

ALSの新規治療標的 「核膜・核膜孔障害」発見

慶大がゲノム編集マウスで解明、病態に迫る

慶應義塾大学再生医療リサーチセンターの岡野栄之教授、慶應義塾大学医学部内科学(神経)教室の伊東大介特任教授、岡田健佑助教らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の新規モデルマウスをゲノム編集技術を用いて作製することに成功し、新規治療ターゲットとして核膜・核膜孔障害を発見したと発表した。同モデルマウスには国内の家族性ALSで2番目に多いFUS遺伝子の異常に相当する点変異を導入。従来と異なり、生理的に患者に近い疾患モデルとして病態解析などに利用できると思われる。成果は国際学術誌「Brain」9月24日付に掲載された。

ALSは運動ニューロンが障害を受ける進行性の神経難病で、発症数年で呼吸運動に障害を来し、死に至る。

核膜は細胞の核を囲む二重膜構造で、核の構造を安定化させるとともに、核内のDNAを外部の影響から保護。核膜孔は核膜に埋め込まれた複合体で、核と細胞質との間で物質輸送の通路となっている。核膜と核膜孔はともに正常に機能しないと細胞の機能に重大な障害が生じる。これまでALSにおける核膜や核膜孔に関する報告はいくつかあるが、解釈や意義をめぐり議論が続いていた。

作製したモデルマウスは加齢とともに歩行などの運動機能障害を示し、脊髄運動ニューロンの減少に加え核膜と核膜孔の障害、DNA障害を認めた。

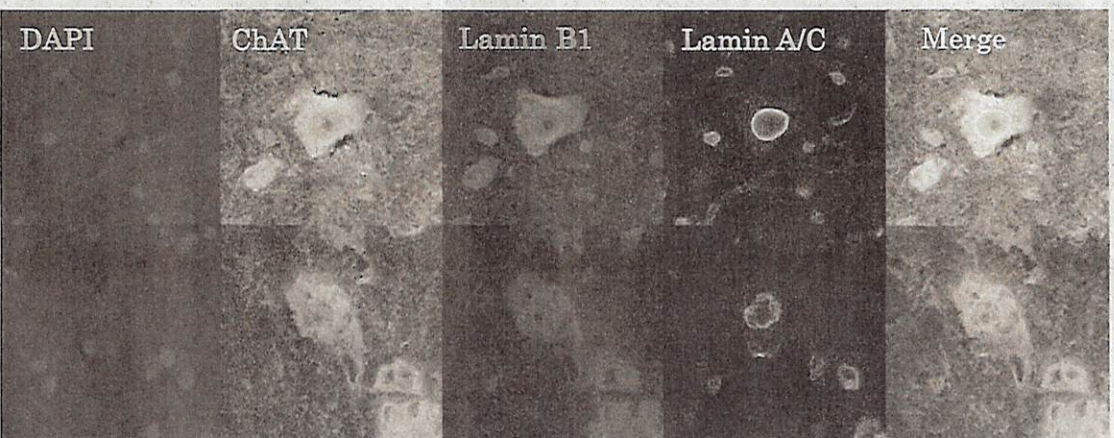
またFUS-ALS患者由来のiPS細胞が

岡野教授の話「以前私たちは、家族性ALSの中でも、進行が早いことが知られているFUSという遺伝子のC末端近傍に変異をもつ患者さんからiPS細胞を作製し解析しました(2016年)。今回は、同じ位置に変異を導入した遺伝子改変マウスを作製したわけですが、患者さん比べて、かなり症状が軽いことに驚きました。同じ遺伝子の変異でも、その症状には、大きな種差があることを思い知りました。その中で、核膜・核膜孔障害は、今回作製したFUS変異マウスの中で最も顕著な表現型でありました。ALS病態にとって本質的な所見であると考えております」

ら分化した脊髄運動ニューロンでも核膜障害を示す所見を認めた。

さらにALS患者の死後組織(脊髄)でも、核膜と核膜孔の障害があることを確認した。

これによりALSで見られる遺伝子異常を再現したゲノム編集マウスが加齢に伴い運動機能障害を示し、そこで観察された核膜と核膜孔の障害がALSの決定的な病態メカニズムであり、新規治療ターゲットであることが示された。



FUSALSモデルマウス 野 野

FUS-ALSモデルマウスの運動ニューロンにおける核膜障害。同マウスでは核膜に相当する部分の輝度の低下や真円度の低下が認められた。(慶應義塾大学の岡野教授提供)