

Src/c-Abl 阻害薬実用化のための ALS治療効果予測

京都大学iPS細胞研究所・教授 井上 治久



筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、中高年期以降に発症し、進行性の筋力低下・筋萎縮が生じ、呼吸筋障害のため、人工呼吸器を使用しなければ生存できなくなる難治性疾患である。病理学的には、進行性の運動ニューロンの細胞死と異常タンパク質の蓄積を特徴とする。しかしながら、未だ運動ニューロン死と異常たんぱく質の蓄積を抑制する根本的な治療法はない。これまで、ALSの研究は、遺伝性のALSの原因となる多くの遺伝子とその遺伝子変異部位の発見、その遺伝子を導入されたALSモデルマウスなどの動物モデルの開発、その遺伝子からできるタンパク質が有する病因性・毒性の解明に成功してきた。一方で、逆に、治療方法の開発の立場からは、どの遺伝子、どのタンパク質がALSの治療のための標的分子となるのかは、未だ十分には解明されてこなかった。ALSは遺伝学的にも臨床的にも多様性があることが、共通した治療標的分子の同定を困難なものにしてきたからである。

我々はこれまで、多様なALSのiPS細胞を作製し、運動ニューロン死と異常たんぱく質の蓄積を生じるALSの根本的病態を再現するモデル構築を行った。さらに、治療標的分子を同定するためには多くの化合物を用いたスク

リーニングが必要であるため、ALSに罹患する運動ニューロンを大量に作製する技術を開発した。スクリーニングの結果として、有効性を示した化合物の約半数がSrc/c-Ablを標的とするものであることが判明した。小分子干渉RNA (siRNA)によりSrcまたはc-Ablをノックダウンした場合にも、ALS運動ニューロン死と異常たんぱく質の蓄積が抑制される。Src/c-Abl抑制化合物のひとつであるボスチニブは、オートファジーを促進し、異常たんぱく質の蓄積を抑制することが有効性の機序として考えられる。

そこで、本研究では、これまでボスチニブにより、有効性が見出されているSOD1(superoxide dismutase 1)変異、TDP-43(TAR DNA 結合蛋白質)変異、C9orf72の反復伸長に加えて、他の遺伝子の変異によるALS運動ニューロンでのボスチニブの有効性を解析した。加えて、ALSでは運動ニューロンのみならず、アストロサイトなどのグリア細胞の関与も考えられており、ALSグリア細胞でのSrc/c-Ablとボスチニブの効果を解析した。最後に、ボスチニブの有効性を反映するマーカー分子の探索を行った。結果として、Src/c-Ablは、多様なALSの治療標的分子となる可能性が判明した。

