

小児科診療 UP-to-DATE

2018年5月30日放送

オートファジーと小児疾患

自治医科大学 小児科
准教授 村松 一洋

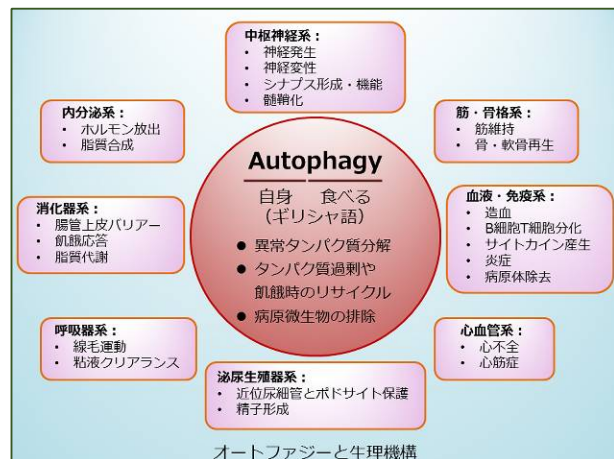
はじめに

オートファジーとは 2016 年の大隅良典博士のノーベル賞受賞により、一般に広く知られるようになった生命現象で、「細胞内の自己の成分をリソソームで分解する機能」のことです。細胞の恒常性を維持するために必須の機能で、細胞にとって保護的な作用をもちます。今回は、オートファジーとそれに起因する小児疾患について概説します。

オートファジーとは

オートファジーの過程は、隔離膜と呼ばれる脂質二重層の膜が小胞体などから伸展しながらオートファゴソームとして細胞質の一部を取り囲み、それがリソソームと融合してオートリソソームとなって内膜とともに内容物を分解するというものです。

オートファジーに関わる分子群の多くは 1990 年代初めから大隅博士らによる酵母を用いた遺伝学的研究によって明らかにされてきました。これらの多くは限られた分解基質を対象とする選択的なオートファジーに必要なものです。一方で、飢餓状態などで誘導される非選択的な「ごくふつうのオートファジー」などすべてのタイプのオートファジーに必要な「コア ATG 遺伝子」

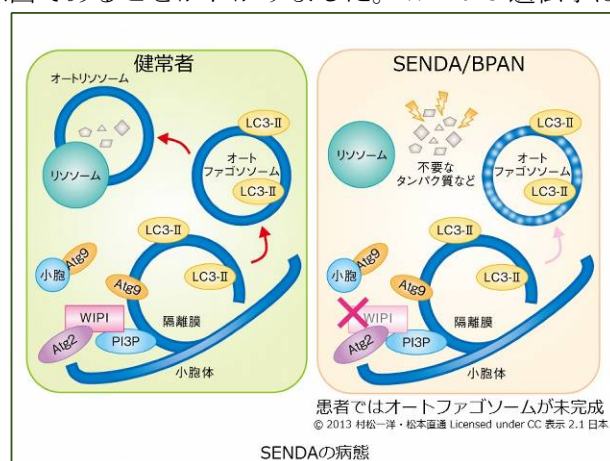


見を示すので、成人期以降であれば臨床経過と脳 MRI での診断が可能となります。一方、症状進行前すなわち小児期では症候が非特異的であり、一般的な MRI 画像では特徴的な所見を得にくいことから、その診断が難しいのではと考えられていましたが、最近は鋭敏に鉄を検出できる T2* 強調画像や、磁化率強調画像 (SWI) で撮像することで 10 歳未満でも黒質や淡蒼球の鉄沈着所見を確認できることがわかってきました。

国内で遺伝子診断を経て SENDA/BPAN と確定した 15 例の臨床症状を検討してみると、全例で SENDA/BPAN に特徴的な経過を呈していました。多くの患者は幼少期よりけいれんを認め、一部は難治性てんかんとして治療を受けていることもわかりました。さらに、手の常同運動を呈する場合もあり、当初 Rett 症候群ではないかと考えられていた症例も存在しました。脳に鉄が沈着する疾患ということでフェリチンなど鉄代謝に関する検査値の変動も考えられますがその点はまだよくわかっていません。

治療は決定的な方法がないのが実情です。ドパミンアゴニスト等のドパミン製剤を使用してもその効果は限定的で、薬剤のみでは症状改善には至りません。しかしながら、症状進行後まもなく Intrathecal Baclofen therapy (ITB 療法) を開始したところ、進行を抑制でき支持歩行が可能で経口摂取も維持できている症例を私達は経験しています。対症療法ではありますが Botulinum toxin (BTX) 療法と併せて現時点で考慮される治療法の 1 つと考えています。

SENDA/BPAN は全エクソーム解析などから、X 染色体短腕 (Xp11.23) にある *WDR45* 遺伝子の de novo 変異が見出され *WDR45* 変異が原因であることがわかりました。*WDR45* 遺伝子はオートファジーに必須である出芽酵母の *Atg18* 遺伝子の、ヒトにおけるホモログのひとつであり、WIPI4 (WD40 Repeat Protein Interacting with Phosphoinositides) をコードする遺伝子です。患者のリンパ芽球を使用してオートファジーの活性を調べたところ活性が減少していることがわかりました。蛍光免疫染色からは多くのオートファゴソーム形成が早期の過程で停止しており未完成の状態



であることが示されました。つまり患者リンパ芽球では WIPI4 の発現が著しく低下し、オートファジーの活性も低下、そして早期オートファゴソームの形成障害があり、これは SENDA / BPAN がオートファジーの機能不全により発症する疾患であることを意味します。

カナダにおいては、比較的重い知的障害を有する 41 家系の小児において de novo 変異を網羅

的にスクリーニングしたところ、1家系で *WDR45* 変異が見いだされました。遺伝子検査が早期に実施されるようになると、症状進行前に診断される症例が今後増えてくると予測されます。

Vici 症候群

次に Vici 症候群です。Vici 症候群は *EPG5* 遺伝子の変異により *rab7* を介したオートリソソームの形成が低下することによってオートファジー機能不全を生じる疾患で、脳梁の形成不全、白内障、心筋症、複合免疫不全、色素沈着の減少などを特徴とする劣性遺伝性の多系統疾患です。Vici 症候群の患者のエクソーム解析から *EPG5* 遺伝子の変異が同定されました。これまでの研究からは *EPG5* はオートリソソームの成熟に関与すると考えられていて、Vici 症候群患者由来の線維芽細胞ではオートファジーの活性の低下とともに、オートファジーの選択的な基質である p62 や NBR1 の蓄積が確認されました。

Vici 症候群の剖検例では、心筋細胞の空胞変性、小脳 Purkinje 細胞の軸索腫大などの変性所見を認めました。さらに、動物モデルでは大脳皮質の錐体ニューロンおよび脊髄の運動ニューロンが傷害され、骨格筋の筋原性の萎縮を認めました。ニューロンおよびグリア細胞ではオートファジー基質の p62 が蓄積しており、オートファジーの活性の低下が認められ、*EPG5* 遺伝子変異がオートファジー機能不全に関与することが強く示唆されます。



Joubert 症候群

最後に Joubert 症候群です。Joubert 症候群は筋緊張低下、呼吸異常、眼球運動失行、小脳虫部低形成・欠損を示す先天性の疾患で原因遺伝子は 30 以上が知られています。そのうちの 1 つ *INPP5E* はオートファジーの最終過程であるリソソームとオートファゴソームの融合を促進することが示されました。このことから、オートファジーの機能不全によって Joubert 症候群が発症している可能性が示唆されます。

オートファジー病の治療について

現時点では有効な治療法がないのが実情です。オートファジー活性を制御する既存の薬剤が多く知られています。例えばカルバマゼピンやラパマイシン、クロニジンなどが挙げられます。オートファジーを活性化させることで停滞していた分解機構が進み、分解と合成のバランスが改善すると予想されますが、オートファジー活性だけに影響する薬剤があればより理想的です。そのような点からも創薬に関しては十分な可能性を秘めている領域ではないかと考えられます。薬物以

外にも遺伝子導入などの先進的治療も考慮されます。

おわりに

オートファジーと小児疾患について概説しました。分子機構の解明は飛躍的な進展が認められていますが、ヒトの疾患との関連や病態生理における意義など、まだまだわからない点が多々あります。疾患の治療方法についても同様です。今後は、オートファジー病の病態における役割の解明と治療方法の開発が待たれます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>