

## 要旨

ALS では運動ニューロン内に異常な蛋白凝集が認められる。それは病理上の凝集マーカーp62 陽性であり、p62 はオートファジーでのみ分解されるため、ALS の病態に蛋白分解経路(特にオートファジー)の異常が関与すると考えられてきた。ALS 原因遺伝子の産物であるユビキリン2、VCP、p62 は蛋白分解経路のユビキチン-プロテアソームとオートファジー両者に関連する。以上から p62 は単なる病理マーカーでなく、病因に直結した蛋白であることが判明した。本邦の p62 変異例の臨床像は、従来の孤発性 ALS と区別できず、病理像は、従来の孤発例に合致していた。本研究では、孤発性 ALS 患者由来 iPS 細胞を神経に分化し、p62 や VCP の関連蛋白を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。その結果、p62 と共局在する蛋白は同定できなかつた。また、オートファジー促進薬ラパマイシン、バルプロ酸、アミオダロン、および種々の抗酸化薬も使用し、抗凝集効果を検証した。その結果、オートファジー促進薬の一部、抗酸化薬の一部において、p62 の凝集抑制効果がみられた。一方、バルプロ酸では、細胞障害が強く、低濃度では凝集抑制効果はなかつた。運動ニューロンへの分化を行ったところ、対照 iPS 細胞や p62 陰性 ALS 患者由来細胞では成功したが、p62 関連 ALS 患者由来では、細胞死が誘導された。物質 X を培養液に添加すると、細胞死が抑制された。今後、この物質の作用経路を探索する必要がある。