



プレスリリース

Press Release

Date : 2016. 11. 7

新規治療法につながる 脊髄小脳失調症1型(SCA1)の運動失調メカニズムの解明 — 既承認薬バクロフェンがSCA1 モデルマウスの運動機能を改善 —

研究の概要

私たちの日常生活において、歩いたり、モノをつかんだりなどの動作は、特に意識しなくてもスムーズかつ適切に行われていますが、これは、骨や筋肉だけの働きではなく、小脳(*1)をはじめとする脳神経系が働いて複数の筋肉の動きが緻密に制御されることにより実現されています。小脳が障害を受けると、動くこと自体は出来るものの、ふらついたり、動作がぎこちなくなったりして、円滑で適切な動作が出来なくなる運動失調が生じます。運動失調を主症状とする代表的な神経変性疾患の1つに脊髄小脳変性症があります。脊髄小脳変性症には、遺伝性のものがあり、原因遺伝子が分かっているものの中に、脊髄小脳失調症1型(SCA1)という疾患があります。

群馬大学大学院医学系研究科脳神経再生医学分野の平井宏和教授、細井延武講師、アントン シュワエフ研究員(現在、ロシア クラスノヤルスク医科大学 分子医学病態生化学研究所 所属)の研究グループは、東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系 柳原大准教授らとの共同研究により、SCA1のモデルマウスにおいて、小脳の代謝型グルタミン酸受容体タイプ1(mGluR1)(*2)の働きが減弱することによって運動失調が生じることを明らかにしました(図1)。さらに、この弱まったmGluR1の働きをバクロフェンという薬剤で増強すると、運動失調を生じているSCA1モデルマウスの運動機能が改善されることを発見しました(図1)。本研究の成果は、SCA1をはじめとする遺伝性の脊髄小脳変性症が運動失調を生じる病態メカニズムの解明に役立つとともに、治療薬が非常に限られた脊髄小脳変性症に対して、mGluR1をターゲットとした新しい治療法の開発につながることを期待されます。特に、バクロフェンは筋弛緩薬として約30年以上前からすでに臨床使用されている既承認薬であるため、SCA1に対するバクロフェンを用いた新規治療法は臨床試験のハードルが低く、その効果が確認できれば比較的早く臨床応用につながられるメリットがあると考えられます。

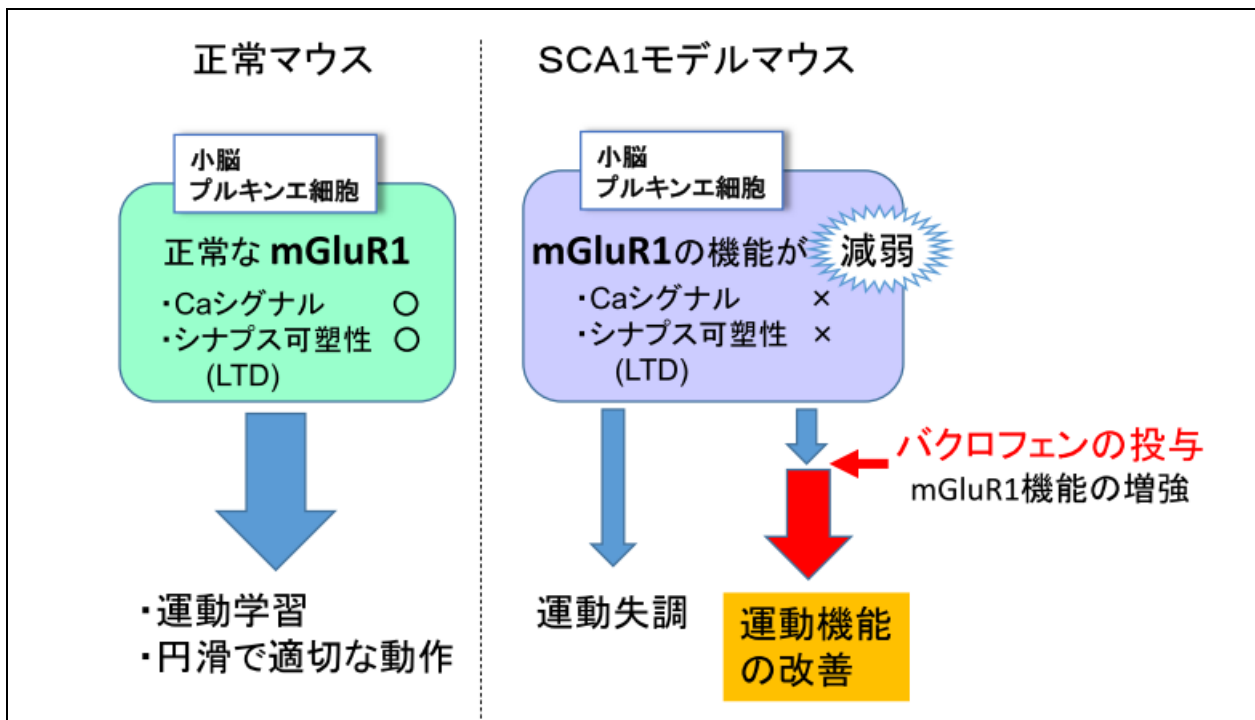


図1 本研究で得られた成果をまとめた模式図。

SCA1モデルマウスでは、正常マウスと異なり、小脳プルキンエ細胞のmGluR1が機能不全を生じているため、mGluR1依存性のCaシグナルやシナプス可塑性が障害され、運動失調となる。SCA1マウスの小脳にバクロフェンを投与すると、弱まっていたmGluR1の機能が增強され、運動機能が改善する。

研究の詳細

遺伝性の脊髄小脳変性症の1つであるSCA1は、難病に指定されている希少疾患(日本国内では数百人規模)であり、北海道・東北地方に比較的多く、年齢とともに症状が悪化する進行性の神経変性疾患です。SCA1の原因となる遺伝子異常(Ataxin1遺伝子内でCAGの繰り返し配列が異常に長くなる変異)は明らかにされているものの、その遺伝子異常が小脳の神経回路内において具体的にどのような機能異常を引き起こして運動失調につながるのかということについては、不明のままです。そこで、平井教授らのグループは、遺伝子操作によってSCA1の病態をマウスで再現したSCA1モデルマウスを用い、小脳内での神経細胞間の情報のやり取りである「シナプス伝達」に関して、どのような異常があるのかを検討しました。すると、小脳のプルキンエ細胞(*3)に存在するmGluR1を介したシグナリングが進行性に異常を生じることを突き止めました。通常の場合、平行線維—プルキンエ細胞間のシナプス伝達において、mGluR1は平行線維からグルタミン酸が大量に放出されたときに活性化され、その結果、プルキンエ細胞内のCa濃度上昇を引き起こし、それがきっかけとなって、長期抑圧(Long Term Potentiation: LTD)と呼ばれるシナプス可塑性(*4)を生じ、円滑で適切な動作や運動学習を実現することが知られています。しかしながら、SCA1モデルマウスの小脳プルキンエ細胞では、若いとき(3週齢)では異常が見られないものの、5週齢以上になると、mGluR1を介したCaシグナル(Ca濃度上昇)が減弱し、その結果LTDなどのシナプス可塑性も生じなくなりました。したがって、SCA1モデルマウスが、5週齢以上で運動失調を呈し始めるのは、これらのmGluR1を介するシグナリングが機能不全になるためと考えられます(図1)。

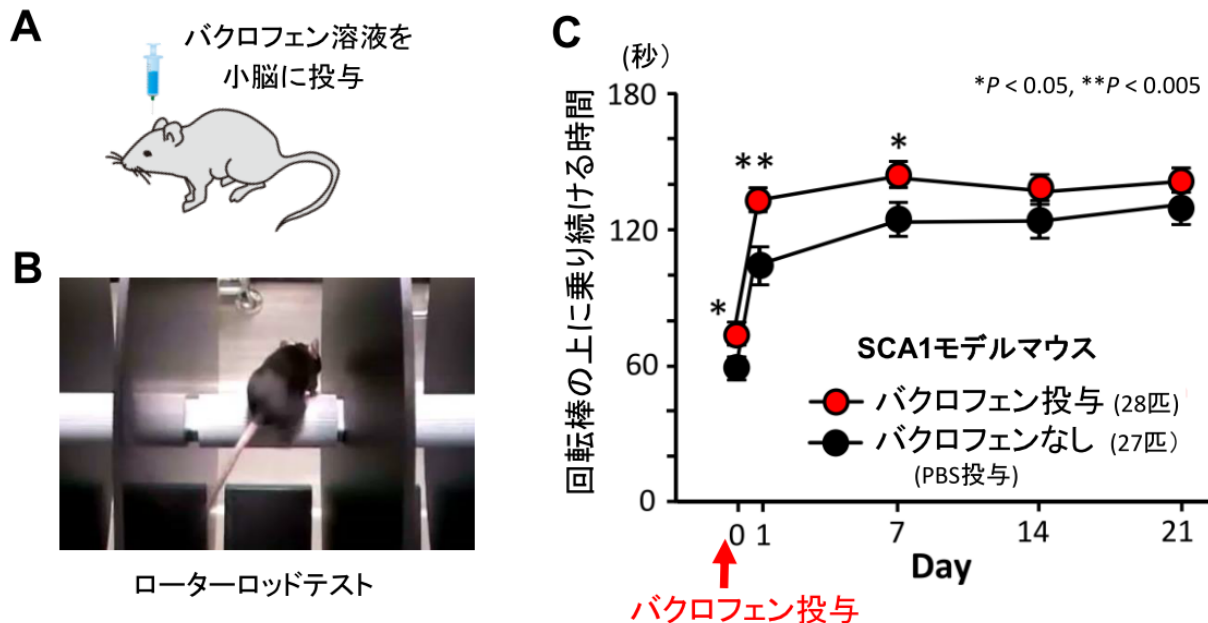


図2 (A) バクロフェンをマウスの小脳へ投与する模式図。
 (B) マウスの運動機能を評価するローターロッドテストの映像の例。前から後ろ方向に回転する横棒の上にマウスをのせ、その横棒の上に乗りに続けられる時間を計測して運動機能を評価した。
 (C) SCA1モデルマウスの小脳にバクロフェンを投与したときのローターロッドテストの結果。バクロフェン投与後約1週間にわたり、バクロフェンなしの条件に比べてより長く回転棒の上に乗りに続けられるようになり、運動機能が向上したことがわかる。

mGluR1の機能が減弱しているために運動失調が生じるのであれば、何らかの方法でmGluR1の機能を増強してあげれば、運動失調が改善する余地があるのではと考えました。先行研究を調べてみると、バクロフェンという薬剤が、小脳プルキンエ細胞ではGABA_B受容体を活性化させて、その結果、mGluR1を介するシグナルを増強する効果があるということが分かりました。そこで、この効果を利用して、運動失調を生じているSCA1モデルマウスの小脳にバクロフェンを投与して、ローターロッドテストという行動実験でマウスの運動機能を評価しました(図2)。すると、バクロフェンを投与していないコントロール群(リン酸緩衝生理食塩水(PBS)投与群)に比べて、バクロフェンを投与したものは1週間程度運動機能が改善しました(図2)。バクロフェンを投与して運動機能が改善したSCA1モデルマウスの小脳を調べてみると、mGluR1の機能も改善していることが分かりました。

社会的意義とこれからの展望

SCA1を含めて脊髄小脳変性症は、現在のところ、残念ながら根本的に治癒させる治療法はなく、症状の進行を遅らせるような対症療法の薬しかありません。しかも、今のところ、認可されている薬として、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)由来の成分を用いたわずかな種類しかありません。そのような状況の中、本研究は、SCA1への治療法開発に対して、mGluR1を創薬ターゲットとする新しい方向性を提供し、バクロフェンだけでなく、それ以外のmGluR1に作用する薬剤を含めた新規治療薬の開発につながることが期待されます。

本研究は、マウスモデルでの成果であるため、バクロフェンが実際のヒトの SCA1 の患者さんたちの運動機能を改善させる効果があるのかどうか、また、他の種類の脊髄小脳変性症に対しても同じような効果があるのかどうかなど、今後検討すべき課題はたくさんあります。しかしながら、バクロフェンは筋弛緩薬としてすでに臨床で使われている既承認薬であるので、本研究で明らかにされたバクロフェンの運動機能改善効果をヒトに適用する治療法の開発は、SCA1 を含めた脊髄小脳変性症の治療薬を一から開発することに比べれば格段にハードルは低く、臨床試験で効果が確認できれば比較的早期に臨床応用できる可能性が高いと考えられます。

本研究成果は、雑誌の印刷に先立ち、2016年9月15日に「The Journal of Physiology」にオンライン発表されました。雑誌「The Journal of Physiology」の冊子体には、2017年1月頃に掲載予定です。

< 用語説明 >

(*1)小脳

後頭部の下のほうに存在し、大脳の後ろ側に存在する神経組織。運動学習や協調運動などに関与し、円滑でより適切に運動を行うための制御・調節を行う。

(*2)代謝型グルタミン酸受容体タイプ 1(mGluR1)

小脳のプルキンエ細胞に多く存在する G タンパク共役型受容体のサブタイプの1つであり、神経伝達物質であるグルタミン酸により活性化される。プルキンエ細胞の mGluR1 が活性化されると、G タンパク (Gq)が活性化し、PLC(フォスホリパーゼC)や PKC(プロテインキナーゼC)などの酵素が活性化される。その結果、細胞内 Ca ストア(貯蔵庫)から細胞質に Ca が放出され、長期抑圧 (LTD)などのシナプス可塑性が生じたり、その他さまざまな細胞機能が調節される。

(*3)プルキンエ細胞

小脳皮質のさまざまな神経細胞の中で、小脳皮質の外に信号を出力することが出来る唯一の神経細胞。小脳皮質での情報処理の最終結果をプルキンエ細胞が出力するので、運動学習や運動の調節などの重要な機能を担っていると考えられている。

(*4)シナプス可塑性

神経細胞同士が連絡する「つなぎ目」を「シナプス」といい、そこで、前の神経細胞から次の神経細胞へ情報が伝えられることを「シナプス伝達」という。このシナプス伝達は、いつも一定の情報を伝えるだけでなく、状況に応じて、情報の伝達効率が変化する。この変化する性質を「シナプス可塑性」という。長期的にシナプス伝達の効率が低下することを長期抑圧(LTD)とよび、小脳プルキンエ細胞では、運動学習や協調運動を実現するメカニズムの一つと考えられている。

論文情報

雑誌名: The Journal of Physiology (2016年9月15日 オンライン掲載)

Progressive impairment of cerebellar mGluR signalling and its therapeutic potential for cerebellar ataxia in spinocerebellar ataxia type 1 model mice

Anton N. Shuvaev, Nobutake Hosoi, Yamato Sato, Dai Yanagihara, and # Hirokazu Hirai

(# 責任著者)

本研究は、最先端・次世代研究開発支援プログラム、厚生労働省・日本医療研究開発機構 難治性疾患克服研究事業 運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班、文部科学省科学研究費補助金「基盤研究C」の補助を受けて行われました。

本件に関するお問い合わせ先:

(研究について)

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

脳神経再生医学分野 教授 平井 宏和 (ひらい ひろかず)

講師 細井 延武 (ほそい のぶたけ)

(取材対応窓口)

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

TEL 027-220-7895 / FAX 027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp