

ハンチントン病治療薬会議 2023 - 1 日目

2022 年 HD 治療学会議#HDTC2023 の 1 日目から研究最新情報をチェック

Joel Stanton、Rachel Harding 博士、Leora Fox 博士、Tamara Maiuri 博士による 2023 年 4 月 26 日 編集：Sarah Hernandez 博士

4 月 24 日（月）から 27 日（木）まで 2023 年 CHDI 治療学会議が開催されるクアアチアのドブロブニクからこんにちは！この会議は、世界中の HD 研究者、産業界、学術界、非営利団体にとって大きなものです。数十人の科学者が、遺伝学から治療法、臨床試験ニュースまで、HD に関するあらゆることについて講演を行います。

HDBuzz 編集部は 4 月 24 日（火）の朝から会場に入り、科学的な講演や臨床試験の進捗状況をライブツイートします。ツイッターの最新情報は以下の通り。ハッシュタグ#HDTC2023 を付けて、引き続き学会期間中の最新情報をフォローしてください。



Dr. Anna Pluciennik 先生は、DNA の押し出しを示しています。これが DNA を少し奇妙に見せている！ミスマッチ修復タンパク質はこれを修復します。

昨年の会議のサマリーは以下の URL です。我々は、毎日の大会のサマリーを記事形式で掲載します。

- 知るべきことを知る

午前中の最初の講演は、CHDI のヴァーリ・ボーモント博士によるもので、HD に

ついてまだ分かっていないこと、そしてより良い治療法を開発するために私たちが知る必要があることについて概説する。彼女はまず、CAG リピートに始まり、脳細胞や脳回路の喪失に至るまで、HD 遺伝学と脳の変化に関する我々の理解の歴史について説明します。これらのことは、科学者たちが、提供されたヒトの脳組織や脳画像の研究を通して理解できるようになったことです。

同じ CAG の数(長さ)を持つ HD 患者でも、症状が出始める年齢が異なることは以前からわかっていた。その理由のひとつは、個人の DNA コードにおける他の遺伝子バックグラウンドの違いである。科学者たちは、これらの DNA の変化が HD の発症をどのように変化させるかをよりよく理解するために研究しており、また HD の新薬を作るために利用できるかもしれない。こうした他の遺伝子バックグラウンドの違いの多くは「体細胞遺伝子の不安定性」に影響し、HD 発症の変化を起こす CAG 変異が一部の脳細胞でさらに変異し、さらに長くなる。ハンチンチン遺伝子の長い CAG リピートは、ハンチンチンタンパク質の伸長をもたらし、このタンパク質は時間とともに脳細胞の様々な部分に毒性を示すようになる。ヴァーリ博士は、HTT 遺伝子の拡張と HD 患者が経験する症状との正確な関連については、まだ解明されていないことがたくさんあることを教えてくれた。

例えば、どの HTT 遺伝子産物が疾患の鍵を握っているのか、正確にはまだわかっていない。伝達分子か？タンパク質か？タンパク質の塊か？おそらく、これらすべてが HD に関与しているのだろう。もう一つの疑問は、ハンチンチンの“悪い”遺伝子コピーが状況を混乱させているのか、それとも“良い”遺伝子コピーが一つ失われたために脳細胞が機能を失っているのか、答えが出ていないということである。このような疑問はともかく、HD の遺伝子を標的としたいいくつかの治療アプローチが、すでに臨床で試験されている。正常型と伸長型の両方のハンチンチンを対象とするものもあれば、伸長型のみを対象とするものもある。

良いニュースは、さまざまな企業がクリニックであらゆる種類のアプローチをテストし、さまざまな仮説を検証していることだ。おそらく、これらの治療法を組み合わせることが、HD を治療する最善の方法なのだろう。HD 患者が亡くなった後、惜しみなく脳を提供してくださるおかげで、科学者たちは、この非常に貴重な組織サンプルを使って、HD 患者の病気を理解するための画期的な進歩を続けている。

科学者たちは最先端のテクノロジーを駆使して、さまざまな種類の細胞でハンチンチンのメッセージ (mRNA) とタンパク質に何が起きているのか、そしてなぜ特定のタイプの細胞がより脆弱なのかを解明しようとしている。研究者たちは、さまざまな種類の動物モデルを用いて、HD 患者の脳の中で何が起きているか、そして私たちがどのように介入できるのかについて、より良いイメージを築きつつある。また、動物モデルによって、HD のごく初期の段階で薬物の介入などを試験することができる。

ヴァーリ先生は、マウスモデルには限界があり、人間のHDのすべての症状を示すわけではないと指摘する。科学者たちは、複数のモデルを開発・使用することで、臨床で人々に使用される前に最適な薬をテストできるように努力し続けている。

HD研究における最大の目標のひとつは、症状発現前に治療を開始できるようにすることである。これは容易なことではないが、非常に戦略的な病期分類システムであるHD-ISS <https://en.hdbuzz.net/325> は、科学者がこのことを達成するのに役立つだろう。

- データの共有

CHDIのデービッド・ハウランド博士が、この会議の最初の公式データ共有セッションを紹介する。このセッションは、ハンチンチンのDNAに焦点を当て、その構造を理解することがどのように治療法の開発に役立つかを説明します。

- 繰り返しDNAの非連続性

最初に登場するのは、マニトバ大学のガレン・ライト博士で、ハンチンチン遺伝子の小さな変異がHDの経過にどのような影響を及ぼすかについて議論する。2023年は、HD遺伝子ハンチンチンのマッピングから30周年にあたる。この遺伝子は非常に大きい。私たちの体内にある他のほとんどの遺伝子よりもはるかに大きいため、科学者にとっては研究の難易度が高い遺伝子である。

ガレンは、HD遺伝子、CAGリピートが時間とともに一部の脳細胞で伸長する傾向（体細胞不安定性）、そしてこの拡大に影響を与える他の遺伝子について、我々が学んだことを要約している。

DNAは3文字の塩基配列でタンパク質の構成要素であるアミノ酸1つをコードしている。CAGはグルタミンをコードする。興味深いことに、CAAもグルタミンをコードしており、HD患者のほとんどがCAGの繰り返しのCAAの“挿入”のあることが明らかになった。ハンチンチン遺伝子がコードするタンパク質は全く同じであるにもかかわらず、ハンチンチン遺伝子にこのCAA挿入がない人は、かなり早い時期に発病する。このようなことが起こるのは非常にまれだが、DNAの塩基配列にHD発症に重要な何かがあることを示唆している。科学者たちは、こうしたCAAの挿入は、体細胞不安定性を通してハンチンチン遺伝子がどのように変化するかを変えるだろうと考えていたが、そうではないことが判明した。つまり、何が起きているのかを理解するためには、まだやるべきことがあるということだ

人は遺伝子検査を受けると、CAGリピートの全長が測定される。わずかなDNAの文字の変化がHDの症状に大きな違いをもたらす可能性はあるが、個人のそれを測定して発症の早さや遅さの可能性を理解する段階には至っていない。興味深いことに、ハンチンチン遺伝子のDNA文字の変化によって引き起こされる病気は他に

もあり、レット症候群や LOMARS と呼ばれる病気もそのひとつである。これらの疾患は、HD のように中枢神経系にも影響を及ぼす。

ガレンのチームは、必ずしも HD に焦点を当てたものではない、さまざまな研究からの遺伝子関連データを集めた大規模な開示されたデータセットを調査した。その結果、ハンチンチン遺伝子が老化や精神症状などの形質と関連していることがわかった。このことは、ハンチンチン遺伝子が神経細胞におけるさまざまな役割において重要であり、ハンチンチンの生物学は複雑であることを意味している。ガレンの指摘はもっともで、知れば知るほどハンチンチンについての疑問は深まるばかりだ。

- DNA 修復を解剖(明確に)する

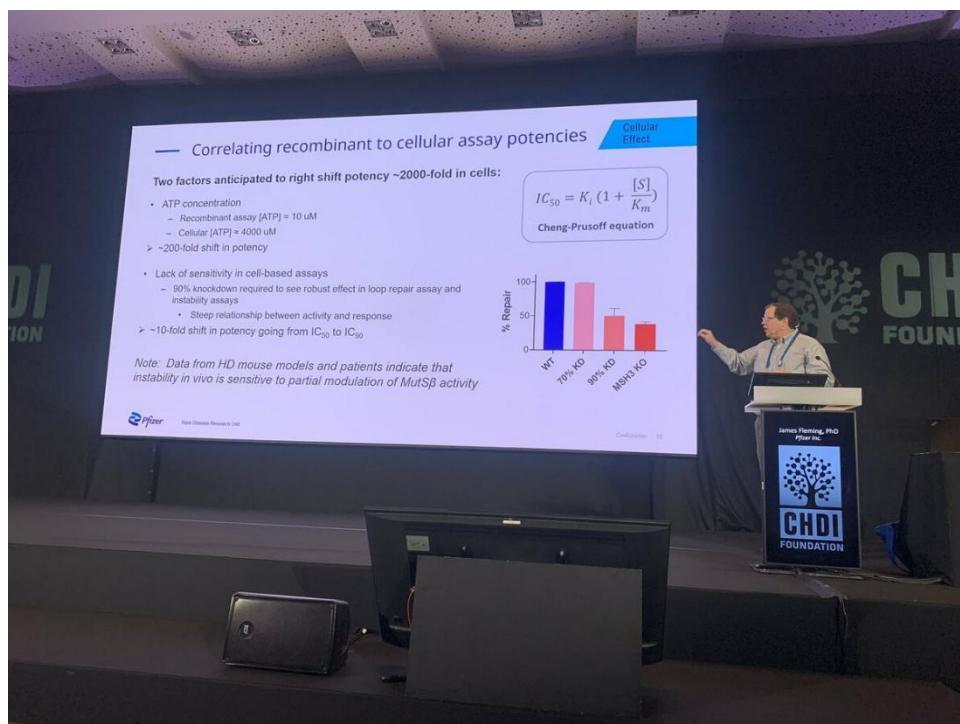
次は、トーマス・ジェファーソン大学のアンナ・プルシエンニク博士だ。アンナの研究室では、DNA の文字コードにどのような変異が起こり、それがどのように病気につながるかを研究している。突然変異は DNA の損傷によって起こるが、この損傷は毎日 5 万回起こると推定されている！私たちは、突然変異の蓄積を避けるために、DNA を修復する多くの方法を進化させてきた。

アンナの研究チームは、ミスマッチ修復と呼ばれる特殊な DNA 修復を研究している。ミスマッチ修復は、DNA ラセンの 2 本の鎖が正しくマッチしていないため、らせん構造が少しびつになっている状況を修正する。このような奇妙な構造は特殊な機構によって認識され、DNA の文字コードを修正するためにこれらの問題を修正しようとする。皮肉なことに、場合によっては（CAG リピートのように）この修復機構がかえって事態を悪化させることもある。

アンナの研究室では生化学を研究しているが、彼女は、自動車を何千もの部品に分解して、それらがどのように組み合わさって機能するかを理解することに例えている。これによって彼女のチームは、複雑な細胞培養や動物モデルでは必ずしも観察できない詳細を解明することができる。アンナの研究室では、修復機構がどのように HD 変異を認識し、修復しようとするかを理解するために、HD 変異の代用物質を作っている。彼女は、CAG リピートの伸長について研究している。CAG リピートは DNA ラセンからはみ出すことがあり、これは“エクストルージョン(突き出し)”と呼ばれる構造である。

アンナの研究室では、このプロキシ（方法）を使って、どの DNA 修復タンパク質がどのような働きをするのかを解明している。このような解明は、将来、そのようなタンパク質を標的とした薬剤を開発し、HD 患者の治療に役立てようとする研究にとって重要である。アンナの研究は、それぞれのタンパク質の量の違いによって、DNA 修復機構が DNA 損傷を本来のように修復するのか、それとも不注意に悪化させてしまうのか、そのバランスがどのように変化するのかを理解するのに役

立っている。



フレミングが研究で使用した数式を公開。医薬品開発には多くの数学が必要です！

• DNA の構造がその機能に影響する

午前のセッションの最後は、オックスフォード大学のナタリア・グロマック博士による講演だ。ナタリアの研究チームは、HD において重要かもしれない R ループと呼ばれる特殊な構造を研究している。R ループは、DNA からメッセージ RNA コピーである RNA が作られるときに形成される。メッセージ RNA のコピーが DNA とジッパーのように相互作用すると、DNA の中に一種の「泡」を形成する。

これらの構造は、細胞内の特定の機能において重要な役割を持つが、病気の原因となるものを妨害することもあるため、慎重にバランスを取る必要がある。非常に早い時期に、R ループと ALS を含む神経変性疾患との関連性が指摘された。ナタリアの研究グループは、R ループ構造と相互作用するタンパク質のリストを作成し、生物学における R ループの役割と、それらがどのように間違っ病気の原因となるかを理解することを期待している。50 以上の病気には、HD のように拡大した反復 DNA 配列がある。

グロマック研究室は、R ループが反復 DNA のある領域に形成されることを発見し、フリードライヒ失調症における R ループを研究してきた。もちろん、今回の学会での問題は、R ループが高次脳機能障害に関与しているかどうかである。ナタリアの研究グループは、HD 患者由来の血液細胞に R ループが多いことを発見し、シャーレの中で培養した HD 変異を持つ神経細胞でも同じ結果を得た。また、これら両方

の細胞で DNA 損傷が多いこともわかった。研究チームの次の課題は、HD 遺伝子の反復配列上に R ループが形成されるかどうか、R ループがこの領域のさらなる拡大（体細胞不安定性）に影響を及ぼすかどうか、および、ハンチンチンの発現の低下が HD 細胞に見られる R ループに何らかの影響を及ぼすかどうかである。

・クリスパーと HD

カフェイン休憩の次は、UMass チャン・メディカルスクールのマイケル・プロツキー博士だ。マイケルの研究室では、ゲノム DNA 配列を非常に正確に編集できる CRISPR 技術を使用している。HD の根本原因であるハンチンチン遺伝子の CAG 伸長をターゲットにすることは、HD を治療する最も賢明な方法であるが、これは言うは易く行うは難しである。遺伝子編集はそのための一つの方法だが、技術が追いつくのを待たなければならなかった。

10 年前、これはすべて夢物語でしたが、技術は急速に進歩し、今では HD の治療法として遺伝子編集を真剣に研究しています！マイケル氏は、遺伝子編集は永久的なものであるため、意図しない変化が起こらないように細心の注意を払わなければならないと指摘する。遺伝子編集を HD に用いるもうひとつの課題は、薬を神経細胞に運ばなければならないことで、これは並大抵のことではない。また、遺伝子編集は非常に正確でなければならない。つまり、理想的には伸長したハンチンチン遺伝子のみが標的となり、正常なハンチンチン遺伝子には変化がないか、あるいは限定的でなければならない、これも難題である。

マイケルのグループは、伸長したハンチンチン遺伝子を特異的に遺伝子編集するために 2 つのアプローチについて話している。ひとつは、ハンチンチン遺伝子の残りの DNA にあるわずかな遺伝子の変化（SNP と呼ばれる）をターゲットにすることである。プロツキー研究室では、まず、あらゆる種類の HD マウスモデルでこれらの実験を試みており、その結果、伸長ハンチンチン遺伝子だけを特異的に編集できることが示唆された！

*SNP: Single Nucleotide Polymorphism: 遺伝情報を担う DNA の塩基配列（A/T/G/C の 4 種類の塩基による並び）は、人と人とは 99.9% が同じ配列ですが、0.1% において配列に差異が存在しています。この差異により、私たち一人一人の姿形や能力といったものに違いが生じてきます。（厚生労働省の HP より転記）

伸長したハンチンチン遺伝子を特異的に遺伝子編集する別のアプローチは、CAG 拡大のサイズを実際に縮小して正常範囲に戻すことである。マイケルのグループは、HD マウスやシャーレ内の培養細胞でこれを行うことに成功している。この方法が HD の治療法として開発されるまでには、まだいくつかの問題が残っているが、今後の研究が前進の道筋を定めるのに役立つだろうと、彼らは用心しながらも楽観的に考えている。

・さらにクリスパーとHD

ハーバード大学/MGHのベン・クラインスティバー博士による次の講演も、DNA編集に焦点を当てたものです。彼はゲノム技術開発グループを率いており、CAGリピートの伸長を変化させ、最終的には治療薬を作り出す方法を研究している。ベンの研究室では、CRISPRを使ってDNAにさまざまな変更を加える方法に焦点を当てている。彼らはCRISPRの機構を工学的に改良し、これらの変化（CAGの長さを変えること）をさらに調整できるようにしている。

彼の主な研究課題は、“CAGリピートの改変や短縮にどのようなゲノム編集ツールが使えるか？”である。研究室では、リピートを切断したり、リピートを途中でとめたり、DNAの1文字や配列を置き換えたりと、さまざまなアプローチをとっている。CRISPRは細菌がウイルスの攻撃に対抗するための方法として進化したため、CRISPR機構を病気の治療に使うにはまだ限界がある。ベンのグループは、これらの制限を克服し、HD遺伝子のさまざまな部分によりよくアクセスできるようにすることに取り組んでいる。その技術とは、異なる種類のDNA切断酵素や塩基配列置換酵素を使用し、それらをDNA配列に対して異なる方法を適用することである。そして、CAGリピートが短くなるかどうかを測定する。目標は、編集を微調整し、ハンチンチン遺伝子用にカスタマイズすることである。

ベンにとって初めてのHD学会だ！CRISPRの専門家たちがどのようにHDに力を注いでいるのかを見るのはエキサイティングなことです。技術が進歩し続けるにつれて、将来のヒトの治療法に応用されることを期待しています。

・さらにCRISPR！

次はライフ・エディット・セラピューティクス社のキャサリン・ウッドバーン氏だ。キャサリンは、ハンチンチン遺伝子の伸長コピー（CAG）を編集技術で標的にする方法を研究しています。ライフ・エディット・セラピューティクス社は、ハンチンチン遺伝子の編集をカスタマイズするために、CRISPR機構の異なるバージョン、特に植物に見られるものをどのように使用できるかを研究しています。

彼らのHD治療へのアプローチは、ウイルスを使って編集機構を脳に送り込むことである。これまでのところ、さまざまな種類のHDマウスで、遺伝子編集薬のバージョンや投与量を変えて、この方法を試しています。その結果、有害なハンチンチンタンパク質のレベルを40%減少させ、一方で健康なタンパク質はそのまま残すことができた！伸長したハンチンチン遺伝子の特異的に捕まえるために、彼らのアプローチは、伸長した遺伝子にのみ見られる特定のDNAの特徴を標的にすることである。ライフ・エディット・セラピューティクス社は、これを行うためにいくつかの異なる特徴を検討しており、今のところ有望なデータが得られている。

好ましくないオフターゲット効果がないことを確認するのは困難な作業であり、ラ

イフ・エディットの科学者たちは、これをできるだけ早く解明するために努力している。午前中のセッションは以上である！

- HD 遺伝子修飾因子

初日の午後のセッションでは、HD の遺伝子修飾因子の研究の進展に焦点を当てましょう。

- HD における MSH3 を理解する

(MSH3 は、CAG リピートの不安定性を促進するので、このタンパク質の活性を抑制する薬を開発することが重要である。)

GWAS として知られる大規模なヒト遺伝学的研究により、研究者たちはこれらの遺伝的修飾因子、すなわち HD 症状がいつ始まるかに影響する他の遺伝子を同定することができるようになった。最初の講演は、CHDI の科学者、ダン・フェルゼンフェルドとタシール・ハークによるもので、GWAS で特定された MSH3 と呼ばれる遺伝子を研究している彼らの大きなチームワークと、このタンパク質を標的とする薬剤をどのように作れるかについて話してくれる。

MSH3 は、先の講演で覚えておられるかもしれないが、修復が必要なミスマッチした DNA の不安定断片を認識する。ハンチンチン遺伝子の CAG 伸長は、このような不安定な断片を作りやすいので、ハンチンチン遺伝子における MSH3 の活性が、脳細胞における CAG リピートの数を不用意に増加させる可能性があると考えられている (体細胞不安定性)。科学者たちは、MSH3 の働きを止めると、ハンチンチン遺伝子の体細胞不安定性 (CAG の数の増加) が減少し、HD の動物モデルにおいて有益であると思われることから、MSH3 は医薬品の良いターゲットになると考えている。

ヒトに対して遺伝子を完全にオフにすることはかなり難しいことであるが、科学者たちは、MSH3 が細胞内でうまく働かないようにすることを目的として、経口で服用できる可能性があるいわゆる“低分子”薬を作っている。ダンのチームは、MSH3 を阻害するさまざまな方法を検討し、低分子を研究するための材料とプロトコルのツールボックス(手段)を作成した。このことは、MSH3 を標的とした薬剤を作りたいと考えている他の研究者たちの助けになるだろう。より良い薬を作るためには、MSH3 タンパク質を「可視化」ことができるようにすることが役立つ。巧妙な技術を用いれば、タンパク質の 3D モデルを作成することが可能であり、そうすれば科学者たちは、自分たちの分子がどこにどのように結合するかを見ることができる。

Tasir Haque は現在、MSH3 タンパク質のさまざまな部分と薬が入り込む場所の拡大図を示している。たくさんの曲がった曲線の立体構造図は、構造生物学者にとって大きな意味を持つ！これらのモデルを使えば、MSH3 タンパク質の表面の隅々までフィットするように、初期段階の薬分子を改良する方法を見つけることができ

る。

- MSH3 を標的にした薬

次は、LoQus23 セラピューティクス社のキャロライン・ベン氏で、MSH3 を標的とする薬剤の開発に取り組んでいる。とてもホットな分野です！LoQus23 社は、MSH3 に関する CHDI プログラムとは少し違ったアプローチをとっています。彼らは、MSH3 蛋白質の異なる領域をターゲットにして分子を作っています。複数のアプローチを試すことができるのは素晴らしいことなので、これは HD 分野にとっては朗報である！MSH3 の異なる領域を標的にする彼らのアプローチはより難しいが、彼らはそれを推進させ、非常に強力で選択的な 2 つのシリーズの分子、つまり他のタンパク質に影響を与えることなく MSH3 タンパク質に非常に強く結合する分子を見出した。



ジム・グセラ博士が、高層ビルに似ていることから名付けられた “マンハッタン・プロット” を紹介。高いピークは HD における遺伝的修飾因子を同定している。

LoQus23 はまた、自分たちの分子がどの程度機能するかをテストするために、シャーレの中の細胞の体細胞不安定性を測定する方法を確立した。これらは複雑な実験であり、開始から終了まで数週間かかる。彼らはまた、このプラットフォームを使って、MSH3 以外にも、HD で非常に重要な DNA 損傷修復のこの部分で同様の役割を果たす新しい標的を見つけることができるだろう。

次はファイザーのジェームズ・フレミングです。この会社もまた、MSH3 が関与する経路を標的とする薬剤を開発している。ファイザー社も CHDI チームと同じよう

なアプローチをとっており、他のチームと同じように、CAG リピートの伸長を止める能力のある分子をテストする一連のツールと方法を開発した。

他の製薬会社も同様に、ファイザーも可能性のある化合物をスクリーニングし、標的とするタンパク質との相互作用を理解し、細胞や動物で試験するという一連のステップを踏んでいる。ファイザー社も、3D モデル(立体構造モデル)や化学的な試験を用いて、MSH3 がその一部であるタンパク質複合体に薬がくっつくことを明らかにしており、これは、時間をかけて分子を改良していくのに役立っている。次のステップは、これらの薬を皿の中で培養した細胞でテストすることである。この研究の多くは、タンパク質の化学的性質、構造、エネルギー学などの細部に集中している。医薬品開発のプロセスに数学が関わっていることは言うまでもない！

このような研究を動物で行い、その後ヒトで行うには、適切な特性を持った薬が必要である：ここでは、MSH3 を標的にする能力、それを体内で分解する能力、そして脳内に薬剤が到達する能力である。たやすい仕事ではない！新薬の特性を細胞や動物でよりよく理解した後、人に対する安全性をテストすることができる。今日発表されたすべての化合物にとって、今のところこれは少し遠い未来の話だが、企業が研究を前進させているのを見るのはエキサイティングなことだ。

・ 遺伝子修飾因子を特定するための膨大なデータセット

HD の遺伝学を研究する科学者の大規模コンソーシアムを代表して、HD の遺伝的修飾因子について話してくれるのは、ハーバードのジム・グゼラが最後のセッションを始めてくれます。

ジムはまず、長年にわたって HD 研究者たちにデータやサンプルを惜しみなく提供してくれた HD 家族すべてに謝意を表し、彼らなしにはこのような大規模な解析は不可能であったと述べた。私たちが以前から知っている興味深い発見は、同じ CAG (リピート) 数の人でも、症状が出始める年齢が非常に異なるということです。遺伝的修飾因子とは、この症状発現の早遅を説明できる DNA 中のマーカーである。

より多くのエビデンスが、HD の発症と経時的な悪化速度を促進する特定の要因、すなわち一部の細胞における CAG リピートの拡大を指し示している。体細胞不安定性として知られるこの過程は、遺伝子修飾因子と直接関係しているようだ。このような修飾因子研究の力は、解析された患者サンプルの数にあり、データが多ければ多いほど、結論の信頼性は高くなる。最新の研究では、11698 人のデータが分析された！

HD 研究、そして一般的な科学の問題点は、分析されるサンプルの多くがヨーロッパ人、あるいはヨーロッパ人の血を引く人々のものであるということである。この後のデータセットでは、研究チームはより多様な患者グループをデータに含めるよ

う取り組んでいる。このように豊富で多様なデータがあれば、大規模な調査（ズームアウト）が可能になり、遺伝的修飾因子（他の遺伝子のわずかな変化）が、どのように HD 患者が特定の段階に達する時期にどのような影響を及ぼすかについて、一般的な予測を立てることができる。

強調しておきたいのは、これは、HD に最も影響を及ぼす他の遺伝子について、より確信を持つための方法だということである。これは、個々の HD 患者の発症や病気の経過を予測することとは異なる。ジムのチームと遺伝子コンソーシアムは、ハンチンチンチン遺伝子の CAG の配列の微妙な違いや“中断（interruptions）”が、DNA の構造や繰り返しが不安定になったり長くなったりする傾向にどのように影響するかも調べている。この最新のデータセットから得られた良いニュースは、前回のセッションのテーマであった MSH3 が、ジムたちが用いたすべての解析において、依然として非常に重要な修飾因子であったということである。このことは、体細胞の不安定性を標的とし、CAG リピートの伸長を止めたり、縮小させようとするこれらのアプローチ全てに大きな信頼性を与えるものである。

・特定の脳細胞における CAG の伸長

次は、ロックフェラー大学を拠点とするナサニエル・ハインツ氏である。彼は、高次脳機能障害においてどの遺伝子のスイッチがオン/オフされるかを理解する研究について話してくれる。ハインツ研究室は、さまざまな細胞の核を“選別”し、多くの種類の細胞における遺伝的メッセージを見ることを可能にする一連の技術を開発した。この技術は、HD や他の疾患において、なぜ特定の細胞が最も脆弱なのかを研究する重要な方法となっている。このような分析には、死後の脳組織サンプルが使用されるが、これは HD コミュニティーの驚くべき寛大さによって可能になったものである。

脳の中心にある線条体は、HD の影響を最も深く受ける。ハインツの研究チームは、線条体のさまざまな種類の細胞を選別することができ、CAG リピートの伸長は、中型有棘神経細胞（MSNs）という 1 種類の細胞で最も頻繁に起こることを発見した。

HD では MSNs が大量に失われることは以前から知られていた。MSNs にはさまざまなタイプがあるが、奇妙なことに、HD で脆弱になる MSNs も、生き残る MSN も、CAG リピートの伸長の対象となることが判明した。これらの MSNs がより高いレベルで伸長しているように見えるのは、これらの細胞に見られる MSH3 のレベルが高いためかもしれないが、その関連性はまだ証明されていない。MSNs はまた、HD でオン・オフする遺伝子の数が非常に多く、1000 の遺伝子がオン、500 の遺伝子がオフになっている！影響を受けた遺伝子の多くは DNA 損傷修復に関与しており、HD においてこの遺伝子が重要な役割を果たしているであろうことを改めて強調している。

現在進行中の研究では、HD において MSNs がいつ影響を受けるのか、そしてどのように介入するのが最善なのかという問題に取り組んでいる。また、他の脳領域にも目を向け、どの種類の細胞が損傷を受けたり失われたりしているかを正確に理解するために、一層一層調べている。

• CAG 伸長の速度

本日最後の講演者は、ハーバード大学のスティーブ・マッカロール氏である。スティーブの研究室では、どの遺伝子がオン・オフされるかを、さまざまな種類の細胞が混在したということではなく、単一細胞のレベルで調べている。これは、驚くほど詳細なアプローチである。彼は果物に例えてこの手法の威力を語る。すなわち異なる種類の木の実のように、細胞の種類を比較することができる。それは、リンゴとリンゴのように異なる人々の同じ細胞の種類を比較することができ、2つのブルーベリーを見るように、同じ種類の異なる細胞の違いを比較することができる。

これらの単一細胞解析から、どの細胞が HD の経過とともに消失するかが判明し、中型有棘神経細胞 (MSNs) と棘突起神経細胞が神経細胞の中で最も傷つきやすい種類であるというこれまでの知見が確認された。また、どの細胞に CAG の伸長があるのかも正確に調べることができる。このことは、脆弱な中型有棘神経細胞が最も伸長しやすいことを示唆しているようだ。これらの細胞における一生の間の CAG の伸長は、ハンチンチン遺伝子に非常に特異的なものであり、類似した DNA コードを持つ他の遺伝子ではなく、HD 遺伝子だけに特異的であるようだ。このような脆弱な脳細胞の大部分は CAG リピートが中程度に伸長しているが、ごく一部の細胞ではものすごい異常伸長が見られており、科学者たちはその理由を今すぐには解明できそうにない。

McCarroll 研究室のデータによると、中程度の伸長は時間の経過とともに非常にゆっくりと起こるようだが、より異常伸長した場合はより急速に起こる。重要な疑問は、CAG リピート数のどの閾値で伸長が加速し、傷つきやすい神経細胞の損傷や死を引き起こすのか、ということである。これを解明するために、McCarroll 研究室では、異なる CAG 数を持つ個々の神経細胞を比較し、どの長さが最も問題なのかをよりよく理解するために、それらをグループに分けることができる。研究チームは CAG 数で細胞をグループ分けしたが、不思議なことに、低い繰り返し長さでは遺伝子のオン・オフにそれほど大きな違いは見られなかった。最も深刻な変化は、180 以上の非常に長い CAG リピートを持つ細胞で起こる。

マッカロールは、HD の病理学とこの病気が時間とともにどのように作用するかについて、まったく異なる考え方を提案している。会場では興味深い会話が交わされている！しかし、このように科学者たちが一堂に会して、このような考えを議論できるのはとてもいいことだ。

また明日！

皆さん、今日はここまでです。明日の朝にはまた戻ってきます！ハッシュタグ「#HDTC2023」に従って、カンファレンスの残りのライブアップデートをフォローしてください。

レオラ・フォックス博士は米国ハンチントン病協会に勤務しており、製薬会社との関係や秘密保持契約を結んでいます。私たちの情報開示方針についての詳細は、FAQ をご覧ください...