

副腎白質ジストロフィー： 病態の多様性と新規診断・治療薬開発を目指して

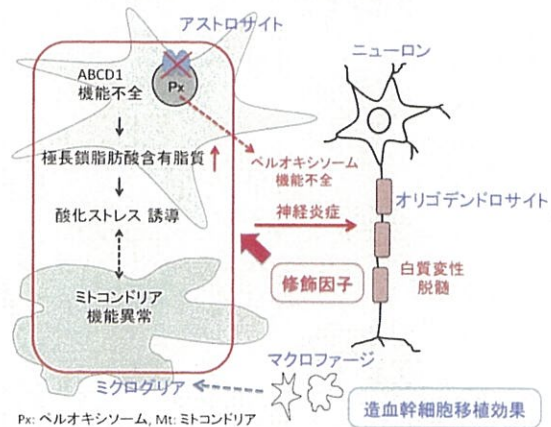
富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）・分子細胞機能学
教授 今中 常雄

難治性疾患の病態解析と治療法開発は重要な課題であり、総合的な方法論を用いての取り組みが求められている。特定疾患である副腎白質ジストロフィー（ALD）は、中枢神経系の脱髄と副腎機能不全を特徴とする X 連鎖性の難治性神経疾患である。病因遺伝子 *ABCD1* の機能不全による極長鎖脂肪酸の蓄積を認めるが、炎症性脱髄を引き起こす発症機序の詳細は不明である。また遺伝子変異に相関しない多様な病型が存在し、発症前に診断をしても予後の推測は不可能であり、病型を規定する修飾因子の解明が期待されている。現在、唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植であるが、その治療機序も不明である。従って、発症メカニズムの解明、発症予知診断法の確立、治療薬の開発は臨床現場や患者会から要望される喫緊の課題である。我々は国内複数の施設と共同で ALD の病態解明と治療法開発を進めており、その取り組みを紹介する。

1. 病態の多様性と発症メカニズム

ABCD1 は、ABC トランスポーターファミリーに属するペルオキシソーム膜タンパク質で、極長鎖脂肪酸 CoA のペルオキシソーム内への輸送に参与している。ALD では、*ABCD1* の機能不全により極長鎖脂肪酸のβ酸化が低下し、細胞内での極長鎖脂肪酸含有脂質が顕著に増加している。蓄積した極長鎖脂肪酸が引き金となり、ミエリン膜の物理的不安定、ミトコンドリアの機能障害と酸化ストレス誘導、脂質抗原の提示による免疫系の

図1. 脳におけるALDの病態(仮説)



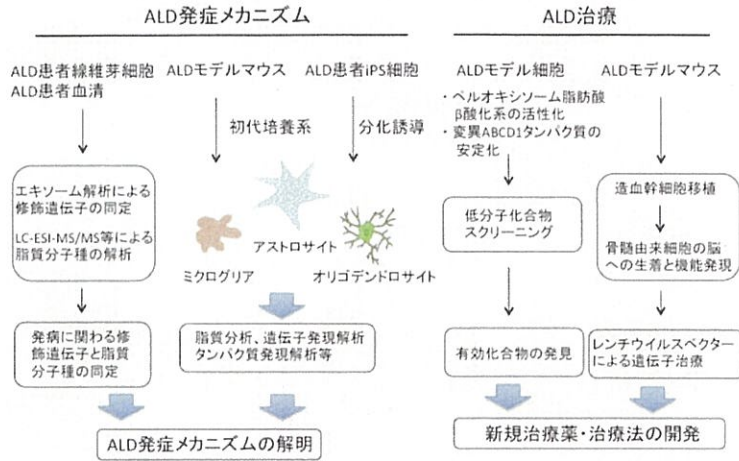
変動等を介して、最終的に活性化されたアストロサイトやミクログリアからの炎症性サイトカインの産生誘導等で脱髄が起こると推定されている（図1）。一方、*ABCD1* 遺伝子変異に相関しない多様な臨床病型が存在する。3~10 歳で発症し数年で寝たきりになる重篤な小児大脳型、成人以降に歩行障害などの脊髄症状で発症する adrenomyeloneuropathy (AMN)、副腎機能不全のみのアジソン病など多彩であり、臨床病系を規定する発症修飾因子（遺伝子）の存在が推定される。エクソーム解析による修飾遺伝子の同定を目指した解析等が進んでいる（図2）。

2. ALD 診断法の開発

ALD の診断には、血漿中の極長鎖脂肪酸含有脂質が増加していることより、加水分解後の脂肪酸組成分析による C26:0/C22:0 値が用いられる。しかしながら、この数値の上昇は、病型を反映していないので、発症メカニズムや予後を推定するためには、多様な極長鎖脂肪酸を含有し

た脂質分子種そのものを解析する必要があると考えている。我々は近年著しく発展した高速液体クロマトグラフィー質量分析計を用い、網羅的に極長鎖脂肪酸含有脂質を高感度に定量し構造決定することにより、病態解明と新規バイオマーカー探索を目指している。ALD患者由来の線維芽細胞や血漿、ALDモデルマウスの臓器等を解析したところ、複数のリン脂質に極長鎖脂肪酸が含まれ、C26:0以外にも種々の極長鎖脂肪酸分子種が存在することが明らかになった。極長鎖脂肪酸含有脂質の多様性と病態の関連性、バイオマーカー同定の可能性について考えてみたい。

図2. ALD発症メカニズムの解明と治療薬開発

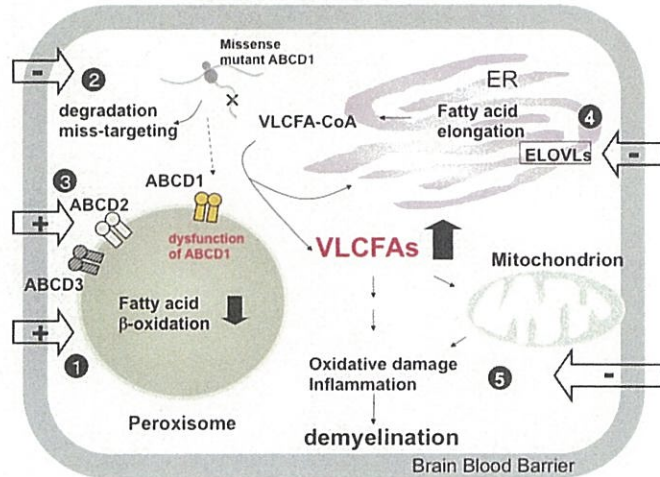


が明らかになった。極長鎖脂肪酸含有脂質の多様性と病態の関連性、バイオマーカー同定の可能性について考えてみたい。

3. ALD 治療薬の開発

ALD 治療薬開発のためには図3に示すように5つのアプローチが考えられる。我々は、①極長鎖脂肪酸代謝を改善する化合物の探索、②ミスセンス変異 ABCD1 タンパク質を安定化する化合物の探索、③骨髄移植による神経変性抑制のメカニズム解明などについて検討してきた。これまでに極長鎖脂肪酸代謝を改善する複数の化合物を見出した。また、ALD患者で報告されているミスセンス変異の約70%で ABCD1 タンパク質が検出されないことから、変異 ABCD1 タンパク質を安定化する化合物は治療薬候補となる。これまで変異 ABCD1 タンパク質の安定化を示す低分子化合物の探索を目的としたスクリーニング系を構築し、

図3. ALD治療薬開発のターゲット



いくつかの候補化合物を見出した。一方、骨髄移植は神経変性を抑制することから、骨髄由来細胞が脳内でどのような細胞に分化し、どこに分布生着しているかを解析することは、発病メカニズムの解明、及び今後の遺伝子治療に重要である。これまでマウスを用いて、移植した骨髄由来マクロファージがミクログリア様細胞として脳内に広く分布生着すること、ヒト ABCD1 遺伝子を導入した造血幹細胞移植でも ABCD1 タンパク質がミクログリア様細胞に安定に発現していることを確認した。

以上のアプローチから、ALD 発症機構及び今後の診断薬・治療薬開発について紹介したい。

略歴

学歴

1975年 3月 広島大学医学部総合薬学科 卒業
1977年 3月 広島大学大学院薬学研究科修士課程 修了
1985年 2月 薬学博士（東京大学）

職歴

1977年 4月 帝京大学薬学部助手
1985年 4月 米国・ロックフェラー大学博士研究員
1988年 7月 帝京大学薬学部講師
1997年 4月 帝京大学薬学部助教授
1998年 4月 富山医科薬科大学薬学部教授
2004年 4月 富山医科薬科大学学長補佐（2005年9月まで）
2005年10月 富山大学薬学部教授（大学統合）
2006年 4月 富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）教授（部局化）
2009年10月 富山大学薬学部長（2013年9月まで）
現在に至る

所属学会等

日本薬学会
日本生化学会（評議員）
日本分子生物学会
日本細胞生物学会
日本動脈硬化学会（評議員）
American Society for Cell Biology
American Society for Biochemistry and Molecular Biology
New York Academy of Science
Biological Research (Editorial Board)