夢の途中：難治性疾患の治療を目指して

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 垣塚, 彰, Kakizuka, Akira メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00055874

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

【研究紹介】

夢の途中：難治性疾患の治療を目指して

Halfway of a dream：Aiming to treat intractable diseases

京都大学大学院生命科学研究科　高次生体統御学
垣　塚　彰

はじめに

幼少期の自分自身も含め，私の回りには病弱な人が多くいた．そのような環境で育ったせいか，いつしか腕の良い医者（名医）になって病気で苦しんでいる方を助けたいと思うようになり，本学に入学した．医学の勉強を重ねていくうち，名医というのは，特別に腕が良いというよりは，正しい診断とその診断に基づいてきちんとした治療（標準治療）を的確に行える医者であると理解するようになった．一方，標準治療が無い病気（難病）が，沢山あることを知った．私自身に特別な才能があるとは思わなかったが，標準治療を極めるよりは，1つでも難病を治したいとの夢を抱き，基礎研究の道に進むことを決めた．それからおおよそ35年が経過し，還暦を迎えた今日まで，研究一筋で歩んできた．

京都から米国へ

卒業とともに京都大学の医学研究科に進学し，中西重忠教授の下で分子生物学を修め医学博士を取得した．その後，1年半助手を務めた後，米国ソーク生物学研究所のロナルド・エバンス教授の研究室に博士研究員として留学した．エバンス教授は，核内受容体の分子生物学の創始者で，当時，ステロイドホルモン受容体，甲状腺ホルモン受容体，レチノイン酸受容体遺伝子を同定した論文を毎年のようにNatureに掲載していた．エバンス研では，急性前骨髄球性白血病（APL）というメジャーな白血病（FAB分類のM3）の原因遺伝子を解明することができた[1]．APLには，特徴的な染色体転座t(15;17)が存在するが，エバンス研で同定されたレチノイン酸受容体遺伝子が17番染色体に存在することが解り，解析の結果，レチノイン酸受容体遺伝子と15番染色体上の未知の遺伝子（PMLと命名）との間で相互転座が生じ，その結果生まれた融合遺伝子PML-RARαの同定に成功したのである[1]．ちょうどその頃，APLの患者さんがレチノイン酸や亜砒酸の投与によって治ることが見いだされ，APLには標準治療の道が開けた．この時，これらの薬剤によって原因となっていたPML-RARα蛋白質の分解が起こることも明らかにできた[2]．それまで，APLは白血病の中でも最も予後の悪い病型であったが，これらの薬剤による治療によって，現在では最も予後の良い白血病となっている．

米国から京都へ

私の論文が発表されてから暫くして，恩師の中西先生から突然電話があり，アメリカで学んだことを京大の学生に教えるために帰って来て欲しいと言われた．研究も順調で，非常に楽しい日々を送っていたので，もっとアメリカに居たいと言ったが，「つべこべ言わずに帰ってこい」と一括され，帰国を決めた．帰国後は，絶対に治せないと言われていた神経変性疾患の治療を目指して新たな挑戦を開始した．

幾つかの幸運に恵まれ，極めて短期間の内にMachado-Joseph病（MJD）という遺伝性脊髄小脳失調症の原因遺伝子を同定することができた[3]．MJDは，当時はあまり認知されていなかった疾患であるが（学生時代には存在すら知らなかった），患者の遺伝子が調べられると，世界中の遺伝性神経変性疾患の中で最も頻度が高い疾患であることが判明した．MJDは，ハンチントン病と同じくグルタミンに翻訳されるCAGコドンの繰り返し（CAGリピート）が通常のヒトの場合より多くなることが遺伝子レベルでの原因となる．現在では，他に7つの遺伝性神経変性疾患が同様のCAGリピートの伸長が原因となって引き起こされることが解っている．これらの疾患は，ほとんどが優性遺伝病であることから，このCAGリピートの伸長が神経細胞にとって何か不都合な蛋白質をつくっていると仮定して，CAGリピートから翻訳されるグルタミンが長く繋がった蛋白質（ポリグルタミン）を神経細胞に発現させてみた．すると，ポリグルタミンは細胞内で凝集体を形成して神経細胞が死んでしまうことが判明した[4]．この結果は，ポリグルタミンが神経細胞死を引き起こす起因物質であることを示唆していることから，これら9つの疾患を「ポリグルタミン病」と総称することを提案した[4]．また，神経変性疾患の発症には広く異常蛋白質の凝集が関与することも提唱した[4-5]．現在，「ポリグルタミン病」という名称は，アルツハイマー病，パーキンソン病と並ぶ神経変性疾患を代表する名称の一つとなっている．

京都から大阪，そして再び京都へ

京大で楽しく研究に没頭していると，今度は，中西先生の恩師の早石修先生（(財) 大阪バイオサイエンス研究所（OBI）所長）から電話があり，OBIに部長として来て欲しいとの依頼を受け，1997年の4月に大阪に転居した．

OBIでは，異常蛋白質の凝集がどのようなメカニズムで神経変性を引き起こすのかを解明することを目指した．具体的には，生化学的なアプローチとショウジョウバエを用いた遺伝学的なアプローチでポリグルタミンが引き起こす神経細胞死に関わる蛋白質／遺伝子の同定を目指した．驚いたことに，この2つの全く異なるアプローチによって，同じ蛋白質／遺伝子が同定された[6-7]．それは，VCP（valosin-containing protein）とよばれるATPaseであった．VCPの機能が低下したショウジョウバエで，ポリグルタミンの神経毒性が劇的に弱まるという結果は，VCPの機能を抑制する薬剤で，神経細胞死を防ぐこ

とができるという可能性を示唆していた[7].

私が京都を去るのと入れ替わりに，ソーク時代からの友人であった梅園和彦博士が奈良先端大からウィルス研の教授として京大に赴任した．以前より，京都大学に医，理，農，薬といった研究分野の垣根を無くした我が国初の生命科学系の独立研究科を作るという構想があった．ある日梅園教授から，国立大学で初めての試みとして，民間の研究者を迎え入れる連携講座というのを新しい研究科の目玉として作りたいので，是非参画して欲しいという依頼があった．早石所長からも快諾をもらい，1999年4月の京都大学大学院生命科学研究科の創立時より連携講座を兼務することとなり，その2年後，基幹講座の教授として，再び京大に帰ることとなった．

創薬研究の開始：VCPのATPase活性に対する阻害剤の開発と展開

京大教授になったのを契機に，長年の夢である難治性疾患に対する創薬研究を開始することを決意した．その頃，VCP内の1アミノ酸変異により，IBMPFD (inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia) というヒトの優性遺伝病が引き起こされることが報告された．IBMPFDでは，大脳皮質に加え，心筋，骨格筋など，ATPの消費量の多い臓器が障害を受ける．さらに，同様のVCP内の1アミノ酸変異によって，優性遺伝性の家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を引き起こすことが報告された．我々の解析の結果，病気を引き起こす変異VCPは，解析した全てで，ATPase活性が亢進していることが判明した．さらに，文献上，病態の重篤さとVCPのATPase活性の亢進とが相関しているように見えた．これらの知見は，VCPのATPase活性を抑制することの有用性を示唆しており，前述したショウジョウバエを用いた実験結果とも良く符合していた．そこで，VCPのATPase活性を特異的に抑制する化合物を作りだすことを目的として，創薬研究を本格的に開始した．

まず，VCP蛋白質のATPase活性の阻害を指標に，既存化合物をスクリーニングし，細胞毒性を示さずにVCPのATPase活性を抑制する化合物を見いだした．続いて，この化合物の構造展開を行い約200種類の新規化合物を合成し，それらをKUS(Kyoto University Substance) と名付けた．KUSの幾つかは，100nM前後のIC_{50}でVCPのATPase活性を特異的に阻害した[8].

これらのKUSは，細胞毒性が無いばかりか，細胞死が誘導されるような培養条件，例えば，低グルコース，血清除去，ミトコンドリアの呼吸鎖阻害剤処理のようなATPを減少させる厳しい培養条件で，細胞内のATPの減少を抑制し，細胞死を抑制する作用を持つことが判明した[8-13]．さらにこの時，ERストレスが抑制されていることが判明した[8-13]．即ち，種々のストレス下で，VCPのATPase活性を抑制することで細胞のATPレベルの低下が抑制され，その結果として，ERストレスが緩和され，細胞を細胞死から守ることができることが明らかになった．さらに，*in vitro*及び*in vivo*の実験を重ねて絞り込みを行い，実験動物を用いる前臨床試験を行う化合物としてKUS121を選定した．

KUS121の投与は，マウスの網膜色素変性モデル[8]，緑内障モデルモデル[9]，網膜中心動脈閉塞症モデル[10]，パーキンソン病モデル[11]で神経細胞死を防ぎ，劇的な発症の予防・遅延効果を示した．また，心筋梗塞[12]および脳梗塞のモデル動物の梗塞領域を有意に減少させた．動物実験で治療効果が観察された上記疾患の内，網膜中心動脈閉塞症に対する第I/IIa相の臨床試験が京大病院で行われ，安全性のみならず顕著な治療効果が確認された．この結果を受け，現在，次相の臨床試験の実施にむけて準備中である．

おわりに

当初，VCPのATPase活性を阻害すれば，神経細胞死を抑制できるのではないかという漠然としたアイデアから始めたKUSの開発であるが，KUS121は，当初の予想を超えて，色々な難治性疾患モデルで細胞保護効果を示して病態を改善することが確認できた．即ち，一見全く関連が無いと思われている多くの難治性疾患を治療する戦略として，障害臓器でのATPレベルを維持することが極めて有効であることを示すことができたと考えている．その一つの方法が，KUSによるATPの消費の抑制であるが，ATPの産生を誘導する薬剤も同様に期待できる[11]．このようなATPレベルを維持する薬剤 (ATP制御薬) として，KUS121を一日でも早く患者さんに届けるために，さらなる研究に取り組んでいきたいと考えている．

文　　献

1）Kakizuka A, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 1991; 66(4):663-74.

2）Dyck JA, et al. A novel macromolecular structure is a target of the promyelocyte-retinoic acid receptor oncoprotein. *Cell* 1994;76(2):333-43.

3）Kawaguchi Y, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8(3):221-8.

4）Ikeda H, et al. Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death in vitro and in vivo. *Nat Genet* 1996;13(2):196-202.

5）Kakizuka A. Protein precipitation: a common etiology in neurodegenerative disorders? *Trends Genet* 1998;14(10):396-402.

6）Hirabayashi M, et al. VCP/p97 in abnormal protein aggregates, cytoplasmic vacuoles, and cell death, phenotypes relevant to neurodegeneration. *Cell Death Differ* 2001;8(10):977-84.

7）Higashiyama H, et al. Identification of ter94, Drosophila VCP, as a modulator of polyglutamine-induced neurodegeneration. *Cell Death Differ* 2002;9(3):264-73.

8）Ikeda HO, et al. Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. *Sci Rep* 2014;4:5970.

9）Nakano N, et al. Neuroprotective effects of VCP modulators in mouse models of glaucoma. *Heliyon* 2016;2(4):e00096.

10) Hata M, et al. KUS121, a VCP modulator, attenuates ischemic retinal cell death via suppressing endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep* 2017;7:44873.

11) Nakano M, et al. ATP Maintenance via Two Types of ATP Regulators Mitigates Pathological Phenotypes in Mouse Models of Parkinson's Disease. *EBioMedicine* 2017; 225-241.

12) Ide Y, et al. Cardio-protective effects of VCP modulator KUS121 in murine and porcine models of myocardial infarction. *JACC Basic Transl Sci* 2019 ; in press.