

平成 24 年 5 月 28 日

## マイクロ RNA による神経変性疾患の新規治療法を開発 —病態を抑止する根治療法の確立に向けて—

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の研究グループ（祖父江元教授、宮崎雄大学院生ら）は、自治医科大学神経内科学の研究グループと共同で、神経変性疾患に対するマイクロ RNA による新規治療法を開発しました。この神経変性疾患に対するマイクロ RNA 治療の応用は世界に先駆けたものであり、今後の治療法開発への重要な展開であると考えられます。神経変性疾患（運動ニューロン病、パーキンソン病、アルツハイマー病など）は神経難病と云われており、本質的に病態を抑える有効な治療法が見出されていません。我々は、今回その1つである球脊髄性筋萎縮症をターゲットとして、全く新しい視点により病態を抑止出来る治療法を開発しました。球脊髄性筋萎縮症は全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさを主な症状とする進行性の難治性疾患です。男性のみにおこる遺伝性の疾患で、その病因はアンドロゲン受容体の遺伝子異常ですが、病態を抑え生命予後を改善させる有効な治療法が未だないのが現状です。今回、マイクロ RNA とよばれる本来生体内に存在する微小なリボ核酸と、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた核酸医薬療法を開発し、球脊髄性筋萎縮症のモデルマウスにおいて治療の有効性を明らかにしました。また、これと同様の仕組みがヒトの患者さんの病態にも存在することを示しました。今後、他の神経変性疾患への応用と臨床現場での活用が期待されます。本研究成果は、平成 24 年 6 月 3 日 18 時（英国時間）に英国科学誌「Nature Medicine」のオンライン版に掲載されます。

## <研究の背景と経緯>

神経変性疾患（運動ニューロン病、パーキンソン病、アルツハイマー病など）は神経難病と云われており、本質的に病態を抑える有効な治療法が見出されていません。我々は、今回その1つである球脊髄性筋萎縮症をターゲットとして、全く新しい考え方により病態を抑止出来る治療法を開発しました。球脊髄性筋萎縮症は遺伝性の神経変性疾患のひとつであり、アンドロゲン受容体の異常によって神経変性が引き起こされることがすでに分かっています。この疾患は、男性ホルモンであるテストステロン依存性に症状が悪くなるため、全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさなどの症状自体も男性のみにみられます。このように、球脊髄性筋萎縮症は原因遺伝子や病気のメカニズムが明らかになってきているものの、生命予後を改善させるほどの有効な治療法が未だないのが現状です。

タンパク質は、数十から数千のアミノ酸が連なってできたもので、ヒトをはじめとし生命活動を担う主要な生体高分子です。タンパク質のもととなるアミノ酸配列の情報は、本来 DNA 上の塩基配列として記されています。この DNA の情報は、直接タンパク質に読み出されるわけではなく、いったんメッセンジャーRNA に転写され、これがタンパク質の合成装置であるリボソームと会合し、リボソームがメッセンジャーRNA の情報に従って順番にアミノ酸を連結させタンパク質を合成していきます。

近年、このメッセンジャーRNA に結合しタンパク質の合成に影響を与えるものとしてマイクロ RNA（注釈）が注目されるようになりました。マイクロ RNA は、がんや神経変性疾患などの発症メカニズムにも深く関連していることが次々と明らかになり、これらの研究分野において世界中の研究者が取り組み、成果を競っています。

## <研究の成果>

球脊髄性筋萎縮症では、異常をもつアンドロゲン受容体遺伝子から異常な（本来とは異なるアンドロゲン受容体の情報をもつ）メッセンジャーRNA が転写され、これから異常アンドロゲン受容体タンパク質が合成されます。この異常なアンドロゲン受容体は、本来生体にとって重要な働きを果たす正常なアンドロゲン受容体と同じ役割を果たせず、神経組織や筋肉などに障害を及ぼします（図1）。

我々は今回の研究において、CUGBP, Elav-like family member 2 (CELF2) というタンパク質がこの異常アンドロゲン受容体のメッセンジャーRNA に結合し、これを安定化させる（異常アンドロゲン受容体のメッセンジャーRNA の半減期を長くする）ことを発見しました。さらに、マイクロ RNA-196a がこの CELF2 の発現を抑制することで、間接的に異常アンドロゲン受容体のメッセンジャーRNA の分解を促進することを明らかにしました。異常メッセンジャーRNA の分解を促進すると、それから合成される異常アンドロゲン受容体タンパク質の量も減少します（図2）。

上記の結果をふまえ、マイクロ RNA-196a を発現する遺伝子をアデノ随伴ウイルスベクターに組み込み、球脊髄性筋萎縮症のモデルマウスに投与したところ、一回のみの筋肉内注射で全身の組織にウイルスベクターが拡がりました。また、拡がったウイルスベクターからマイクロ RNA-196a を発現する遺伝子がモデルマウスのもつ遺伝子

に組み込まれ、ここで作られるマイクロ RNA-196a が CELF2 の発現を抑制し、結果として異常アンドロゲン受容体タンパク質の合成を抑えていることをモデルマウスにも確認しました (図3)。

神経変性疾患の哺乳類モデル (マウスなど) において、マイクロ RNA を用いた遺伝子治療法の有効性を示したのは、世界初の成果になります。

<今後の展開>

疾患の原因となる異常な遺伝子から転写される異常メッセンジャーRNAをマイクロ RNA によって制御する方法論は、脊髄小脳変性症をはじめとする他の神経変性疾患においても応用が期待されます。これらの神経変性疾患に多くの患者さんや家族が直面している問題を鑑み、早急な臨床応用へ向けた努力を続けたいと思います。

<注釈>

マイクロ RNA

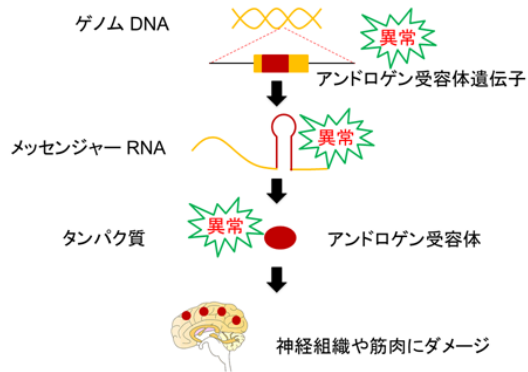
マイクロ RNA とは、細胞内に存在する長さ 20 から 25 塩基ほどの 1 本鎖 RNA をいい、他の遺伝子の発現を調節する機能を有すると考えられているノンコーディング RNA (タンパク質へは合成されない) の一種。

<付記>

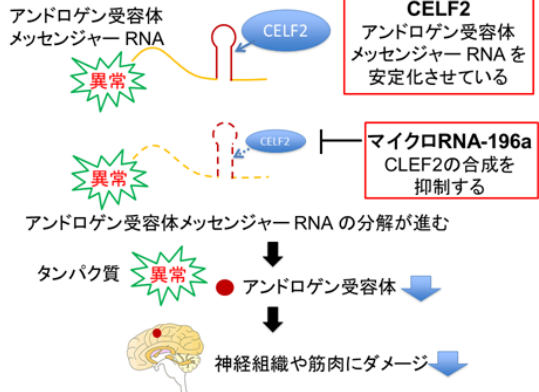
本研究は、戦略的創造研究推進事業 (CREST)、科学研究費補助金、グローバル COE プログラムなどの助成によって行われました。

<参考図>

<図1>



<図2>



<図3>

