

神経変性疾患の神経筋病態に寄与する血中由来因子の同定

田辺章悟

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理研究部

【研究の背景】

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) は運動ニューロンが変性していく進行性の神経変性疾患である。ALS の病的な特徴として、運動ニューロンの変性に先んじた神経筋病態が挙げられるが、神経筋接合部が変性する分子メカニズムは十分解明されていない。血中由来因子が中枢神経の神経機能に影響するという研究成果が多数報告されており^{1,2)}、血中由来因子は状況によってその構成因子を変化させて中枢神経系の様々な生理現象に関与している。これらの知見から、本研究では ALS の病態によって血中由来因子の成分が変化し、病態の形成に寄与している可能性に着想した。

【目的】

本研究では、ALS のモデルマウスを用いて、病態に伴って血中含有量が増加する血中由来因子に着目し、ALS の神経筋病態に寄与する分子病態メカニズムを解明する。

【方法】

ALS のモデルマウスとして原因遺伝子の1つである Superoxide dismutase 1 (SOD1) に変異を加えた SOD1^{G93A} を発現させたトランスジェニックマウスを用いた。SOD1^{G93A} マウスと野生型マウスの並体結合実験により血流を融合させ、SOD1^{G93A} マウスの血中由来因子が野生型マウスの神経筋病態を引き起こすのかを解析した。血中由来因子を同定するため、SOD1^{G93A} マウスの血漿を採取し、サイトカインアレイにより含有量が増加するタンパク質を網羅的に解析した。さらに、同定した因子の発現を調節する転写因子を ChIP assay やルシフェラーゼアッセイにより特定した。SOD1^{G93A} マウスに同定した血中由来因子に対する中和抗体を投与し、神経筋病態が抑制されるのかを組織学的な解析や筋電図の計測により解析した。

【結果】

SOD1^{G93A} マウスと野生型マウスの並体結合を施し、野生型マウスにおける神経筋病態を組織学的に解析したところ、顕著な神経筋接合部の変性が観察された。血漿を用いたサイトカインアレイの結果から、SOD1^{G93A} マウスでは分子 X の含有量が増加していることに加え、SOD1^{G93A} マウスの腸管において分子 X の発現量が亢進していることがわかった (特許申請予定)。さらに、SOD1^{G93A} マウスの腸管では転写因子 Y の発現量が低下しており、Chip assay や Luciferase assay により転写因子 Y が分子 X の転写領域に結合して転写を抑制していることを明らかにした。最後に、分子 X の機能を阻害する抗体を SOD1^{G93A} マウスに投与したところ、神経筋接合部の変性が抑制されたことに加え、坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮が大きく観察されたことから、分子 X に対する抗体により機能的にも神経筋病態が抑制されたことが示唆された。

【考 察】

本研究では、SOD1^{G93A} マウスの腸における転写因子 Y の発現低下に伴って分子 X の発現量が増加し、血中に放出された分子 X が神経筋病態を引き起こすことを明らかにした。分子 X の抗体により神経筋接合部の変性が抑制されたことから、分子 X は ALS の神経筋病態を抑制させる有効な治療標的となる可能性が考えられる。しかし、分子 X が神経筋病態を引き起こす分子メカニズムは依然として不明であるため、今後その詳細を明らかにしていく必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、血中由来因子を基軸とした ALS の新たな病態メカニズムの解明を目指す課題であり、神経内科学、病態神経科学の分野に大きなインパクトを与えられると考える。また、分子 X が ALS 患者の血中で多く検出されることが示されることで、ALS の初期バイオマーカーとして機能することも期待できる。ALS の初期診断が可能になることで、病態が進行する前に治療にあたることができるため、治療法の幅が広がると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Davalos et al., *Nature Communications*, 3:1227, 2012
2. Merlini et al., *Neuron*, 101, 1099-1108, 2019