

平成 27 年度「IBC グラント」研究奨励金 研究報告書要旨

研究代表者：山中 宏二（名古屋大学環境医学研究所）

研究課題：グリア細胞を標的とした ALS の治療法開発と分子病態解明

研究成果要約

孤発性 ALS の病態機序は多岐にわたることから、運動神経内の病態を標的とした治療だけでなく、運動神経周囲の細胞環境を改善させる神経保護戦略の有用性が注目されている。これまでに我々は、運動神経周囲のグリア細胞であるアストロサイトに注目して研究をすすめてきた。アストロサイトの病的変化が遺伝性 ALS モデルマウス (SOD1^{G93A} マウス) の進行を加速することを見出し、さらにアストロサイトが産生する病態加速因子として抑制性サイトカイン TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1) を同定した。TGF- β 1 は疾患進行期の ALS マウスおよび孤発性 ALS のアストロサイトで発現量が上昇し、アストロサイト特異的に TGF- β 1 を中等度に発現する SOD1^{G93A} マウスを作製したところ、ミクログリアと T リンパ球の神経保護機能を抑制し ALS の病態進行が加速した。さらに、発症後早期の ALS マウスに対する TGF- β シグナル阻害剤の腹腔内投与 (50 μ g/g/週) により罹病期間の延長が認められた。本研究では、TGF- β シグナル阻害剤投与群の ALS マウス脊髄の免疫組織学的評価により、ミクログリアにおいて TGF- β シグナルの抑制を伴って神経栄養因子 IGF-I (インスリン様栄養因子 I) の発現が上昇したことから、病巣における TGF- β シグナルの抑制を通じた神経保護環境の改善が確認された。また、TGF- β シグナル阻害剤による治療プロトコールの最適化に向けて検討を行い、低用量 (10 μ g/g/週) プロトコールで高用量と同等の生存期間延長効果を確認することができた。さらに、アストロサイト由来の TGF- β 1 の産生を抑制する治療標的候補として、他の神経疾患モデルマウスにおいてグリア細胞の TGF- β 1 産生を制御することが知られているアンジオテンシン II (Angiotensin II, Ang II) シグナルの関与を検討した。進行期の ALS マウスのアストロサイトにおいて、アンジオテンシン 1 型受容体 (AT1) および Ang II の発現量が上昇し、既存薬 X は LPS 刺激下の初代培養アストロサイトによる TGF- β 1 の産生を抑制する傾向を示した。今後、既存薬 X による ALS マウスの治療実験を計画している。孤発性 ALS の治療戦略として、発症後の疾患進行を遅らせることが重要である。その観点からも、グリア細胞由来 TGF- β シグナルの抑制により運動神経周囲の環境保全を通じた治療法開発に向けた取り組みを継続していきたい。