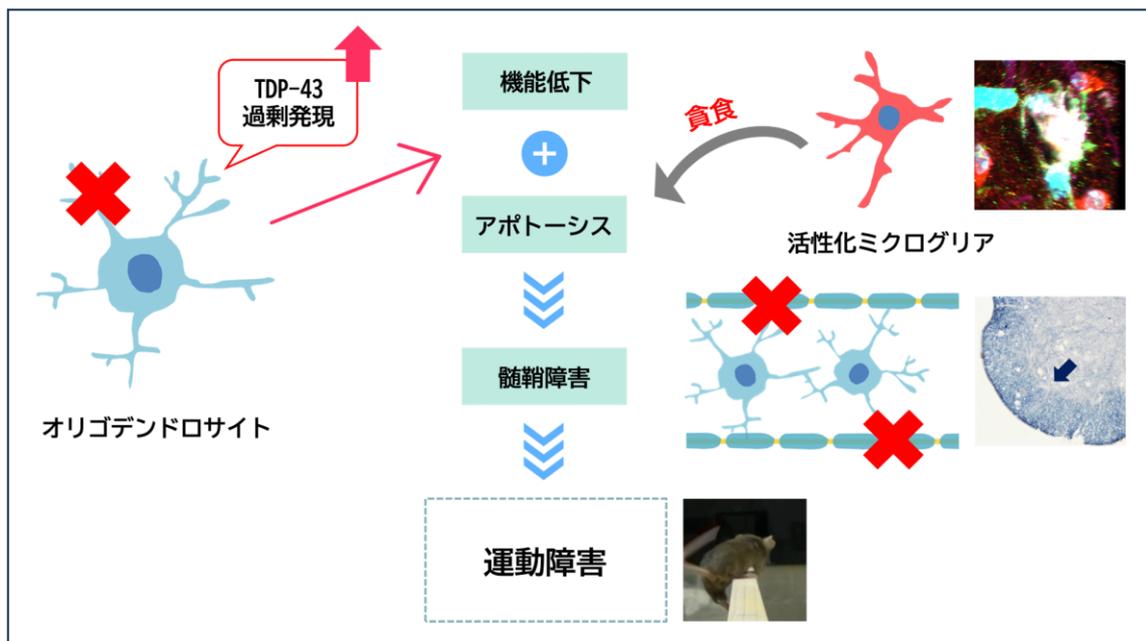


筋萎縮性側索硬化症(ALS)における オリゴデンドロサイトの異常が マウスの運動障害を惹起する

【本研究のポイント】

- ・ALS 原因遺伝子産物である TAR-DNA 結合タンパク質 43(TDP-43)のオリゴデンドロサイトにおける過剰発現モデルマウスを樹立
- ・過剰量の TDP-43 がオリゴデンドロサイトの機能異常や細胞死を引き起こすことを発見
- ・TDP-43 の過剰発現に伴うオリゴデンドロサイトの機能異常がマウスの運動障害を引き起こすことを発見



本研究の概要図

【研究概要】

名古屋大学 環境医学研究所 病態神経科学分野の堀内麻衣 研究員、渡邊征爾 講師(共同筆頭著者)、山中宏二 教授の研究グループは、発生・遺伝分野 荻朋男 教授らと共同して、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子産物である TAR DNA 結合タンパク質 43(TDP-43)(※1)がグリア細胞(※2)の一種であるオリゴデンドロサイト(※3)において過剰に発現すると、その機能異常を引き起こし、マウスの運動障害を惹起することを初めて発見しました。

ALS は、運動神経細胞の細胞死によって全身の筋肉が徐々に動かせなくなる神経難病です。TDP-43 は、ALS 患者の神経細胞やオリゴデンドロサイトで異常に凝集して、細胞に毒性を及ぼすと考えられています。これまで、TDP-43 の凝集が神経細胞に与える影響は多数報告されてきましたが、オリゴデンドロサイトに関する研究は限られていました。本研究では、TDP-43 がどのようにオリゴデンドロサイトでの機能異常を引き起こし、ALS の発症や進行に関与するかを明らかにすることを目標として研究をすすめました。

まず本研究グループは遺伝性 ALS(※4)由来の変異を有する TDP-43 をオリゴデンドロサイトに過剰発現するモデルマウスを作成しました。作成したマウスは全身性の震えや歩行異常などの運動機能障害をきたしました。このマウスの脳や脊髄では髄鞘(※5)が減少するとともに、オリゴデンドロサイトの細胞死:アポトーシス(※6)が観察され、その細胞死が運動機能障害を引き起こしていることが示唆されました。

本研究により、TDP-43 の過剰発現が髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの機能異常を引き起こし、運動機能障害を惹起することが明らかとなりました。本研究で樹立したモデルマウスはALSにおけるオリゴデンドロサイトの機能異常を解析するうえで有用と考えられ、今後の研究の進展によって、オリゴデンドロサイトに着目した ALS の新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2024年11月27日付で国際医学誌『Acta Neuropathologica Communications』に掲載されました。

1. 背景

ALS は、運動神経細胞に細胞死がおこる進行性の神経変性疾患です。生存期間の中央値は約 2-4 年であり、根治的な治療法が存在しないことから、詳細な病態の解明と、それに基づいた新たな治療法の開発が強く望まれています。ALS 患者の約 97%に ALS の原因遺伝子産物である TAR DNA 結合タンパク質 43(TDP-43)の凝集体形成と異常蓄積が神経細胞およびオリゴデンドロサイトで確認されており、TDP-43 の異常は ALS の発症や病態進行に重要な役割を担うものと考えられます。

グリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトは、髄鞘を形成して神経伝達を促進し、また神経細胞に栄養を供給する役割を担っています。ALS 患者では、オリゴデンドロサイトの機能異常や髄鞘の障害が報告されており、病態の進行に関与していると考えられますが、TDP-43 がオリゴデンドロサイトに与える影響についてはこれまで詳しく解明されていませんでした。

2. 研究成果

本研究では、遺伝性 ALS 患者由来の変異を導入した TDP-43 をオリゴデンドロサイトに過剰発現するモデルマウスを作成しました。作成したモデルマウスの脊髄を観察したところ、オリゴデンドロサイトに特異的な変異型 TDP-43 の過剰発現を確認できました(図 1A)。このモデルマウスでは、加齢に伴い運動機能障害が出現し、細い棒の上を歩かせることで運動機能を測定するバランスビーム試験ではモデルマウスが異常な震えを伴って足を踏み外しながら歩行する姿が観察されました(図 1B)。

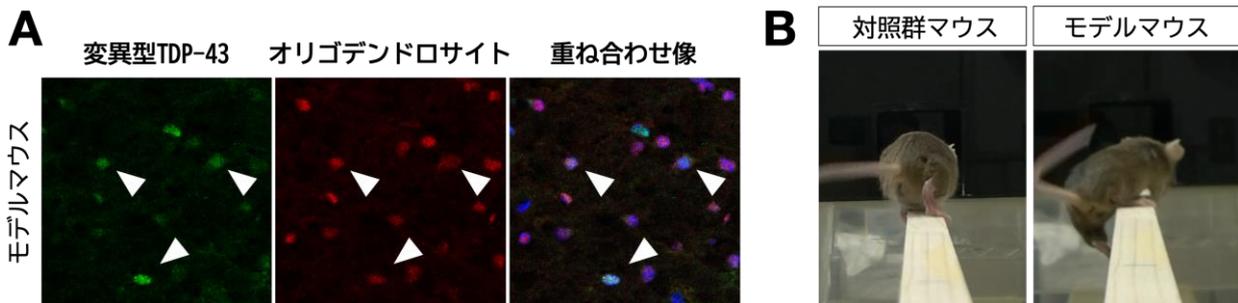


図1 オリゴデンドロサイト特異的に TDP-43 を過剰発現したモデルマウス(A:脊髄の免疫蛍光染色像)はバランスビーム試験において運動機能障害を呈した(B)

運動機能障害の原因を明らかにするために、オリゴデンドロサイトに着目した解析を行いました。髄鞘を青く染めるウェルケ染色では、モデルマウスの脳梁や脊髄で染色性が低下していることが判明し、髄鞘の減少が認められました(図 2A)。髄鞘が傷害された領域では、オリゴデンドロサイトがアポトーシスを起こしており、さらにアポトーシスを起こしたオリゴデンドロサイトが活性化ミクログリア(※7)により貪食される像も観察されました(図 2B)。

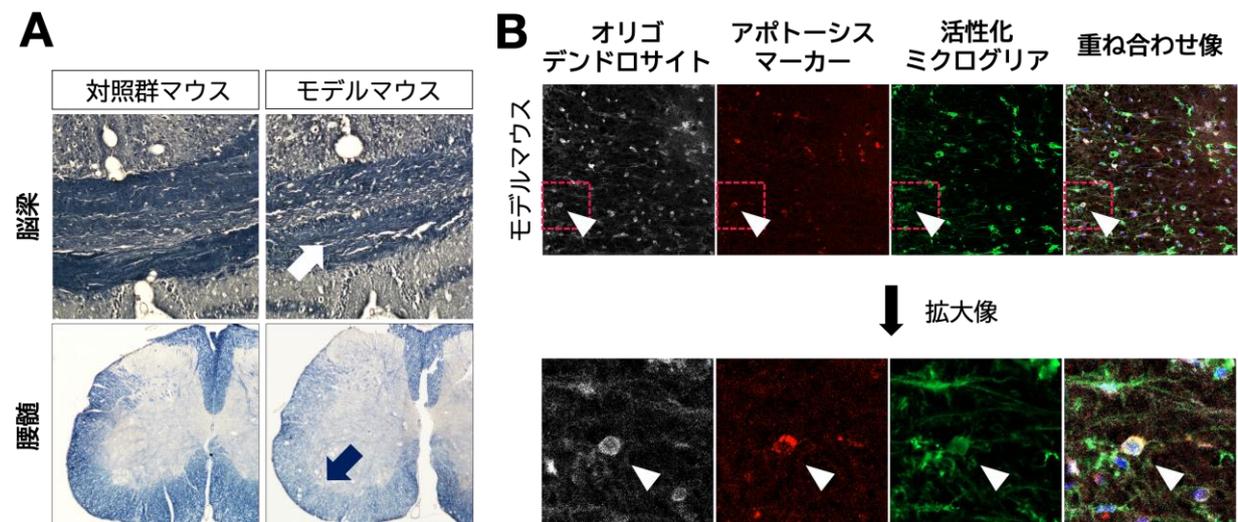


図2 オリゴデンドロサイト特異的に TDP-43 を過剰発現したマウスの脳梁や脊髄では髄鞘が減少し(A、矢印)、アポトーシスを起こしたオリゴデンドロサイトがミクログリアに貪食されていた(B、矢頭:免疫蛍光染色像)

さらに、TDP-43 を過剰発現するオリゴデンドロサイトにおける遺伝子発現の異常を明らかにするため、RNA シークエンス解析(※8)を行いました。その結果、このモデルマウスのオリゴデンドロサイトでは、髄鞘形成に必要なコレステロール制御に関連する遺伝子の発現が低下する一方、アポトーシスを誘導する遺伝子の発現が上昇していました。これらの結果は、TDP-43 の過剰発現がオリゴデンドロサイトによる髄鞘形成を破綻させてアポトーシスを誘導し、運動機能障害につながることを示唆しています。

3. 今後の展開

本研究により、TDP-43 の過剰発現がオリゴデンドロサイトの機能低下や細胞死を引き起こし、マウスの運動機能障害を惹起することが明らかとなりました。オリゴデンドロサイトが TDP-43 の過剰発現に対して脆弱であることが初めて明らかとなり、オリゴデンドロサイトの機能低下が ALS の病態において重要な役割を果たす可能性が示されました。本モデルマウスは、ALS におけるオリゴデンドロサイトの機能異常を解析するための有用なツールとなり、オリゴデンドロサイトを標的にした新たな治療法の開発につながることを期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、科学研究費補助金(日本学術振興会(JSPS))、難治性疾患実用化研究事業(研究課題名:TDP-43 を標的とした筋萎縮性側索硬化症の分子病態解明と制御)・脳神経科学統合プログラム(研究課題名:神経炎症に着目した認知症・神経変性疾患の分子病態解明と治療シーズ開発、ALS 多階層病態メカニズムの解明と治療法開発)(日本医療研究開発機構(AMED))、上原記念生命科学財団の助成を受けて実施されました。

【用語説明】

※1 TAR-DNA 結合タンパク質 43(TDP-43)

ほぼすべての細胞に発現する RNA 結合タンパク質。正常な細胞では細胞の核に局在し、RNA 代謝に関与している。ALS や認知症の一種である前頭側頭葉変性症において TDP-43 が細胞質で異常な凝集体を形成する「TDP-43 病理」が報告されている。

※2 グリア細胞

神経系を構成する神経細胞以外の細胞の総称。中枢神経系(脳および脊髄)では、ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなどが含まれる。その総数は神経細胞より遥かに多く、中枢神経系内の環境維持や神経細胞の支持に寄与している。

※3 オリゴデンドロサイト

中枢神経系(脳および脊髄)に存在するグリア細胞の一種。希突起膠細胞とも呼ばれる。髄鞘を形成して神経伝達を促進し、また神経細胞に栄養を供給する役割を担う。

※4 遺伝性 ALS

原因遺伝子の変異によって発症する遺伝性の ALS で、ALS 全体の約 10%を占める。TDP-43 をコードする *TARDBP* 遺伝子も ALS 原因遺伝子のひとつで、現在までに 50 種類以上の変異が報告されている。

※5 髄鞘

神経細胞の軸索を巻いている脂質に富んだ膜構造。中枢神経系ではオリゴデンドロサイト、末梢神経系ではシュワン細胞により形成される。髄鞘があることにより神経伝達速度が上昇し(跳躍伝導)、運動機能の発揮に重要である。

※6 アポトーシス

能動的な細胞死の一種。分子機構により制御されており、異常化した細胞の増殖を防ぐなど、通常、個体を良好な状態に保つために行われるが、様々な疾患においてアポトーシス制御の異常が疾患の発症や進行に寄与することが判明している。

※7 ミクログリア

グリア細胞の一種であり、主に免疫応答に関与している。異常タンパク質や病原体などを認識することにより活性化し、形態が変化する。活性化したミクログリアは死細胞の除去や炎症を惹起するタンパク質の放出などを行う。

※8 RNA シークエンス解析

次世代シーケンサーを用いて細胞や組織における遺伝子の配列情報を網羅的に読み取る手法。遺伝子の発現量の変化を定量的に解析することができる。

【論文情報】

雑誌名: Acta Neuropathologica Communications

論文タイトル: ALS-linked mutant TDP-43 in oligodendrocytes induces oligodendrocyte damage and exacerbates motor dysfunction in mice

著者:

Mai Horiuchi^{1,2}, Seiji Watanabe^{1,2}, Okiru Komine^{1,2}, Eiki Takahashi³, Kumi Kaneko⁴, Shigeyoshi Itohara⁵, Mayuko Shimada^{6,7}, Tomoo Ogi^{6,7} and Koji Yamanaka^{1,2,8,9,10}

1 Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, Japan.

2 Department of Neuroscience and Pathobiology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan.

3 Department of Biomedicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

4 Support Unit for Bio-Material Analysis, Research Resources Division, RIKEN Center for Brain Science, Saitama, Japan.

5 Laboratory of Behavioral Genetics, RIKEN Center for Brain Science, Saitama, Japan.

6 Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan.

7 Department of Human Genetics and Molecular Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan.

8 Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University, Aichi, Japan

9 Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Nagoya University, Aichi, Japan

10 Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Aichi, Japan

DOI: [10.1186/s40478-024-01893-x](https://doi.org/10.1186/s40478-024-01893-x)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Act_241211en.pdf