

平成 24 年 10 月 1 日

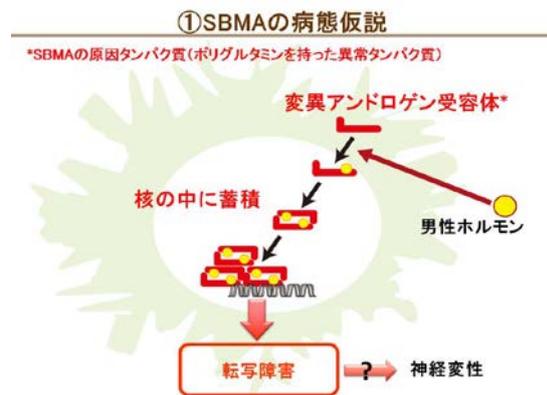
頭痛薬ナラトリプタンは CGRP-1 の発現抑制を介して ポリグルタミン関連運動神経変性を抑止する

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、勝野特任准教授、南山研究員ら）は、東京大学代謝生理化学の研究グループと共同で、片頭痛の治療薬であるナラトリプタンが運動神経変性に対する新規治療薬であることを見いだしました。神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン病など）は特定の神経が徐々に弱っていく進行性の難病ですが、病気のメカニズムを抑える有効な治療法は見出されていません。今回研究グループは、神経変性疾患の1つである球脊髄性筋萎縮症の病態メカニズムを明らかにし、それに基づいた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神経変性疾患で、ポリグルタミンという異常な構造をもったアンドロゲン受容体タンパク質が運動神経の中に蓄積し、変性を起こすことが知られています。今回、この病気のモデルマウスを解析し、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP1）がこの病気の発症に深く関与することを見だし、片頭痛治療薬として使用されているナラトリプタンが CGRP1 の発現量を抑え、アンドロゲン受容体による運動神経の変性を抑制することを明らかにしました。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 9 月 30 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した。

<研究の背景と経緯>

神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン病など)は特定の神経が徐々に弱っていく進行性の病気で、中高年で発症し徐々に認知や運動などの機能が失われる難病ですが、病気のメカニズムは十分に解明されておらず、病気の進行を抑える有効な治療法は見出されていません。神経変性疾患に共通する病理学的所見として、神経細胞の中や周囲に異常なタンパク質が蓄積することが知られていますが、それがどのように神経細胞を変性させる(弱らせる)かについてはよく分かっていません。

今回我々が対象とした球脊髄性筋萎縮症(SBMA)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神経変性疾患で、ポリグルタミンという異常な構造をもったアンドロゲン受容体タンパク質が男性ホルモンと結合することによって運動神経の中に蓄積し、転写に異常を来すことによって変性を起こすことが知られています。しかし、変異アンドロゲン受容体タンパク質による転写異常がどのようなメカニズムで神経変性につながるのかは不明でした(図①)。



<研究の成果>

今回我々は、SBMAモデルマウスの脊髄から抽出したmRNAを用いてマイクロアレイ解析を行い、運動障害の発症前からコントロールと比較しSBMAマウスで有意に転写が変化している13の分子を同定し、そのうち多機能神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP1)が最も著しく発現変化(量が増加)していることを見いだしました(図②)。CGRP1はSBMAマウスのみならずSBMA患者の運動神経でも発現量が増加していました。次に、CGRP1の増加が神経細胞にとって有害であるか否かを調べるため、神経系培養細胞でCGRP1過剰発現したところ細胞死が誘導され、CGRP1のノックダウンや薬物的阻害を行うと変異アンドロゲン受容体の毒性が抑制されました。その分子機序として、CGRP1が

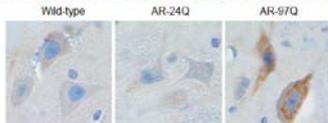
②SBMAモデルマウスの遺伝子発現解析

マウス脊髄のマイクロアレイ解析(運動障害の発症前)

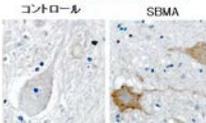
Gene Title	AR-97Q/AR-97Q (AR-24Q/Wt)		Wt		AR-24Q/AR-97Q	
	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
amylase binding protein 1 (amine oxidase, copper-containing)	7.00	16.45	0.005	0.01	0.14	0.14
beta-actin, cytoskeletal growth factor family member	3.07	2.75	0.38	0.01	0.16	0.16
cDNA sequence BC209652	4.84	2.65	0.44	0.49	0.5	0.5
calcitonin gene-related polypeptide, alpha	1.71	3.17	4.70	0.03	15.14	15.14
testis-specific protein, Y-encodes like 1	1.65	1.63	2.27	2.24	3.69	3.69
prolyl endopeptidase	1.96	1.65	0.11	0.01	0.28	0.28
ubiquitin specific protease 22	1.52	1.53	2.49	2.49	3.14	3.14
interleukin enhancer binding factor 2	1.51	1.57	1.58	1.64	2.48	2.48
lipoprotein lipase	0.62	0.49	1.09	0.06	0.48	0.48
expressed sequence AV950799	0.43	0.50	3.97	4.59	1.98	1.98
0.5a nuclear tRNA, tRNA	0.36	0.31	0.34	0.11	0.48	0.48
crystallin, gamma S	0.15	0.19	0.25	0.16	0.33	0.33

CGRP1

CGRP1はSBMAマウスの運動神経で増加している



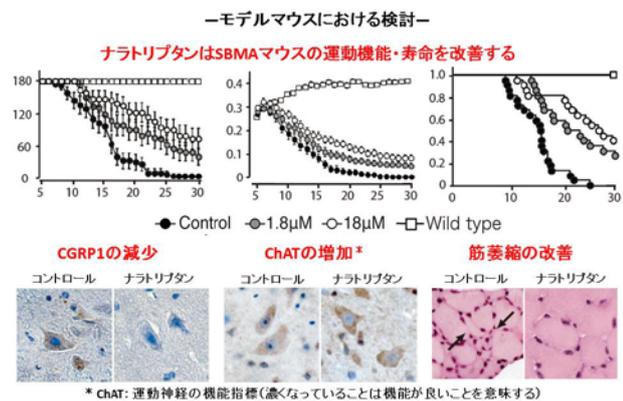
SBMA患者の運動神経



c-Junのリン酸化を介してJNKシグナルを活性化すること、および変異アンドロゲン受容体の細胞毒性がJNK阻害剤によって抑制されることも分かりました。さらに、SBMAモデルマウスとCGRP1ノックアウトマウスを交配し症状の変化を行ったところ、CGRP1の発現抑制によりSBMAマウスの運動神経におけるc-Junのリン酸化が抑制されるとともに、運動機能や寿命に有意な改善が認められました。

CGRP1をターゲットとした治療法を開発するため、低分子化合物によるCGRP1の発現を抑制する低分子化合物をスクリーニングしたところ、片頭痛の治療薬として使用されているナラトリプタンなどのセロトニン受容体アゴニストがCGRP1の発現量を低下させることが明らかとなりました。そこで、変異アンドロゲン受容体を過剰発現させた神経系培養細胞にナラトリプタンを投与すると細胞障害が軽減することが示されました。次にナラトリプタンをSBMAモデルマウスに経口投与したところ、運動神経におけるCGRP1の発現量が減少し、JNKシグナルが抑制（正常に制御）され、運動機能や寿命が有意な改善がしました(図③)。以上の検討結果から、ナラトリプタンによるCGRP1-JNK経路の抑制はポリグルタミンに関連した運動神経変性を抑制する治療法となりうると考えられます。

③ナラトリプタンはSBMAの神経変性を抑止する



<今後の展開>

ポリグルタミンはSBMAのみならずハンチントン病や一部の脊髄小脳変性症にも共通する原因であり、今回と同様の手法でポリグルタミンによる転写障害の詳細を解明することにより、病態に深く関連する分子をターゲットとした根本治療法を開発することができると考えられる。SBMAについては現在男性ホルモンを押さえる薬剤の臨床試験が行われており、その結果が判明した後にナラトリプタンの臨床試験を行うことを検討する予定であるが、綿密に計画を進める必要がある。

<注釈>

転写: DNA(遺伝子)の情報を元にメッセンジャーRNA(mRNA)を作る作業。その後、mRNAからタンパク質が作られるため、転写の増減がタンパク質の量を制御することになる。
マイクロアレイ解析: 細胞や組織で発現している分子の量を網羅的に解析し、病気のメカニズムに関与する分子を探し出す実験手法。

<付記>

本研究は、科学研究費補助金、新学術領域、戦略的創造研究推進事業(CREST)、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。

<論文名>

Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract.

Nature Medicine (オンライン版: 2012年9月30日18時 [ロンドン現地時間])