

プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成29年8月24日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「筋萎縮性側索硬化症に似た症状をグリア細胞の異常が引き起こす機序を解明」 — 筋萎縮性側索硬化症の治療薬の開発に拍車 —

【ポイント】

- 脊髄のグリア細胞^{*1}の機能不全が筋萎縮性側索硬化症(ALS)に似た進行性の筋力低下と運動ニューロンの脱落を引き起こす事をマウスの実験で明らかにしました。
- 運動ニューロンの細胞死に、活性化カルパイン^{*2}による核膜孔複合体構成因子^{*3}の分解が関与する事を明らかにしました。
- 筋力低下と運動ニューロンの脱落はグルタミン酸受容体阻害剤ペランパネル^{*4}およびカルパイン阻害剤 SNJ-1945^{*5}の投与により改善されました。
- グリア細胞の機能不全が関与する ALS・アルツハイマー病・脳梗塞等の病態解明と新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子神経科学分野の田中光一教授、杉山香織大学院生、相田知海准教授の研究グループは、九州大学、Zurich 大学(スイス)との共同研究で、脊髄のグリア細胞の機能異常が筋萎縮性側索硬化症(ALS)に似た進行性の筋力低下や脊髄運動ニューロンの脱落を引き起こすことをつきとめました。この研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムならびに文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Journal of Neuroscience(ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス)に、2017年8月16日にオンライン版で発表されました。

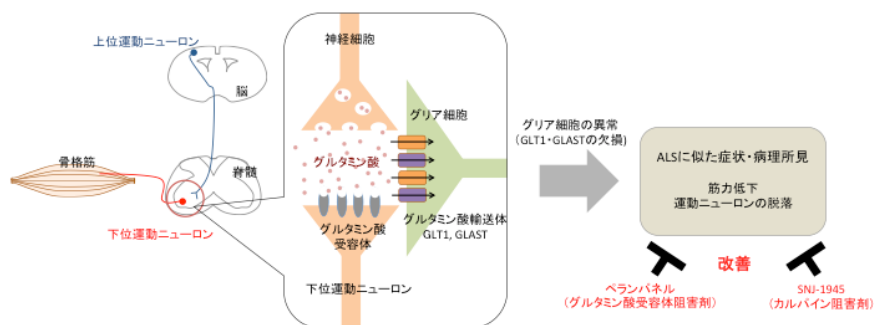


図1 脊髄グリア細胞の機能障害はALSに似た症状を引き起こす

【研究の背景】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、脳・脊髄にある運動ニューロンが変性・脱落する病気であり、進行性の筋力低下を引き起こし、死に至る難治疾患です。運動ニューロンがなぜ変性・脱落するのかを含めその発症機序は不明であり、有効な治療法が存在していません。ALS の患者さんでは脳・脊髄のグリア細胞に存在するグルタミン酸輸送体^{*6}(グリア型グルタミン酸輸送体)GLT1 の発現が減少することや ALS モデル動物ではグリア型グルタミン酸輸送体 GLT1 と GLAST が共に減少することが報告されており、これらのグリア細胞の異常が運動ニューロンの変性・脱落に関与することが推定されています。しかし、グリア型グルタミン酸輸送体の発現減少が運動ニューロンの変性・脱落の直接的な原因か、あるいは運動ニューロンの脱落に伴う二次的な現象なのかは不明でした。

【研究成果の概要】

今回の研究では、グリア型グルタミン酸輸送体(GLT1 と GLAST)を脊髄から欠損させたマウス(脊髄 GLT1/GLAST 欠損マウス)を作成し、脊髄運動ニューロンに変性・脱落を引き起こし得るかを検討しました。脊髄 GLT1/GLAST 欠損マウスは、進行性の下肢麻痺および運動ニューロンの脱落といった ALS に似た症状を呈することを見つけました。さらに、脊髄 GLT1/GLAST 欠損マウスの運動ニューロンでは、タンパク分解酵素のカルパインが過剰に活性化され、核一細胞質間輸送に関わる核膜孔複合体(Nuclear Pore Complex; NPC)の構成成分(Nucleoporin; NUP)が分解され、核に形態異常が起こることを見出しました(図 2)。また、脊髄 GLT1/GLAST 欠損マウスの ALS に似た症状や NUP の分解は、AMPA 型グルタミン酸受容体阻害剤ペランパネルおよびカルパイン阻害剤 SNJ-1945 により長期的に改善されることを明らかにしました(図 3)。

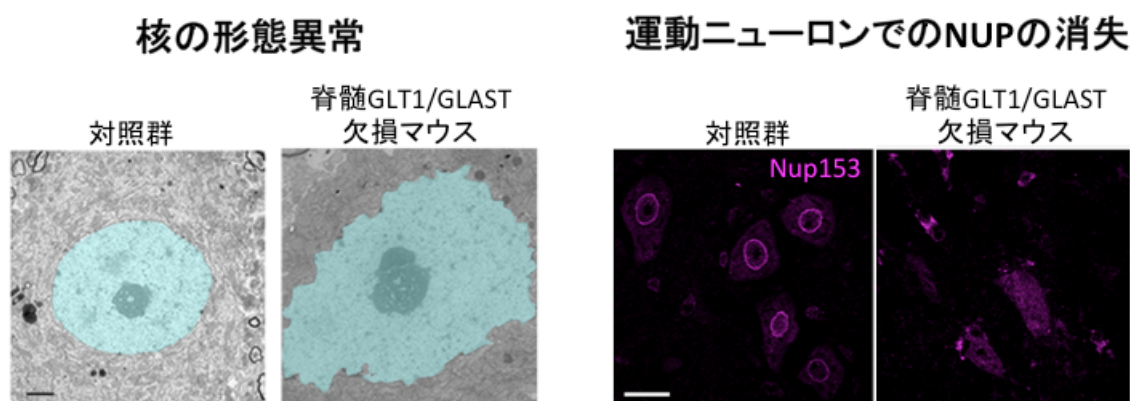


図 2 脊髄 GLT1/GLAST 欠損マウスの脊髄運動ニューロンで観察される
核の形態異常と核膜孔複合体構成成分(Nup153)の分解

マウスの筋力測定
(下肢が金網から離れるまでの時間を計測)

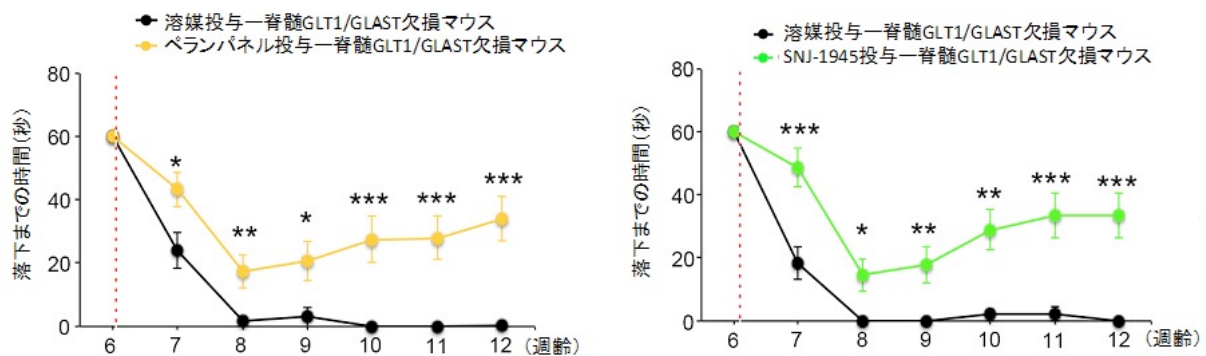


図 3 ペランパネルおよび SNJ-1945 による脊髄 GLT1/GLAST 欠損マウスの筋力低下の抑制

【研究成果の意義】

今回の研究結果は、脊髄でのグリア型グルタミン酸輸送体の減少が、直接、麻痺を引き起こす重篤な運動ニューロンの脱落を引き起こし得ることを示しています。さらに、ペランパネルおよび SNJ-1945 が脊髄運動ニューロンの変性・脱落を抑制する新しい治療薬の候補であることを示唆しています。

グリア型グルタミン酸輸送体の機能障害は、ALS だけでなく、アルツハイマー病や脳梗塞などでも報告されていることから、本研究成果は、これら疾患の病態解明や新規治療法開発にも貢献できると考えられます。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Journal of Neuroscience

論文タイトル: Calpain-dependent degradation of nucleoporins contributes to motor neuron death in a mouse model of chronic excitotoxicity

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

分子神経科学分野 氏名 田中 光一(タナカ コウイチ)

TEL:03-5803-5846 FAX:03-5803-5843

E-mail: tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

【用語解説】

*1 グリア細胞：神経系を構成する細胞の中で神経細胞以外の細胞を指す。これらは、脳の形成、脳の情報処理、脳の免疫反応・修復などに関与し、アストロサイト・オリゴデンドロサイト・ミクログリアの3種類に分類される。

*2 カルパイン：カルシウムにより活性化される細胞内蛋白質分解酵素で、生理的にはシナプス伝達の可塑性に関与している。しかし、過剰に活性化されると神経細胞死を引き起こすことが知られている。

*3 核膜孔複合体：核-細胞質間の物質輸送に関与する核膜を貫通する筒状のチャネルであり、約30種類のタンパク質からなるタンパク質複合体である。

*4 ペランパネル：エーザイ株式会社が開発したAMPA型グルタミン酸受容体の阻害剤であり、抗てんかん薬として使われている。

*5 SNJ-1945：カルパイン阻害剤で千寿製薬より提供を受けた。

*6 グルタミン酸輸送体：神経細胞から放出されたグルタミン酸を細胞内に再吸収し、細胞外のグルタミン酸濃度を一定に保つ働きをする膜タンパク質である。神経細胞に存在する神経型とグリア細胞に存在するグリア型があるが、グリア型グルタミン酸輸送体が細胞外グルタミン酸濃度の制御にとって主要な役割を果たしている。グリア型グルタミン酸輸送体には、GLT1とGLASTの2種類がある。