

2015 年度 IBC グラント研究奨励 報告

東京大学大学院医学系研究科 山下雄也

抄録

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の脊髄運動ニューロンでは AMPA 受容体 (グルタミン酸受容体サブタイプ) のサブユニットである GluA2 のグルタミン・アルギニン (Q/R) 部位における RNA 編集が低下し、未編集型 GluA2 が発現している。この分子変化は、AMPA 受容体のカルシウムイオン透過性を増大させ、後シナプスにおけるカルシウムイオン流入の増加に繋がる。GluA2 Q/R 部位に特異的に働く RNA 編集酵素である adenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2) のコンディショナルノックアウトマウス (AR2) を開発し、その解析から未編集型 GluA2 の発現自体が緩徐な運動ニューロン死の原因であることを明らかにした。また ADAR2 欠損の下流では GluA2 編集異常を介したカルシウム流入とそれに伴うカルパインの活性化が起こることを示し、その結果 ALS の病理マーカーである TDP-43 病理を引き起こすことを証明した。また AR2 マウスで見られたこの細胞死カスケードはアデノウイルスサブタイプ 9 (AAV9) を用いて ADAR2 を発現することにより正常化することを報告している。

我々は、ALS の病態の解明と治療法の開発を目指し、いち早く治療法を確立するために、臨床ですでに使用されている既存薬剤の中から ALS の治療薬を探索してきた。その中の一つ AMPA 受容体拮抗剤であるペランパネルが AR2 マウスへの投与実験において治療効果を発揮したのでここに報告する。