapy

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は随意運動を制御する運動ニューロンの系統変性によって、全身の筋萎縮と筋力低下をきたす致死性神経難病である。神経内科領域では依然最難治性疾患の象徴とも言える本症であるが、この 20 年間で病態の様々な側面が明らかとなり、臨床レベルでも非侵襲的人工呼吸器(NIV)や経皮的内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) を用いた呼吸管理と栄養管理、意思伝達装置の改善がALS患者の生活の質 (QOL) を改善し、さらにMRI画像診断、血液髄液バイオマーカーが発見されるなど、生生発展が著しい。その一方治療面では、グルタミン放出抑制薬であるリルテックや抗酸化剤であるエダラボンが保険収載され、現在メチルコバラミンの承認が待たれているが、残念ながらいずれも患者が進行遅延や改善を実感できるレベルではない。海外では幹細胞移植の 2 相試験が複数の臨床試験で開始され大いに期待されている¹⁾。しかしこれらはALSの分子病態に基づく診断、治療ではなく、むしろコモン・パスウェイ (と想定される部分) やアウトプットを標的とした診断・治療戦略である。ALSにおいては家族性、非家族性を問わず、現在 30 種類近い遺伝子変異や遺伝子多型、さらに病巣の異常封入体の本体が次々と明らかになったが、それらの最上流には原因蛋白質の構造異常が存在すると考えられるに至った。よって「病態に直結する構造異常の解明と、それを捉えて診断、除去する」ことは真の意味でのALSの根治療法に繋がる。

蛋白質ミスフォールディング病としての ALS

1) 生理構造から病原構造への毒性転化

ALS の発症は遺伝性、孤発性を問わず、

fused in sarcoma (FUS) 等の一部を除いて中年期以降である。この背景として、蓄積に要する時間や代償効果による発症の抑制時期が関与するという考えもあり、実際プロテアソーム活性や酸化ストレス耐性の経時的低下が報告されている。しかしながら、障害部位の特異性や若年発症例、ユビキチン陰性封入体の存在など、説明困難な点も多い。むしろ発症時期に何らかの環境要因によって、それまで生理構造をとっていた原因蛋白質が、病原性を有する構造に変化する“蛋白質の毒性転化”が直接の発症契機となっている可能性が高い。その結果、種々の loss of function や gain of function を経たマルチカスケード (RNA 代謝異常、タンパク質分解障害、酸化ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリア機能異常、軸索輸送障害など) が動員され、蛋白質自体はオリゴマー化、断片化やリン酸化などの翻訳後修飾、さらには病理学的な封入体形成が生じると考えられている。よって ALS の分子病態に基づく診断と治療のためには、生理構造からの逸脱をいかに効率よく的確に捉えるかが重要である。

2) 原因蛋白質と病態メカニズム

SOD1: 遺伝性 ALS の原因遺伝子は番号付与された ALS1~20 に加え、C9ORF21 など未付与のものを含めて 30 種類近く同定されている。欧米では C9ORF72 の頻度が最も高いが、日本や中国などのアジア諸国では極めて稀であり、SOD1 変異が 20-25% と最も多い。C9ORF72 の発見までは欧米でも最も頻度の高い変異遺伝子であった。SOD1 はスーパーオキシドを除去する抗酸化酵素であるが、150 種類にも及ぶ変異体において酵素活性は正常、低下、過剰など様々であり、経過の長短こそあ