

神経変性疾患における軸索変性機序の解明と その抑制手法の開発



島根大学 医学部医学科 発生生物学・教授 藤田 幸

< 背景 >

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS）では、運動神経が障害され、徐々に体の自由がきかなくなる進行性の神経変性障害である。日本におけるALSの患者数は約1万人と推定されており、高齢者に発症が多く見られることから、少子高齢化の傾向のある我が国では、引き続き患者の増大が予想される。ALSの症状に対するケアとして、呼吸管理や栄養・理学療法により症状を和らげる方法や、残存した一部の筋肉や眼球の動きで意思を伝達する装置などが開発されている。対症療法を適切に行うことで病気の進行を遅らせることができるようになりつつあるが、ALSの発症原因は未だ不明な点が多く残されている。このような現状から、ALSを克服するための治療法開発は、社会から強く求められており、喫緊の課題である。

< 研究手法・結果 >

ALSの原因遺伝子の1つとして、Superoxide dismutase 1 (SOD1) が報告されている。SOD1に変異を与えたトランスジェニックマウス (SOD1^{G93A}) が開発され、ALSのモデル動物として広く利用されている。このマウスでは、脊髄における神経細胞数の減少や運動機能の低下が報告されている。本研究ではこのマウスの脊髄における遺伝子発現変化、および細胞形態の変化を解析した。

1) 遺伝子発現変化

野生型、およびSOD1^{G93A}マウスの脊髄組織からRNAを抽出し、精製後にRNA-seq解析を行った。公開ソフトウェアを用いて、主成分分析を行った。また、RNA-seqデータセットから有意に発現変動のある遺伝子を検出した。さらに、野生型と比較して、SOD1^{G93A}マウスの脊髄において発現変動を示した遺伝子について、生物学的シグナル伝達経路を明らかにするために、遺伝子セットに基づく濃縮解析を行った (図1)。その結果、上位には、Inflammatory response、Response to TNF、Cytokine mediated signaling pathwayなど、免疫系に関係する遺伝子群が濃縮された。

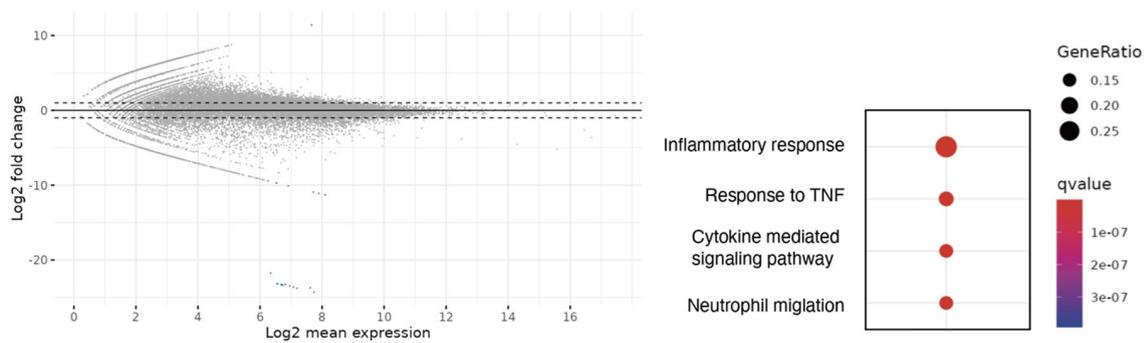


図 1. SOD1^{G93A} マウス脊髄における発現変動遺伝子の解析：
SOD1^{G93A} マウスの脊髄では、免疫系に関係する遺伝子群の濃縮が見られた

2) SOD1^{G93A}マウスにおけるミクログリアの変化

上記の結果から、免疫系関連シグナルの変化が、SOD1^{G93A}マウスの病変に寄与することが示唆された。そこで、中枢神経系における免疫担当細胞であるミクログリアに着目した。ミクログリアは病態下で炎症反応や食食に関わることが知られている。野生型、およびSOD1^{G93A}マウスの脊髄組織を固定後、組織免疫染色を行い、ミクログリアの形態を観察した。その結果、SOD1^{G93A}マウスでは、活性型を示すようなミクログリアの形態の変化や集積する像が見られた。

< 考察と展望 >

脳内の免疫系細胞であるミクログリアは、発生の早期に脳内に侵入している。すなわち、ミクログリアは神経ネットワークを構築するために必要な環境を提供していると考えられる。一方で、ミクログリアが提供する環境は、成長と共に変容する。特に、病態下ミクログリアは、その形態をダイナミックに変化させるとともに遺伝子発現プロファイルも変化する。本研究では、ALSモデルとしてのSOD1^{G93A}マウスにおける遺伝子発現変化が明らかになった。今回の研究成果を基盤として、今後、なぜミクログリアの性質が変化するのか、明らかになれば、炎症反応や神経症状の発症や進行の遅延に貢献できる。これらの研究を通して、ALSをはじめとした難治性の神経疾患の克服へ向けた、新しい創薬標的の開発への展開が期待される。

< 考察と展望 >

本助成をいただいた公益財団法人難病医学研究財団及び関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。