

神経難病に対する運動療法の作用メカニズムを解明 ～ポリグルタミン病に対する早期運動療法の開発へ向けて～

【ポイント】

- ・一般に神経疾患や筋疾患では運動療法が有効であると考えられていますが、いつ、どのような強さの運動を行うのが効果的かは十分明らかになっていません。
- ・遺伝性の神経難病である球脊髄性筋萎縮症^{※1}のモデルマウスにおいて、早期に低負荷の運動を一定期間行ったところ、疾患の原因となる異常な蛋白質（ポリグルタミン蛋白質）が減少し、神経筋変性が緩和されました。
- ・運動による異常な蛋白質の減少は、骨格筋の AMPK シグナルと呼ばれるシグナル経路の活性化と関連していることが明らかとなりました。
- ・早期の運動療法による骨格筋 AMPK シグナルの活性化が、異常蛋白質の蓄積を原因とする神経筋疾患の治療につながることを期待されます。

【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学講座の勝野雅央 教授、佐橋健太郎 准教授、中辻秀朗 研究員(筆頭著者)、蛭薙智紀 医員(筆頭著者)らの研究グループは、球脊髄性筋萎縮症を対象とした基礎研究において、早期の運動療法が、異常蛋白質の蓄積を抑えることで運動ニューロン^{※2}や筋肉の変性^{※3}を緩和し、マウスモデルの症状を改善することを明らかとしました。

一般に神経変性疾患^{※4}や筋疾患では、適切な運動療法は有効とされていますが、いつ、どのような強さの運動を行うのが効果的かは明らかになっていません。また、多くの神経変性疾患や筋疾患では、異常な蛋白質が神経細胞や筋細胞に蓄積することで神経系や筋肉が障害されることが明らかとなっていますが、運動療法がこれらの異常蛋白質の蓄積に与える影響は十分検討されていませんでした。

今回、勝野教授らの研究グループは、ポリグルタミン病^{※5}の一つである球脊髄性筋萎縮症の疾患モデルマウスを用いて、発症前～発症早期における運動療法の効果を検証しました。その結果、早期に低負荷の運動を一定期間行ったところ、運動を行っていないマウスと比較し、運動ニューロンや骨格筋^{※6}における異常ポリグルタミン蛋白質の蓄積が抑えられ、神経筋変性が緩和され、マウスの生存期間や運動機能が改善することが明らかとなりました。また早期の運動療法がマウス骨格筋の AMPK シグナル^{※7}を活性化すること、および筋肉由来の培養細胞に薬剤を用いて AMPK シグナルを活性化した場合にも、運動と同様に異常ポリグルタミン蛋白質の蓄積が抑制されることが確認されました。

本研究の結果から、早期の運動療法による骨格筋 AMPK シグナルの活性化が、異常な蛋白質の蓄積を原因とする神経筋疾患に有効である可能性が示されました。本研究成果は国際科学雑誌「Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle」(2023年11月8日付オンライン版)に掲載されました。

1. 背景

神経変性疾患や筋疾患では、一般に運動療法は有効であると考えられていますが、過負荷な運動や長時間の運動など、運動の方法によっては病状を悪化させる可能性もあり、いつ、どのような強さの運動を行うのが効果的かは十分明らかとなっていません。また多くの神経変性疾患や筋疾患では異常な蛋白質が神経細胞や筋細胞に蓄積することで神経系や筋肉が障害されることが分かっていますが、運動療法がこれらの異常蛋白質の蓄積にどのような影響を与えるかは十分検討されていませんでした。

本研究ではポリグルタミン病の一つである球脊髄性筋萎縮症（SBMA）のモデルマウスを用いて、早期の運動療法の効果を検証しました。SBMA は顔や舌、手足の筋肉が萎縮し、進行性に筋力が低下する神経筋疾患であり、日本国内で 2,000 人程度の患者数が推定され、通常男性のみに発症します。日本では治療薬として男性ホルモンであるアンドロゲンの産生を抑える、リュープロレリン酢酸塩が承認されていますが、その効果は十分ではなく、新たな治療法の開発も望まれています。SBMA の原因はアンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート配列^{※8}が異常に延長していることですが、この延長した CAG リピートからはアミノ酸の一種であるグルタミンの繰り返しであるポリグルタミンが生じます。そしてポリグルタミンを含む異常なアンドロゲン受容体蛋白質（ポリグルタミン蛋白質）がアンドロゲンと結合することで細胞の核内に移行し、核内に凝集体を形成することで運動ニューロンや骨格筋が障害されると考えられています。私たちは以前の研究において、異常アンドロゲン受容体を持つ SBMA モデルマウスを作成しました。SBMA モデルマウスのオスでは運動ニューロンや骨格筋の細胞内に異常アンドロゲン受容体蛋白質が核内に蓄積し、神経筋変性が生じることが分かっています。今回、運動療法の効果を検証するため、一定期間かご走行運動^{※9}を行なったマウスと、運動を行っていないマウスを比較し、異常なアンドロゲン受容体蛋白質の蓄積や神経筋変性への効果を調べました。

2. 研究成果

本研究ではまず、かご走行運動装置を用いて、SBMA モデルマウスがどのような強さの運動が可能かを調べました。発症前～発症早期に低負荷（5メートル/分）の運動であれば、マウスは1時間途切れずに運動することが可能でしたが、進行期のマウスは同じ負荷でも運動の継続が困難でした。また、早期、進行期のマウスともに、高負荷（10メートル/分）の運動は困難でした。そこで早期に低負荷の運動を1日1時間、4週間（5週齢から9週齢）行うこととしました。その結果、運動を行ったマウス（運動群）は運動を行っていないマウス（非運動群）と比較し、生存期間が延長し（図1左）、ロタロッドテスト^{※10}による運動機能の評価では運動障害が緩和されました（図1右）。また、この運動機能の改善は運動期間の終了後も長期間継続しました。

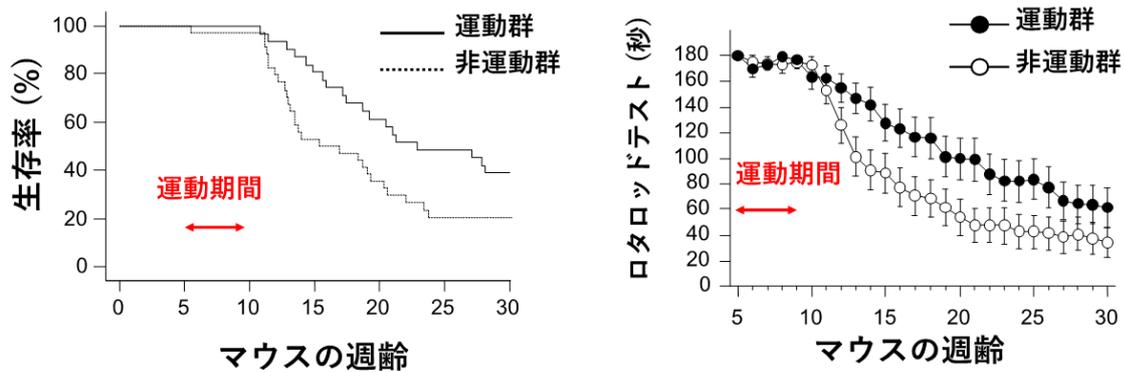


図1. 早期期間の運動は、SBMAモデルマウスの生存率と運動機能を改善する

次に、ウェスタンブロット法^{*11}を用いて、進行期（13週齢）のSBMAモデルマウスの異常アンドロゲン受容体を調べたところ、運動群では非運動群と比べて、骨格筋や脊髄での凝集体^{*12}や単量体^{*13}の量が低下していました（図2左）。またポリグルタミン蛋白質を認識する抗体を用いて組織の染色を行ったところ、運動群の骨格筋や運動ニューロンでは核内の凝集体の数が減少していました（図2右）。さらに、骨格筋の筋細胞や脊髄の運動ニューロンの萎縮も運動群で改善していました。これらの結果から、早期期間に運動を行うことで、骨格筋や運動ニューロンでの異常アンドロゲン受容体蛋白質の量が低下し、凝集体の形成が抑制され、SBMAモデルマウスの神経筋変性が緩和したものと考えられました。

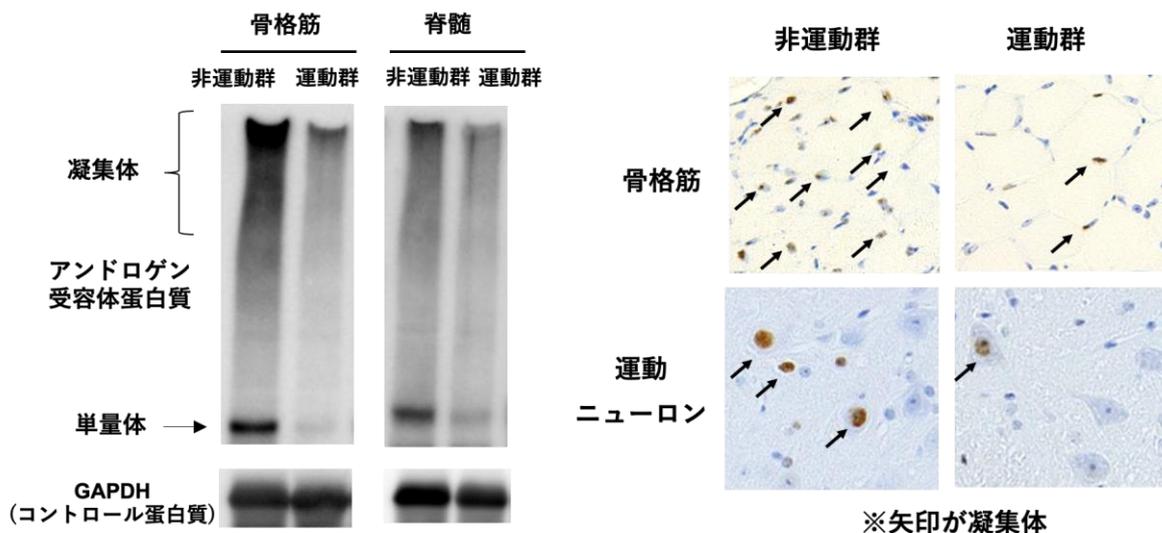


図2. 運動により異常ポリグルタミン蛋白質の凝集体形成が抑制される

早期の運動によりポリグルタミン蛋白質の量が低下した機序を解明するため、運動期間が終了した直後のマウス（9週齢）の組織を調べたところ、骨格筋では運動群で異常アンドロゲン受容体蛋白質の量や凝集体が低下していましたが、運動ニューロンでは低下していませんでした。そこで、早期の運動はまず骨格筋の変性を改善していると考え、9週齢のSBMAモデルマウスの骨格筋で網羅的遺伝子発現解析^{*14}を行いました。その結果、運動群の骨格筋では非運動群と比較し、ミトコンドリアの遺伝子の発現が上昇していました。これまでの研究で、運動によるミトコンドリアの増加にはAMPKシグナルと呼ば

れる経路の活性化が重要であることが報告されていたことから、ウェスタンブロット法を用いて骨格筋の AMPK を調べたところ、運動群で AMPK のリン酸化^{*15}が増加していました。また興味深いことに、運動群の骨格筋では、蛋白質の合成経路が抑制されていることが明らかとなり、AMPK シグナルの活性化は、蛋白質合成を全体に低下させることで異常アンドロゲン受容体蛋白質の蓄積を抑えていることが示唆されました（図 3 左）。実際に、C2C12 と呼ばれる骨格筋のモデル細胞に AICAR という AMPK シグナルを活性化する薬剤を加えたところ、運動と同様に蛋白質の合成が抑制され、異常アンドロゲン受容体蛋白質の凝集体が低下しました（図 3 右）。

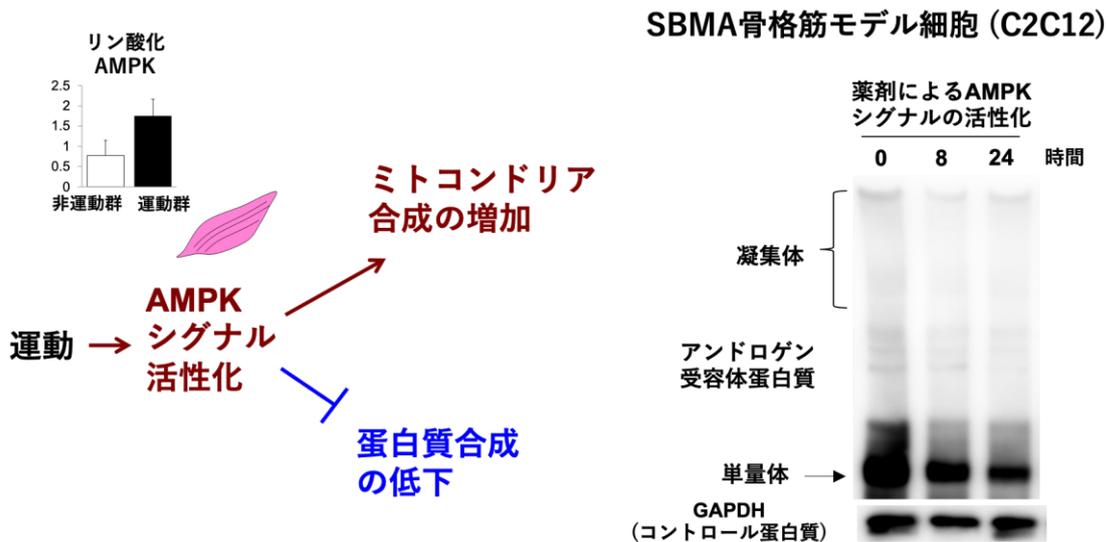


図3. 運動による骨格筋AMPKシグナルの活性化が、凝集体形成を抑制する

本研究の結果をまとめると、早期に一定期間低負荷の運動を行うことで、SBMA モデルマウスにおける骨格筋の AMPK シグナルが活性化し、ポリグルタミン蛋白質の凝集が抑制されることが明らかとなりました。また骨格筋変性が改善することで、骨格筋とつながっている運動ニューロンの変性や凝集体形成も緩和され、長期にわたる運動機能の改善や生存期間の延長につながったものと考えられました（図 4）。

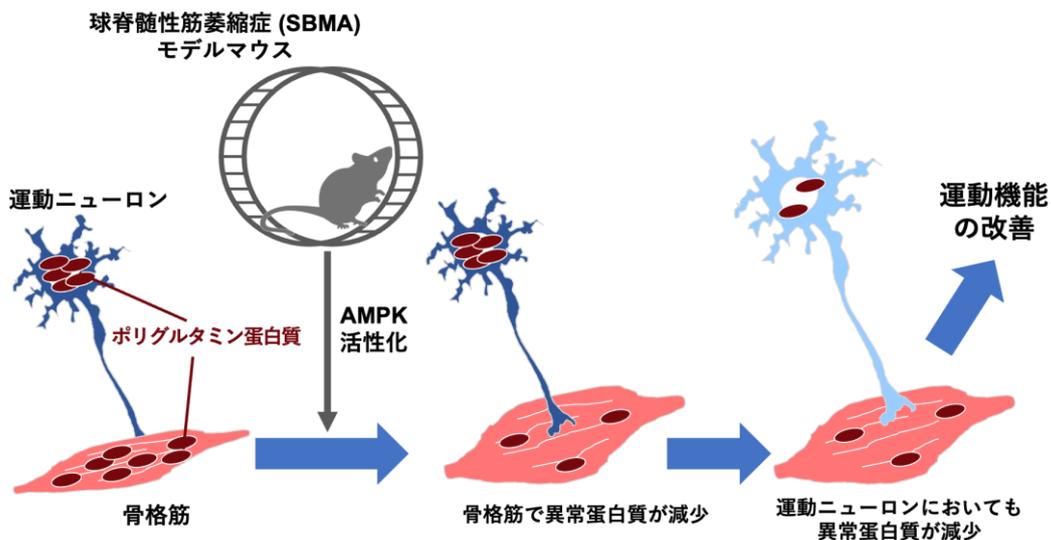


図4. 本研究の概要図

3. 今後の展開

本研究により、SBMA などのポリグルタミン病では早期に低負荷の運動を一定期間行うことで、異常アンドロゲン受容体蛋白質（ポリグルタミン蛋白質）を原因とした神経筋変性が緩和できる可能性が示されました。一方、筋力低下の症状が進行した後では、低負荷の運動であっても一定期間の継続が困難であることも示唆されました。これらの結果から、今後は運動への耐久性を評価するバイオマーカー^{*16}の確立が望ましく、それらの指標をもとに運動の方法を決定することが、個々の患者さんに合わせた最適な運動療法の開発につながるものと考えます。また、AMPK シグナルを活性化する方法を開発できれば、SBMA を含むポリグルタミン病の新しい治療法の開発にもつながると考えられます。

◎本研究は JSPS 科研費 JP23H00420 の助成を受け行われました。

4. 用語説明

※1 球脊髄性筋萎縮症:ポリグルタミン蛋白の毒性を原因とした遺伝性神経変性疾患の総称。球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、ハンチントン病、脊髄小脳変性症などの 9 疾患が含まれ、日本国内だけで 1 万人以上の患者がいると推定されている。

※2 運動ニューロン:運動を司る神経細胞のこと。主に脊髄の前角と呼ばれる部位に存在する。

※3 変性:病気によって細胞が衰えていくこと。

※4 神経変性疾患:神経細胞が進行性に変性する(死滅する)疾患の総称。神経変性疾患に共通する特徴として、神経細胞の中や周囲に異常な蛋白質が蓄積し、それによって特定の種類の神経細胞が障害されることが知られている。

※5 ポリグルタミン病:ポリグルタミン蛋白質の毒性を原因とした遺伝性神経変性疾患の総称。球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、ハンチントン病、脊髄小脳変性症などの 9 疾患が含まれ、日本国内だけで 1 万人以上の患者がいると推定されている。

※6 骨格筋:手足や顔などを動かす筋肉のこと。

※7 AMPK シグナル:筋肉のエネルギー代謝を調節する代表的な経路の一つ。シグナルとは経路が促進または抑制される合図を指す。

※8 CAG リピート配列:遺伝子情報が含まれる DNA の配列の中で、シトシン (C)、アデニン (A)、グアニン (G) を繰り返す配列のこと。

※9 かご走行運動:回転するかごの中で走る運動のこと。

※10 ロタロッドテスト:回転する丸い棒の上にマウスを走らせ、落下するまでの時間を測定することで、運動能力を評価するテストのこと。

※11 ウェスタンブロット法:タンパク量を評価する代表的な方法の一つ。

※12 凝集体:蛋白質が集まり、互いに結合したもの。分解されにくい性質を持つ。

※13 単量体:蛋白質が集まらず、一つずつ存在していること。一般に凝集体と比べると分解されやすい。

※14 網羅的遺伝子発現解析:蛋白質を作るもとになる遺伝子の発現量を、個々ではなく網羅的に測定する解析手法。

※15 リン酸化:リン酸と呼ばれる物質を付加することで、蛋白質の働きを制御する仕組み

み。ここでは AMPK のリン酸化は、シグナルの活性化を示している。

※16 バイオマーカー:ある疾患の病状の変化、治療効果などの指標となる生体内の物質のこと。血液や尿に含まれる物質が用いられることが多い。

【論文情報】

雑誌名:Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle

論文タイトル:Exercise attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy

著者名・所属名:

Tomoki Hirunagi 1†, Hideaki Nakatsuji 1†, Kentaro Sahashi 1, Mikiyasu Yamamoto 1, Madoka Iida 1, Genki Tohnai 1,2, Naohide Kondo 1, Shinichiro Yamada 1, Ayuka Murakami 1, Seiya Noda 1,3, Hiroaki Adachi 4, Gen Sobue 2,5, and Masahisa Katsuno 1,6

1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550 Japan

2. Aichi Medical University, Nagakute, 480-1195 Japan.

3. Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka Hospital, Suzuka, 513-8501, Japan

4. Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine, Kitakyushu, 807-8555 Japan

5. Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550 Japan

6. Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550 Japan

†These authors contributed equally to this work.

DOI: 10.1002/jcsm.13344

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Jou 231108en.pdf>

【関連情報】

[インタビュー記事「神経の病気「球脊髄性筋萎縮症\(SBMA\)」に、運動はよいか？」\(名大研究フロントライン\)](#)