

先天性魚鱗癬様紅皮症の新規治療法の開発

名古屋大学医学部皮膚科 助教 小川 靖



【研究の背景】

私達はこの度、難病医学研究財団から、貴重なご支援を賜り、「先天性魚鱗癬様紅皮症」という皮膚の難病の新しい治療法の開発に取り組んでおります。

この疾患では、生まれたときから全身に紅斑、水疱とびらんが現れたり、または皮膚が膜のように変化します。乳児期をすぎると、全身の皮膚が乾燥した鱗状に変化し、この症状が終生続きます。遺伝子の変異により起きる病期である事が分かっており、全国に100-300人の患者さんがいると推定されています。様々な対症療法が行われていますが、まだ病気の原因に基づく根本的な治療法は有りません。この疾患を引き起こす原因となる遺伝子は幾つか知られていますが、日本人ではABCA12という遺伝子の変異が原因となる事が一番多い事が知られています。

これまでも私達の研究室では患者さん達の診療に携わる中で、ABCA12の様々な変異を同定してきました。そのなかで、この病気を治療する新しい方法を探してきました。

【研究の目的】

私達は現在、ABCA12の変異の中をもつ方達の一部において、「分子シャペロン薬」という新しい薬剤が治療効果をもたらすのではないかと考えています。ABCA12という蛋白質は皮膚の表面のケラチノサイトという細胞の中で、皮膚のバリアを作る脂質を適切な場所に輸送するという、重要な役割を果たしています。先天性魚鱗癬様紅皮症ではABCA12が十分機能しない事で、適切に皮膚の角層が作られなくことが、疾患を引き起こす原因となります。

遺伝子変異も蛋白質の決まった場所に起きる訳ではなく、いろいろな場所に起きます。このため、ABCA12の機能が低下する原因は様々です。ある種の変異はABCA12蛋白質を正しい形に折り畳まれることを阻害し、その結果、大部分のABCA12蛋白質が細胞の中で本来有るべき場所に移動できなくすることで、疾患を起こすと考えられます。人間の体にはABCA12と近い構造と機能を持った蛋白質が他にも多数あるのですが、これら類縁の蛋白質でも同じように折りたたみを阻害する遺伝子変異が知られており、その結果様々な病気が起きている事が近年分かってきています。

「分子シャペロン薬」という薬剤はこれらの蛋白質が本来の形に正しく折り畳まれる事を助ける効果があります。ABCA12の他のファミリー蛋白質では、この「分子シャペロン薬」が変異のあるタンパクを実際に正しく折り畳むことを示した研究が幾つか報告されています。

もし、実際に、ABCA12の遺伝子変異をもつ患者さんの中で、このようなタンパクの折りたたみの障害により病気が起きている方がいる事を証明できれば、この様な薬剤を皮膚に塗ったり、内服したりする事で症状を和らげることができるかもしれません。「分子シャペロン薬」にもいろいろな種類がありますが、その中には実際に内服する事が可能な薬剤も含まれています。従って私達は、この研究を進める事で、将来的に、患者さんごとの遺伝子変異の内容に合わせた、新しい治療法を実現できる可能性があるかと期待しています。

【研究の計画と方法】

今回の研究では、次の3つのプロジェクトを進める事で、新しい治療法の開発に結びつける事を目指しています。

- ① 先天性魚鱗癬様紅皮症での実例から分子シャペロン薬が効く可能性のある変異を見いだす。
- ② 実際の病気のメカニズムを精確に反映した、先天性魚鱗癬様紅皮症モデルマウスを作成する。
- ③ 分子標的薬により、モデルマウスの症状が改善する事を確認する。

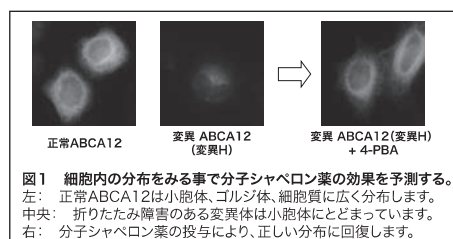
これから下の文章で、現在の進行状態を説明致しますが、現在は②の途中まで進行しています。

【これまでの研究成果】

- ① 先天性魚鱗癬様紅皮症での実例から分子シャペロン薬が効く可能性のある変異を見いだす。

私達は今までに知られている全てのABCA12の変異について、折り畳み異常により機能障害が起きるものとそうでないものを区別することに成功しました。

ABCA12の蛋白質が正常に折り畳まれないとき、未完成の蛋白質は細胞内の小胞体という器官にとどまり、正常な蛋白質と比べて、細胞内での分布が異なって観察されます(図1)。これにより、私達は分子シャペロン薬により治療できる可能性のある遺伝子変異を複数確認しました。



一方で、同じ*ABCA12*の変異でも、細胞内分布が変化しないものもありました。これらの遺伝子変異は*ABCA12*の折りたたみは障害しないものの、タンパクの重要な機能部位そのものが変化して機能が失われていると考えられました。このような場合は、残念ながら今回の研究テーマである分子シャペロン薬での治療は困難と考えられます。しかし、折りたたみ異常による機能障害の場合は、分子シャペロン薬により折りたたみを正しくすれば、蛋白質は元の機能を発揮する事がこれまでの研究により示唆されています。

折りたたみ異常を起こして、小胞体にとどまっていた変異*ABCA12*に、分子シャペロン薬の一つである4PBAを投与すると、細胞内での分布が正常化する事が分かりました(図2)。

現在我々は、4-PBAの投与により分布が正常化した変異*ABCA12*が、実際に本来の機能を果たしている事を証明する実験を進めています。*ABCA12*の機能は細胞内での脂質の輸送ですが、この輸送が正しく行われている事を、人工的に失わせたマウスのケラチノサイトと蛍光を発する色素を用いて、確認する実験系を作成しました(図3)。変異*ABCA12*の機能が分子シャペロン薬で回復する事を、この実験方法によって確認している所です。

② 実際の病気のメカニズムを精確に反映した、先天性魚鱗癬様紅皮症モデルマウスを作成する。

③ 分子標的薬により、モデルマウスの症状が改善する事を確認する。

新しい治療法を開発する為には、病気のメカニズムを精確に反映した動物モデルが欠かせません。残念ながら、先天性魚鱗癬様紅皮症においては、このようなモデルが存在しない為、治療に関する研究が進んでいないのが現状です。私達はこの状況を打破するため、独自のモデルマウス作製を行っています。

マウスの*ABCA12*を遺伝子操作により破壊して、*ABCA12*が完全に失われたマウス(*ABCA12*ノックアウトマウス)を作製しました。このマウスは最重症の遺伝性角化異常症である、道化師様魚鱗癬という疾患のモデルマウスとなるのですが、生後すぐに死んでしまいます(図4)。一方で私達は遺伝子操作により、人の*ABCA12*を人工的に発現するマウスも作製しております。これらのマウスを掛け合わせることで、ヒトの*ABCA12*がマウスの*ABCA12*の代わりに機能して、生き続けるマウスを作る事を作ります。既に一度このような実験を試みたのですが、人工的に発現させたヒト*ABCA12*の発現量が少なく、うまく行きませんでした。幸いなことに、新たにヒト*ABCA12*の発現の強いマウスを作成することができ、これにより次のステップに進むことができると考えています(図5)。

今後は、①で分子シャペロン薬の治療対象として可能性のある遺伝子変異のある*ABCA12*を発現する遺伝子改変マウスを作り、同じような実験をします(図6)。先天性魚鱗癬様紅皮症の遺伝子変異では、*ABCA12*の機能異常は有るのですが完全に失われている訳ではないため、生まれてくるマウスも生存する事を予想しています。このように実際の患者さんと全く同じ皮膚病態をもつマウスを用いて分子標的薬の効果を確かめる予定です。

【今後の課題と展望】

一般にモデルマウスを用いた実験は時間がかかりますが、この研究が、実際に患者さんの利益になる日が来る事を信じて今後も研究を進めていきます。4PBAを始め、分子シャペロン薬には実際に薬として使用できそうな薬剤がありますので、私達も期待を持って研究に進進しております。

また、この研究に関わらず、私達の研究室では広く先天性魚鱗癬の臨床的、基礎的研究を行っています。難病にお悩みの患者様のご期待に添えるよう、今後とも尽力いたします。

