

ペルオキシソームを介した脂質代謝制御

- 副腎白質ジストロフィー治療薬開発の基礎研究

富山医科薬科大学薬学部分子細胞機能学
守田 雅志

はじめに

ペルオキシソームは直径0.1~2 μ mの細胞内小器官で、すべての真核細胞に存在する。ペルオキシソームには様々な代謝系が存在しているが、最も主要なものは脂肪酸の酸化で、ミトコンドリアとは全く異なった酵素系で脂肪酸、特に炭素数22以上の極長鎖脂肪酸や分岐脂肪酸の酸化などを行っている。先天的にペルオキシソームを形成できないZellweger症候群の患者は、生後半年以内に死亡する。このことはペルオキシソームが生体にとって必要不可欠な細胞内小器官であることを示している。本フォーラムでは特にペルオキシソーム病のひとつである副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy, ALD)と呼ばれる疾患について、その生化学的解析を含めた治療薬開発の基礎研究についてご報告する。

副腎白質ジストロフィー(ALD)

副腎白質ジストロフィー(ALD)は男児2~5万人に一人の割合で発病するX染色体劣性遺伝子疾患で、組織における極長鎖脂肪酸含量(炭素数22以上)の異常蓄積を生化学的特徴とする。中でも最も患者数の多い大脳小児型ALDでは、中枢神経系の進行性脱髄と副腎不全を呈する。この疾患の原因タンパク質ALD protein(ALDP/ABCD1)はATP-binding cassette(ABC)タンパク質ファミリーに属するペルオキシソーム膜タンパク質で、膜貫通ドメインとWalker A/B motif及びABC signature motifを含むヌクレオチド結合ドメインからなる。ALDPはハーフサイズのABCタンパク質であり、ダイマーとして機能していると考えられている。ALDPと相同性を持つ哺乳類ペルオキシソーム膜ABCタンパク質PMP70(ABCD3)や酵母Pxa1p/Pxa2pが、長鎖脂肪酸CoAのペルオキシソーム内への輸送に関与していることから、ALDPは酸化の基質となる脂肪酸(極長鎖脂肪酸もしくはそのCoA体)の輸送に関与していると予想されている。

ALDの脂肪酸代謝異常

ALD患者の各組織では極長鎖脂肪酸含量の異常蓄積が認められ、特に脳ではこの蓄積が神経変性の要因の一つと考えられている。現在、ALDPの機能不全により起こる組織への極長鎖脂肪酸の異常蓄積は、ペルオキシソームでの極長鎖脂肪酸酸化の低下、さらには脂肪酸延長反応の亢進が原因と推察されている。実際に、ALDPを欠損したALD患者由来線維芽細胞では極長鎖脂肪酸酸化活性は正常の約30%まで減少、脂肪酸延長反応は約2倍に増加、極長鎖脂肪酸(特にC26:0)含量は正常の10倍以上に増加している。このALD細胞に正常ALDPを強制発現すると極長鎖脂肪酸酸化活性が回復し、また正常細胞のALDPをノックダウンすると酸化活性は減少した。また、ペルオキシソーム形成異常症(Zellweger)の患者由来線維芽細胞では、極長鎖脂肪酸の酸化活性が完全に消失することから、ペルオキシソームは極長鎖脂肪酸酸化のための唯一の細胞内小器官であり、ALDPがペルオキシソームにおける極長鎖脂肪酸の酸化に関与していることは間違いない。しかし、

ALDP を欠損した細胞でも約 30%程度の活性は維持しており、ALDP を介さない極長鎖脂肪酸の 酸化系が存在していることを示している。我々は、この 酸化系を活性化することにより、極長鎖脂肪酸の蓄積を軽減することができないか検討することを計画した。

ALD 治療の現状

ALD の治療薬に関してこれまで多くの報告があるが、今のところ良い治療法は見つかっていない。骨髄移植は有効とされているが、リスクが高く、また移植時期も限られている。不飽和脂肪酸のオレイン酸とエルカ酸の混合液が血清中の極長鎖脂肪酸含量を低下させることが報告され、以前より Lorenzo's oil として臨床で使用されている。その後、ロバスタチンなどが治療薬として有効と報告されたが、いずれもその有効性については結論が出ていない。この様な現状を踏まえ、植物フラボノイドの中から、ペルオキシソーム 酸化系を活性化する有効成分の探索を行った。

植物由来フラボノイドの極長鎖脂肪酸代謝への効果

100 種類以上の植物由来フラボノイドについて、ALD 線維芽細胞の極長鎖脂肪酸代謝異常の改善を指標にスクリーニングを行った。その結果、複数のフラボノイドに活性化効果が認められ、特にフラボノイド誘導体 baicalein 5,6,7-trimethyl ether (BTM)が、ALD 線維芽細胞の極長鎖脂肪酸 酸化を活性化した。さらに BTM を 2 週間処理した ALD 細胞では極長鎖脂肪酸含量 (C22:0, C24:0, C26:0) が有意に減少した。この極長鎖脂肪酸 酸化活性化効果は cell-free の系では認められないことから、BTM はペルオキシソームの 酸化系酵素を直接活性化していないことが確認された。

コレステロールエステル代謝への効果

ALD 患者では、副腎や脳において極長鎖脂肪酸がエステル結合したコレステロールエステルの含量が増加している。特に中枢神経系の脱ミエリン化部位でのコレステロールエステルの含量は正常の 25~30 倍まで増加していることが報告されており、また患者の副腎ではコレステロールエステルを含んだ封入体の形成が認められる。ALD 患者由来線維芽細胞に BTM を処理し、コレステロールエステル代謝への影響を調べた結果、ALD 細胞ではコレステロールエステルへの極長鎖脂肪酸の取り込みが増加しており、BTM 処理によりその取り込みが抑制された。

BTM によるコレステロールエステルへの極長鎖脂肪酸の取り込みの減少は、ペルオキシソーム 酸化の活性化と共に、極長鎖脂肪酸蓄積の減少と密接に関連していると考えられる。

まとめ

ペルオキシソームは脂肪酸代謝、特に極長鎖脂肪酸の代謝に関与しており、その代謝異常は特に脳において重大な影響を与える。現在、ALD の詳しい発病メカニズムは解明されていないが、いずれにしても脳における極長鎖脂肪酸の蓄積は、この疾患の原因のひとつになっていると考えられ、極長鎖脂肪酸蓄積を正常化することを指標とした有効成分の探索は意義があると考えられる。今回、植物由来フラボノイド BTM が、細胞レベルで極長鎖脂肪酸代謝の異常を正常化する作用があることを見出した。今後、BTM をリード化合物として様々な誘導体を合成し、細胞レベルでの評価と共に、体内への吸収や血液脳関門を介した脳への移行など、バイオアベイラビリティを考慮した個体レベルでの評価を行い、ALD 治療薬開発につなげたい。

<略歴>

氏 名 守田 雅志 (もりた まさし)

生年月日 1962年2月20日

学 歴

1984年3月 富山医科薬科大学薬学部卒業

1984年4月 富山医科薬科大学薬学部博士前期課程入学

1986年3月 富山医科薬科大学薬学部博士前期課程修了

職 歴

1986年4月 富山医科薬科大学薬学部教務職員

1990年4月 富山医科薬科大学薬学部助手

2003~2004年 アメリカジョーンズホプキンス大学 在外研究員