

	シーズ名	低分子量化合物を用いた遺伝子疾患、神経再生の新たな治療戦略
	所属・役職・氏名	細胞機能制御学・教授・広常 真治 (HIROTSUNE, Shinji)

<要旨>

滑脳症はヒト中枢神経系の形成不全であり、LIS1 のヘテロ変異によって起こる。LIS1 は半減期の短いタンパク質であり、カルパイン依存的に分解される。従ってカルパイン阻害剤によって LIS1 タンパク質の分解を抑制すれば、細胞内における LIS1 タンパク質を回復させることが期待される。私たちはカルパイン阻害剤が滑脳症の治療薬として有効であることを明らかにした。さらにカルパイン阻害剤による LIS1 の増加は神経細胞が軸索伸展を促進する効果があることを証明し、神経再生に対しても効果があることを明らかにした。これらのことからカルパイン阻害剤は滑脳症の治療、神経再生に対する治療薬として有望であると考えられる。

<研究シーズ説明>

細胞内では遺伝子が適切に機能を発揮するために mRNA やタンパク質は合成と分解のバランスが取れている。タンパク質の量が十分でないとその機能が発揮できず、様々な病態の原因となる。ハプロ不全は遺伝子の量的な低下によって起こる遺伝子疾患であり、これまで 600 以上の遺伝子疾患がハプロ不全によって起こると考えられている。滑脳症は中枢神経系の形成不全を特徴とする代表的なハプロ不全疾患であり、有効な治療法はない。私たちは滑脳症の原因遺伝子・LIS1 は細胞内ではカルパインによって分解されることを発見し、カルパイン阻害剤によって分解を抑制することで LIS1 タンパク質が回復し、滑脳症の原因治療となることを証明した。さらに LIS1 タンパク質を増幅すると神経細胞で細胞内物質輸送が促進され、神経細胞の神経突起の伸展を促進する効果があることを明らかにした。

カルパイン阻害剤は低分子量の化合物であり、人に投与した場合の組織移行が良好で高い治療効果が期待される。また、滑脳症や神経再生だけでなく多くのハプロ不全疾患が対象となり幅広い応用範囲が期待される。

<アピールポイント>

低分子化合物によるタンパク質、mRNA の制御を介した遺伝子疾患の治療はこれまでの遺伝子治療と全く異なった概念であり、またハプロ不全の疾患はすべて基本的にタンパク質の量的な不足が原因であり、それらがすべて適用対象となりうる。また末梢神経の損傷やタキサン系の副作用における神経障害も適用の対象となる。

<利用・用途・応用分野>

遺伝子疾患は原因遺伝子の変異によって生じる疾患であり、常染色体優性遺伝、常染色体劣勢遺伝、X 染色体遺伝などに分かれる。この中でも多くの遺伝子疾患を含むグループにハプロ不全と呼ばれるものがある。ハプロ不全は遺伝子のヘテロの変異によって起こるものであり、遺伝子の量的な低下が原因であり、滑脳症のほかにも Rubinstein-Taybi 症候群、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群など多くの遺伝子疾患が報告されている。そのほかにもアルツハイマー病やパーキンソン病などの一部にハプロ不全の疾患が含まれることが推定されている。これまでこれらの疾患に遺伝子治療が試みられてきたが有効な治療とはならず、新たな戦略による治療法の確立が求められている。私たちの戦略は低分子化合物によって蛋白質分解を抑制し、原因遺伝子の量的な回復を図り、治療に結びつけるもので多くの対象疾患があり、産業的な価値は高い。今回はカルパイン阻害剤によるものであるが、そのほかにもプロテオソーム系やカテプシンなどの蛋白質分解酵素すべてが対象となり、さらには mRNA の分解抑制も標的となり、多くの潜在的対象疾患が存在することから高い産業的価値がある。

また、神経細胞における軸索の再生は障害の規模が大きいほど時間がかかり、機能予後に与える影響も大きい。私たちはカルパイン阻害剤が神経再生の促進効果があることを証明した。カルパイン阻害剤は末梢神経の損傷やタキサン系の副作用における神経障害の治療薬として有望であると考えられる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Jin M, Hirotsune S, et al., Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. Nat Commun. 2014 Oct 24;5:5295.
2. Sebe J Y, Hirotsune S, et al., ALLN rescues an in vitro excitatory synaptic transmission deficit in Lis1 mutant mice. J Neurophysiol. 2013 Jan;109(2):429-36.
3. Toba S, Hirotsune S, et al., Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep. 2013;3:1224.
4. Yamada M, Hirotsune S, et al., Inhibition of calpain increases LIS1 expression and partially rescues in vivo phenotypes in a mouse model of lissencephaly. Nat Med. 2009 Oct;15(10):1202-7.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/biochem2/>

<他分野に求めるニーズ>

なし。

キーワード	ハプロ不全、神経再生、低分子化合物、遺伝子疾患治療
-------	---------------------------