

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) という病気

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) は通常中年以降の方が発病する神経疾患です。歴史的に有名な大リーガーのルー・ゲーリックが ALS 患者だったことから、米国ではルー・ゲーリック病とも呼ばれています。ALS の特徴は、全身の筋肉が徐々に萎縮していき、筋力が失われることです。その結果、手でものを持つことや歩くことができなくなります。また会話ができなくなると意思疎通のために文字盤が、飲み込みの障害に対しては栄養補給のための胃瘻や点滴が必要になります。発症から 3-5 年経つと呼吸困難により、人工呼吸器をつけなければ生存を維持することができなくなる状態に陥ります。治療薬にはリルゾールという進行を若干遅らせる薬が使われますが、めざましい効果はありません。ALS は進行しても意識、知能、感覚などの神経機能はほぼ正常に保たれるので、患者さんの不安と苦痛は大変なものです。また患者さんの闘病を支える介護者の献身と苦労も並大抵のものではありません。患者数は 10 万人に 2-6 人とされ、多くはありませんが、その苛酷な経過を考えると、研究を進め、何としても克服しなければならない疾患です。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) について

【研究課題】筋萎縮性側索硬化症患者由来疾患モデル細胞を用いた病態解明と治療法開発

高橋良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 (神経内科) 教授

■運動ニューロンという神経細胞が失われる

ALS は筋肉が失われることが特徴ですが、それは筋肉自体の異常ではなく、筋肉に指令を出す“運動ニューロン”と呼ばれる神経細胞が死んでしまうためであることが病理学的に明らかになっています。運動ニューロンには、直接筋肉とつながっている脊髄の下位運動ニューロンと、細胞体は大脳皮質にあって、長い軸索をのばして下位運動ニューロンを支配する上位運動ニューロンの 2 種類がありますが、その両方もが変性脱落するのが ALS の病理学的特徴です。

■家族性 ALS の原因遺伝子ー SOD 1 ー

1993 年、常染色体優性遺伝の家族性 ALS の原因遺伝子としてスーパーオキシドディスムターゼ (SOD1) がクローニングされ、病因解明に向けて大きな進展が開始されました。SOD1 は酸素ラジカルを処理する酵素であったことより、発見当初は遺伝子変異によって SOD1 の酵素活性が低下する結果、酸化ストレスが増加して細胞死が起こるという仮説が有力でした。ところが多くの研究の結果、SOD1 の酵素活性とは関係なく、変異によ

て SOD1 の構造が異常になり、運動ニューロンやグリア細胞などの非神経細胞に蓄積することが原因であることが明らかになってきました。変異 SOD1 を過剰に発現させたトランスジェニックマウスはヒトと同様、ALS を発症し、その脊髄運動ニューロンやグリア細胞には変異 SOD1 が凝集してできる“封入体”が観察されました。この ALS モデルマウスは病態解析や治療実験に多用され、SOD1 変異による ALS の病態・治療研究は大きな進歩を遂げました。

■非家族性 ALS にも有力な治療のターゲット分子が同定される

しかし最も頻度の高い孤発性 (非家族性) ALS では SOD1 陽性の封入体がみられないことから、孤発性 ALS の原因は SOD1 以外にあると考えられていました。2006 年、米国とわが国の研究グループがほぼ同時に、ALS の運動ニューロンでは TDP43 という核蛋白質が細胞質に移行していること、及び孤発性 ALS に特徴的な封入体が TDP43 に強陽性になることを報告しました (図 2)。引き続き TDP43 の遺伝子変異で孤発性 ALS によ

く似た家族性 ALS が発症することも明らかになり、TDP43 が ALS の原因蛋白質としてにわかに脚光を浴びるようになりました。TDP43 がどのようなメカニズムで神経変性を引き起こすか、まだ謎の部分が多いのですが、有力な治療のターゲット分子が同定されたことで、今後、治療に向けた ALS 研究の進歩がおおいに期待されます。

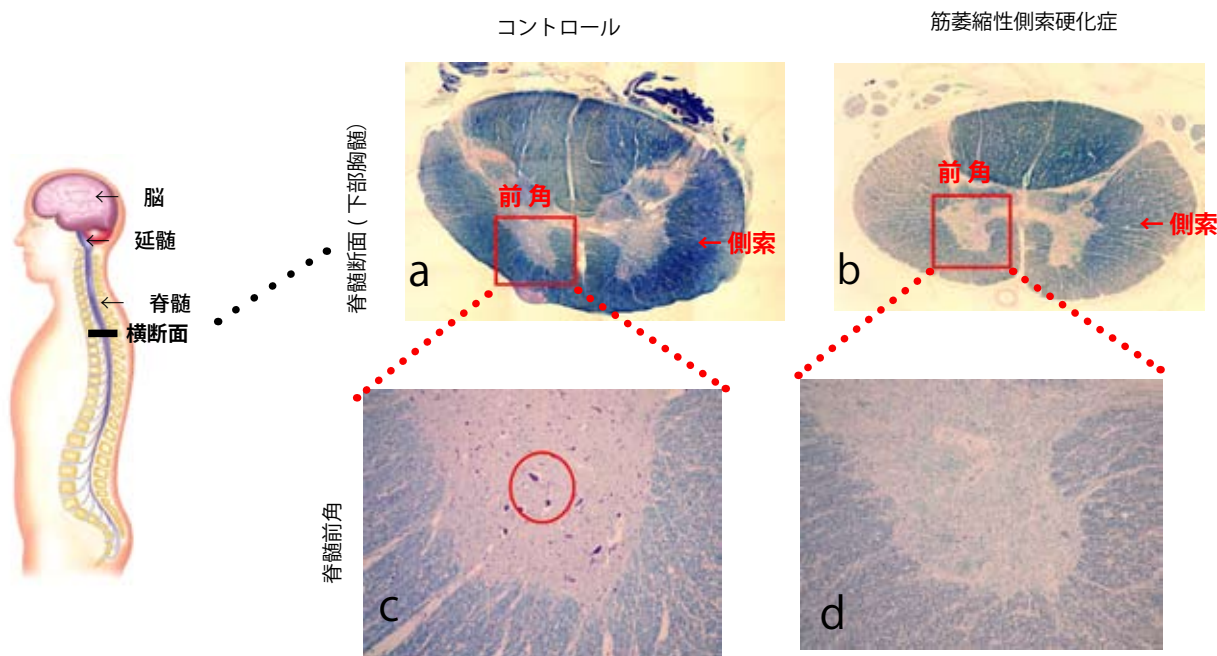


図1 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 脊髓の病理所見 (京都大学神経内科症例)
 脊髓断面 (a,b) で青く染まっているのは有髄線維。コントロール (a) に比べて筋萎縮性側索硬化症 (b) では側索 (矢印) が薄く染まり脱髄がある。コントロールの前角にはたくさんの神経細胞 (○印) があるが本症 (d) では神経細胞が脱落している。

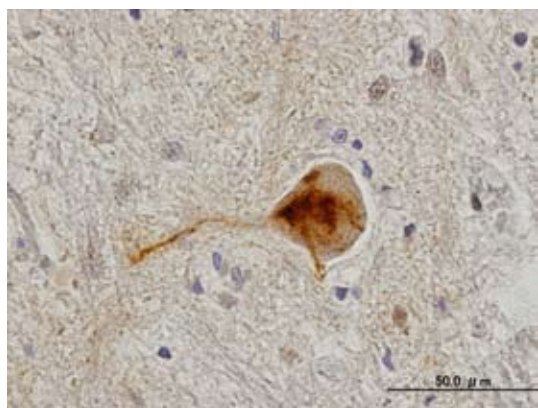


図2：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 脊髓運動ニューロンに見られた TDP43 陽性の封入体 (東京都精神研・新井哲明先生ご提供)

