

Lost in RNA の translation 翻訳エラーが脳をとかす

Nature Vol. 435 (556-558)/2 June 2005

小児の脳をとかしてしまう謎の病気の原因は、RNAの翻訳段階におけるエラーにあった。研究者たちは、この恐ろしい病気が一般的な病気の解明にも役立つだろうと考えている。Claire Ainsworth が報告する。

2000年7月、米国カリフォルニア州サンタバーバラのある病院の診察室で、Michael Salsburyは目の前でむせび泣く医師をなだめていた。Michaelは妻のGabriellaとともに、てんかんの症状があらわれ、意識がなく、食事もとれない状態となった、生後間もない愛娘Gracieを連れて、その病院を訪れていた。Gracieの検査を行った医師は、夫妻が最も恐れていた結果を伝えた。それは、Gracieの脳は消失しつつあり、その原因はわからないというものであった。

医師の涙は、何もできない悔しさと絶望感によるものであった。夫妻にとってGracieは、この不可解な病気の犠牲となった最初の子ではなかった。すでに別の2人の娘が、運動能力が奪われ脳の一部がとけてなくなるこの奇妙な不治の病によって、1歳の誕生日を迎えることなく命を落としていた。対応した医師たちの中に、そのような症状に過去に遭遇したことのある者はおらず、夫妻は何年にもわたって十分な診断結果さえ得られないでいたのである。

しかし今日、死亡した娘たちの臓器を研究用に提供したことによって、夫妻はようやくその答えを得ることができた。そしてGracieと2人の姉の命を奪ったこの遺伝性の病気が、まれな神経疾患の枠に収まらない存在であることもわかった。というのも欠陥遺伝子は、RNAからタンパク質への「翻訳」という、生物の生存に不可欠な段階の制御にかかわる遺伝子であったからだ。研究者たちは、翻訳の制御に異常が生じる機構を明らかにすることができれば、がんやアルツハイマー病などの一般的な病気に関する理解も進み、究極的には新たな治療法の開発につながるだろうと考えは始めている。

Salsbury夫妻は、亡くした子どもたちに対する適切な診断がついに下されたことで安堵している。「私たちは、家族として最悪な出来事をすでに3回も経験しました」と夫のMichaelは語る。「娘たちの命を奪った原因がようやく明らかになったのです」。

夫妻にとって最初の不幸は、1993年第二子Stephanieの誕生後に訪れた。生後3か月ごろ、Stephanieに

軽いてんかん発作があらわれはじめた。症状はすぐに悪化し、医師たちはあらゆる検査を実施し、さまざまな組み合わせの薬剤を投与した。「治療は昼夜を問わず行われました」と、自身は新生児集中治療室で看護師として働く妻のGabriellaは振り返る。「しかし、どんな治療も役に立ちませんでした」。Stephanieは8か月の短い命を閉じた。

病気の原因がわからない

1995年にGabriellaは、娘のJenniferを出産した。はじめJenniferは元気な赤ちゃんだった。ところが生後3か月ごろ、姉のときと同じ不吉な症状があらわれはじめた。そして、なす術のないことがわかっていった夫妻は、Jenniferにほとんどの医学的検査を受けさせないことにした。「姉のStephanieにはつらい思いをさせましたから」とマイケルは語る。「Jenniferは我が家でおだやかに、最大限の愛情に包まれて過ごさせたいと思いました」。

その後まもなく、銀行に勤めるMichaelはスイスに転勤となった。そ

ここで夫妻は健康な娘を1人もうけ、その後、Gracieが生まれた。このときGabriellaには、いやな予感があった。スイスの医師たちはGabriellaの不安に取りあわず、家族はGracieに洗礼を受けさせるためにサンタバーバラへ戻ることにした。しかし彼らの乗った飛行機が着陸した直後、GabriellaはGracieにかすかなてんかんの症状があらわれたのを見逃さなかった。「洗礼式は葬式になってしまいました」とMichaelは話す。

Gracieの死後、夫妻は大家族をつくるという計画をあきらめた。死んだ娘たちがこの病気の唯一の症例と思っただけで、彼女たちの臓器を研究用に提供し、だれかが何らかの答えをみつめてくれることを願った。

しかし実際には、Salsbury夫妻は孤独ではなかった。1990年代の初めから世界中の何人もの医師が、異常をきたしたり昏睡状態に陥ったりした、脳スキャン結果に問題のある小児の不思議な症例について報告していた¹。米国立神経疾患・脳卒中研究所(メリーランド州ベセスダ)の小児神経科医Raphael Schiffmannは、この症例について最初の報告を行い、CACH(中枢ミエリン形成不全をともなう小児失調の略)という病名をつけた²。

オランダ・アムステルダム自由大学の医療センターでも、神経科医Marjo van der Knaapが同様の症例に対峙していた。この病気の発症年齢は5歳未満であることが多く、生後しばらくは異常は認められない。その後、頭部への衝撃や発熱、驚きによるショックに続いて、筋肉の協調運動が失われはじめる。症例によっては、症状の悪化は数年かけて進行する。しかし進行が非常に速い場合もある。「たとえば木曜日に小児の健康状態に異常がみられ、発熱やかぜのような症状が確認されるとします」とvan der Knaapは説明する。「金曜日には刺激反応性が亢進しはじめ、足元がおぼつかなくなり、ソファに横になって動きが鈍くなります。そして日曜日には昏睡状態に陥るので」。

磁気共鳴画像法(MRI)スキャンの結果、患者の脳の白質に異常があることが判明した。白質は、脳の灰白質から身体他の部分に命令を送るための主要な通信リンクとして機能している。白質の大部分を占めるのは、神経系の多様な部位とリンクを形成する、軸索とよばれる神経細胞の長い突起である。軸索は、電線を包む樹脂製絶縁物のような役目をする「ミエリン」とよばれるタンパク性物質で包まれてい

る。白質が失われると、身体各所への命令が伝わらなくなる。この事実は、患者の認知機能はほとんど影響を受けないが、運動能力は大きく損なわれるという症状と矛盾しない。

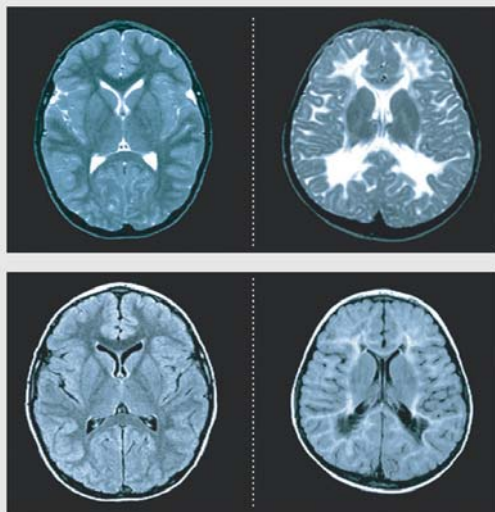
MRIスキャンの結果ははっきりしていた。白質がとけてなくなった部分は、かわりに脳と脊髄を浸す脳脊髄液で満たされていた³。スキャンの結果をもとにvan der Knaapは、この病気を「脳白質喪失症」、略称VWM(vanishing white matter)症と命名した。今日では、この病気はVWM/CACH症の名前で知られている。Schiffmannは、この病気の進行過程に関する理論を提案している。「神経繊維の絶縁部が最初に異常をきたし、ある時点で繊維の崩壊がはじまります」とSchiffmannは説明する。最終的には白質が完全になくなることになる。

1990年代の後半にVWM/CACH症の遺伝的要因の探索がはじまった。今日VWM/CACH症は、別々の染色体上に位置する5種類の遺伝子の変異に起因することがわかっている^{4,5}。このように変異が数本の染色体上に散らばる性質は、一般的に原因遺伝子の追跡がほとんど不可能である。ところが、オランダで実施された系統学的研究が突破口を開いた。

謎の消失

2通りの磁気共鳴画像法で得られた写真から、脳の白質(写真1の正常脳で濃くあらわされた部分)を消失させる遺伝病の破壊的作用が認められる。写真2の上の2枚を比べると、正常脳の白質(濃い灰色で表示)の部分が、患者の脳では脳脊髄液(白い部分)で満たされている。下の2枚の写真でも、白質(灰色)が脳脊髄液(濃い灰色)で置き換えられているのがわかる。

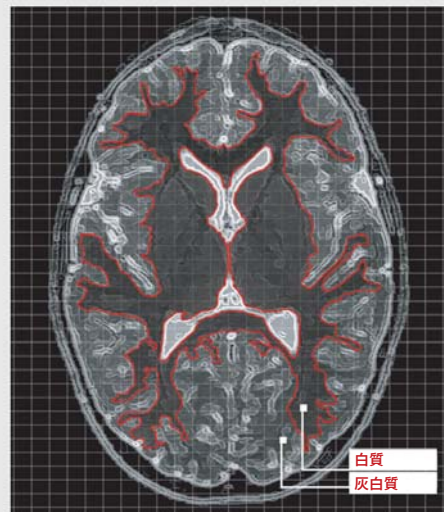
写真2 正常脳



白質喪失症の脳

写真1

正常脳



原因遺伝子を追いかけて

オランダ東部では小さな村に住む人々が多く、定住傾向が強い。このため欠陥遺伝子を突きとめることが容易である。調査の結果、ズウォレ地方で252人の祖先集団が確認された。数値は、個々の村に在住する祖先の占める割合(%)を示す。



ローカルな知識

van der Knaap の研究チームは当時、4万人に1人という頻度で患者があらわれるオランダ国内の家族から試料とデータを収集していた。対象家族の大半は、オランダ東部の地方出身者であった。この地域では人々の定住傾向が強く、また同じ地域の人々と血族結婚する割合が高いことが知られていた(上図)。結果的に比較的均一な遺伝的背景が生じ、このような集団では病気の原因遺伝子の同定が容易となる。また、患者のあらわれる複数の家系を1人の共通の祖先に遡ることができるとい思いがけない幸運が重なった。こうした「大家系」を対象に研究者は、発症者と非発症者のゲノムを比較し、VWM/CACH 症に関与する遺伝子を同定することができた。

eIF2B とよばれるタンパク質の一部を構成する遺伝子が犯人であるという

報告は、意外なこととして受けとめられた⁶。このタンパク質は脳に特異的というわけではまったくなく、体内のほぼすべての細胞に存在するからである。eIF2B は、RNA に書き込まれた命令文にしたがってアミノ酸をつなぎ合わせてタンパク質をつくりあげる、「翻訳」とよばれる段階に重要な役割を果たすタンパク質である。5種類の断片(サブユニット)からなるeIF2Bタンパク質は5つの異なる遺伝子にコードされている。eIF2Bは他の10種類のタンパク質と結合して、翻訳段階の「制御装置」を形成する。ほかのVWM/CACH 症患者を調べた van der Knaap たちは、他のサブユニットをコードする遺伝子に変異が存在することも確認している^{4,5}。

翻訳制御の異常がこんなに劇的な変化を示す病気の原因になるという発見は、健康と病気における翻訳過程の重要性に新たな光を当てることになった⁷。「この発見は多方面へ衝撃をあてました」と、eIF2B と関連翻訳因子に関する研究を約15年間続けている、Christopher Proud(現在はカナダのブリティッシュ・コロンビア大学に所属)は語る。

遺伝子からタンパク質への産生過程の制御に関してはこれまで、その初期段階である「転写」に主に関心が寄せられてきた。転写段階でDNAが「読み取られ」、メッセンジャーRNA(mRNA)がつくられる。「転写因子」として知られるさまざまなタンパク質がこの段階の制御に関与しており、細胞生物学者やがんなどの病気に関心を寄せる研究者たちによって詳細な研究が進められてきた。

mRNA は入念な編集を受けた後に、リボソームとよばれる複雑な分子「ロボット」のもとへ送られ、そこで遺伝暗号が読み取られてアミノ酸が順序よくつながれてゆく。eIF2B はパートナー分子群と協力して、mRNA に沿ってスキャンするリボソームを正しい出発点に位置づける段階に関与する。

VWM/CACH 症の興味深い側面の1

つに、病気の重症度がeIF2Bタンパク質上の変異の位置によってかわることがある。Proud たちはこの理由を、変異の位置がかわることによってeIF2B がうまく機能できるかどうか、また調節する他のタンパク質との相互作用もかわることだと考えている⁸。mRNA が異なれば、eIF2B の量に対する感受性も異なると考えられる。この考え方は、脳が、とくにミエリンをつくる細胞がなぜVWM/CACH 症において最も大きな影響を受けるのかということの説明しやすい。ミエリンをつくる細胞が重要なタンパク質をつくる際に、とくにeIF2B に大きく依存しているならば、活性レベルの低下に対する感受性は大きくなると考えられる。

コミュニケーションの断絶

VWM/CACH 症の解明が進むにつれて、翻訳の制御が従来考えられていたよりも微妙なものであるという認識が有力になってきた。「こうした認識にいたるまでには長い年月がかかりましたが、風向きは変わってきています」と、ルイジアナ州立大学(シュリーポポート)で翻訳を研究している分子生物学者 Arrigo De Benedetti は語る。「がんなどの多くの病気で、タンパク質合成が重要な役割を果たしていることが広く認識されつつあります」

翻訳段階の異常ががんの原因となりうるという考え方は、15年ほど前からささやかれていた。1990年にはマギル大学(カナダ・モントリオール)の Nahum Sonenberg の研究チームが、eIF4E とよばれる別の翻訳因子が異常に多く存在する場合に細胞ががん化することを報告していた⁹。一部の患者では、多量のeIF4Eタンパク質が、抗がん療法に対する耐性と、身体各所へのがんの転移に関係する。一方で、一部のタンパク質がそのmRNA量には問題がみられないにもかかわらず、がん細胞に異常な量で存在することに注目する研究者もいる。この知見は、転写ではなく翻訳段階に問題があることを示している。

一部の mRNA は、他のタンパク質より eIF4E の活性変化に強く反応する。生物学者たちによる現在の認識では、この原因は、個々の mRNA の開始点付近における RNA の塩基配列、またはその 3 次元構造に依存して、多様な翻訳因子に対する反応に影響をおよぼす長い非翻訳領域の存在にあるとされている¹⁰。

これだけでも十分複雑な話であるが、mRNA が翻訳因子に反応する段階にも影響する別の非翻訳領域も存在する。同領域は mRNA 全体の最大 3 分の 1 を占めるほど長い。この非翻訳領域は、内部リボソーム進入部位 (IRES) とよばれる複雑な構造に折りたたまれ、制御タンパク質とともにリボソームを召集して mRNA を読み取らせる段階に関与する¹¹。IRES 上の変異は、一部の病気との関連が指摘されている。また IRES の変異はがん患者で、たとえば細胞分裂を制御する遺伝子上に認められている。

ほかの翻訳制御機構も解明が待たれる状況にあるといえる。「新たな知見がまだ多くあるはずですよ」と、IRES およびがん IRES が果たす役割を研究している英国ノッティンガム大学の分子生物学者 Anne Willis は話す。「単にこれまで目が向けられていなかったに過ぎません」。

複雑な翻訳段階制御の解明は骨の折れる仕事かもしれない。しかし、こうした細かな研究の積み重ねこそが臨床医の助けとなる可能性がある。さまざまな副作用を生じることなく、対象となる病気に関与する特定のタンパク質の産生を選択的に標的とすることは、理論上は可能であると考えられる。「翻訳段階を阻害可能な、現時点でまだ調べられていない化合物の数は、数百とはいわないまでも数十が存在するはずですよ」と De Benedetti は語る。

ねらいを定めて

実際に、このような薬剤の 1 つががんの治療用に臨床試験で検討中である。免疫抑制剤として当初開発された「ラ

パマイシン」とよばれる薬剤は、翻訳制御系の 1 つを標的とする¹²。栄養状態などの細胞周囲の環境の変化を感知して、状況に問題がなければ細胞の成長を促して分裂へと導く mTOR とよばれるタンパク質の働きをラパマイシンは遮断する。こうした経路の 1 つは、翻訳因子の活性を制御することで達成される。また多くのがんでは、正常な mTOR 情報伝達系が損なわれているようである。

特定の翻訳因子を直接標的とすることも可能だろう。また長期的視野から Schiffmann たちは、eIF2B や異常のある mRNA を標的とすることで VWM/CACH 症患者の命を救える日がくると期待している。「問題は、どのアプローチが有効かということを決める段階にはまだない点にあります」と Proud はいう。「翻訳に関する知見を今後、大幅に増やしていく必要があるでしょう」。

VWM/CACH 症の研究者たちは現在、この病気のマウスモデルの開発に力を注いでおり、また異常をきたした脳細胞の生物学的側面の調査を進めている。また、eIF2B のさまざまな変異を原因とする他のタイプの VWM/CACH 症の同定も進行中である¹³⁻¹⁵。たとえば van der Knaap は、複数の臓器に影響をおよぼし、誕生前の胎児や生後数か月以内での乳児死亡の原因となる、重度で早期発症型の病気を引き起こす変異をすでにいくつか同定している¹⁶。van der Knaap が、診断未確定の白質疾患によって 3 人の娘を失った家族から提供された臓器試料と MRI データを入手したのは、このようなプロジェクトに参加していたときのことであった。

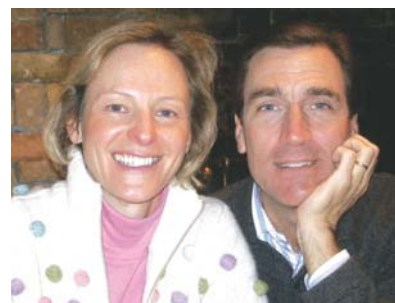
Salsbury 夫妻が待ちに待った連絡を受け取ったのは、2003 年のことだった。電話をかけてきたのは van der Knaap で、eIF2B の変異が娘たちの脳組織中に認められたという知らせであった。この報告は夫妻の喪失感を癒す一助となっただけでなく、発症せずに成長した子どもたちに、対象変異の

有無を調べるための検査を受ける機会を与えることにもなった。子どもたちが成長して自分の子をもうける際に、父母が感じたつらい体験を味わうことはなくなるだろう。

夫妻はその後、「Three Little Angels Foundation」という慈善団体を設立し、研究資金の調達を行っており、まれな神経疾患の存在を多くの人々に知ってもらおうと働きかけている。夫妻は、研究目的の臓器提供を熱心に訴えている。「私たちは、科学と医学こそが前進のための原動力と考えています」と Michael は語る。「娘のひとりひとりが、ささやかながら科学にも新しい知見をもたらしたのです」。

Claire Ainsworth は、*Nature* のニュースと特集記事担当チーフエディター。

- Hanefeld, F. et al. *Neuropediatrics* **24**, 244-248 (1993).
- Schiffmann, R. et al. *Ann. Neurol.* **35**, 331-340 (1994).
- van der Knaap, M. S. et al. *Neurology* **48**, 845-855 (1997).
- Leegwater, P. A., Pronk, J. C. & van der Knaap, M. S. *J. Child Neurol.* **18**, 639-645 (2003).
- van der Knaap, M. S. et al. *Ann. Neurol.* **51**, 264-270 (2002).
- Leegwater, P. A. J. et al. *Nature Genet.* **29**, 383-388 (2001).
- Abbott, C. M. & Proud, C. G. *Trends Biochem. Sci.* **29**, 25-31 (2004).
- Li, W., Wang, X., van der Knaap, M. S. & Proud, C. G. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 3295-3306 (2004).
- Lazaris-Karatzas, A., Montine, K. S. & Sonenberg, N. *Nature* **345**, 544-547 (1990).
- De Benedetti, A. & Graff, J. R. *Oncogene* **23**, 3189-3199 (2004).
- Stoneley, M. & Willis, A. E. *Oncogene* **23**, 3200-3207 (2004).
- Bjornsti, M. -A. & Houghton, P. J. *Nature Rev. Cancer* **4**, 335-348 (2004).
- Fogli, A. et al. *Am. J. Hum. Genet.* **72**, 1544-1550 (2003).
- Fogli, A. et al. *BMC Women's Health* **4**, doi:10.1186/1472-6874-4-8 (2004).
- Fogli, A. et al. *Ann. Neurol.* **52**, 506-510 (2002).
- van der Knaap, M. S. et al. *Am. J. Hum. Genet.* **73**, 1199-1207 (2003).



Salsbury 夫妻は、まれな脳疾患で生後まもない 3 人の娘を失った。