小胞体操作によって凝集体形成を防ぎ、タンパク質凝集体難病を予防する

大学院医歯薬学研究部薬学域 教授
山﨑哲男（やまざき てつお）
千葉大学医学部医学科卒。
2009年より現職。専門は生化学。

the most advanced…

難病と聞いて、どんな病気を思い浮かべますか？

アルツハイマー病やパーキンソン病、ＡＬＳ（筋委縮性側索硬化症）、筋ジストロフィー…。「難病」とはその名の通り、どうしたらいいか分からないうえに、なぜそうなるのかも分からない、原因不明の病。

今、まさに身近な人が難病に苦しんでいるという人もいるかもしれません。

山﨑先生のラボでは、こうした取り付く島もない難病治療の研究に取り組み、難病を引き起こすタンパク質凝集体を作らせない方法と、それを活用することで難病を予防できる可能性を、世界に先駆けて見出しました！

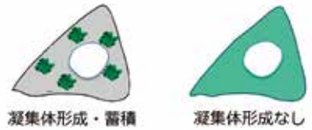
原因遺伝子は違えど、問題はタンパク質凝集体

例えばアルツハイマー病とＡＬＳ。症状は似ていませんが、難病といわれるものには共通する点があります。

細胞の中には核やミトコンドリアなどがあり、それらはタンパク質がぎっしり詰まった中に浮かんでいるような状態です。なんらかの原因でタンパク質が固まることを凝集（ぎょうしゅう）といい、この凝集体が原因でＡＬＳやアルツハイマー病が発症し、凝集体がどんどん蓄積することによって症状が進行していきます。

「凝集」という言葉は、あまり耳馴染みがないかもしれませんが、日常生活の中で目にする機会は意外とたくさんあります。

玉子焼きや目玉焼き、焼き肉などは、タンパク質が熱で固まった「凝集」の一例です。凝集自体が必ずしも悪い現象というわけではなく、本来、人間の細胞内にはタンパク質凝集体が蓄積しないようになっています。



まさに最先端研究！ウィキペディアにも掲載

難病治療の研究は「どうして起きるのか」という原因究明と、「どうしたらいいか」という治療方法の確立、この２つの柱で進められています。

山﨑先生は「僕自身、医者をやっていた経験もあり、患者さんのＱＯＬ（クオリティ・オブ・ライフ）を少しでも向上させるために最低ラインとして〝どうしたらいいか〟は知りたい」といいます。

「アルツハイマー病にしてもＡＬＳにしても、全身が一気に侵されるものではないので、発症したとしてもタンパク質凝集体が蓄積するのを防ぎ、より多くの健全な細胞をより長く保つことができれば、患者さんのＱＯＬの維持は可能です。

難病治療としてはこれまで、できてしまったタンパク質凝集体をほぐす方法が模索されてきましたが、まだ実用化には至っていません。

この他に『筋肉難病の治療に応用できるのではないか』と考えられる手段が３つ、英語版のウィキペディアに掲載されているんですが、そのうちの１本がウチなんです。自分でいうのもナンですが、スゴくないですか？ 英語版だけの掲載なんで、世界中にメチャクチャ広まっているというわけじゃないんですけど」。…スゴイです!!

小胞体とＣＬＮ６が凝集体形成を阻害する

では、どうすればタンパク質凝集体を作らせないで済むのか？

山﨑ラボが提唱するのは、小胞体の活用です。

小胞体はタンパク質や脂肪分を作る役割がありますが、この小胞体の表面にタンパク質（αＢクリスタリン）をくっつけると、病原性タンパク質の凝集を防げることができるといいます。

図３のように、小胞体の表面に強制的にタンパク質（αＢクリスタリン）をくっつけることで、ＣＬＮ６からＡＢＥＲ２（山﨑ラボによる仮称）が引き離されます。ＡＢＥＲ２という足かせが外れるとＣＬＮ６は、αＢクリスタリンと助け合って凝集体を作らせないよう、活動し始めます。

「ＣＬＮ６はこれまでどういった働きをするのか、分かっていませんでしたが、αＢクリスタリンを小胞体の表面にくっつけることで、抑制が解かれ、凝集体形成を阻害する力を発揮することが分かりました。それぞれの分子の役割は他にもまだ解明されていない部分が多いのですが、小胞体膜周囲という微小環境を操作することで、筋肉難病の予防につなげる可能性は大きいと思います」。

基礎医学を研究したい学生大・大・大募集！

３、４年前、アメリカでＡＬＳの研究を支援するため、バケツに入った氷水を頭からかぶるアイス・バケツ・チャレンジが話題になりました。有名人や政治家も参加し、ＳＮＳを通じて情報が拡散したこともあり、ＡＬＳの認知度も高まり、多くの寄附金が集まったニュースは、まだ記憶に新しいのではないでしょうか。

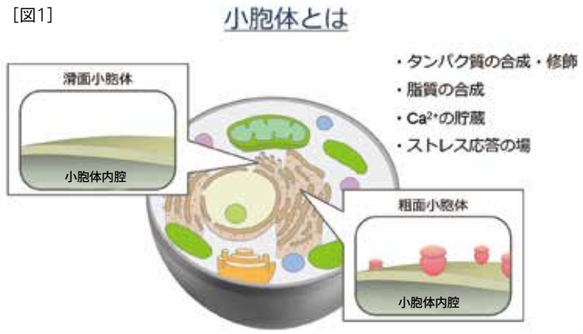
アイス・バケツ・チャレンジの是非はともかく、難病は患者数が少なく、一般的な病気に比べると研究の優先順位も低いため、難病治療に必要なコストと人材を確保するのはとても難しい状況にあるといいます。

「病気ごとに原因が違うので、例えばアルツハイマー病に効く薬やタンパク質を探しだせたにしても、他の病気には使えそうにありません。そうなると病気の数だけ有効な対策を打ち出すが必要がありますが、容易なことではありません。どうやら私たちの開発した方法はオールマイティに活用できそうなんです。

研究結果を独り占めするつもりはまったくありませんが、せっかくここで見つけた研究を、なんとかカタチにしたい。医者を目指すのではなく、基礎医学の研究をやりたい学生は、ぜひうちのラボに入って来て欲しい。徳島でもこうした研究ができることを、ぜひ知って欲しい」と話す山﨑先生。

難病治療に役立つ新薬が徳島から生まれるのも夢ではない…。今後も山﨑先生の研究から目が離せません。

［図1］

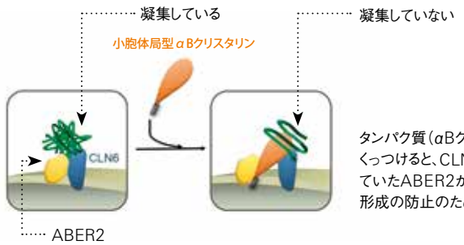


細胞内を漂っているタンパク質（αBクリスタリン）を小胞体にくっつけると、細胞内で凝集体を作らせないシステムが発動する。

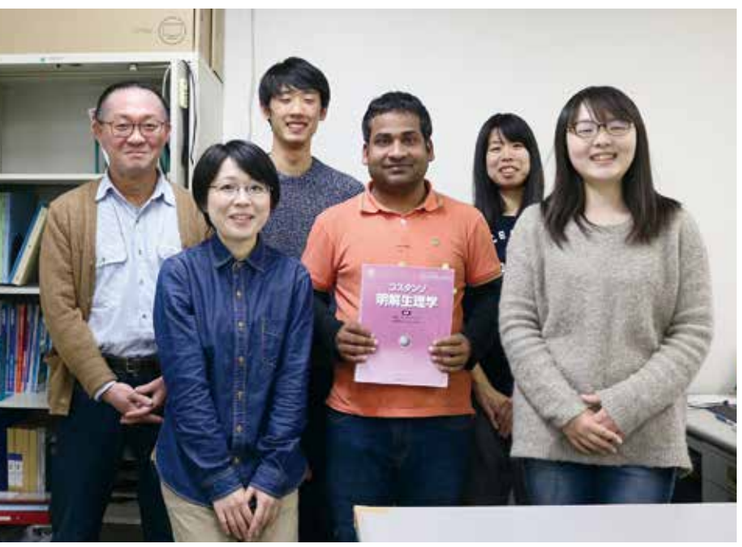
［図2］

タンパク質（αBクリスタリン）は本来、細胞内に一様に分布しているが、ジョイントをつけ、強制的にくっつける。

［図3］



タンパク質（αBクリスタリン）を小胞体にくっつけると、CLN6はその活動を抑制していたABER2から解き放たれ、凝集体形成の防止のため働けるようになる。



山﨑先生の研究室のみなさん