

グリア細胞を標的にして、 難病「ALS」の克服を目指す

山中宏二

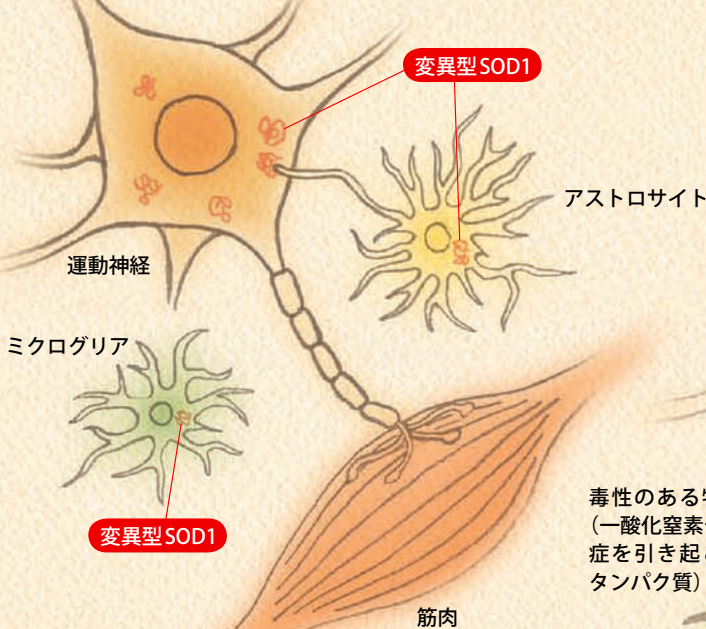
脳科学総合研究センター
山中研究ユニット
ユニットリーダー

ALS（筋萎縮性側索硬化症^{そくさく}）は残酷な病気だ。

ALSを発症すると筋肉を動かす運動神経が徐々に死んでいくため、手足がまひし、発声が不自由になり、やがて食べ物が飲み込めなくなる。そして発症から2～5年後には呼吸をつかさどる筋肉がまひし、人工呼吸器が欠かせない状態になる。ただし、感覚や記憶、思考能力は正常に保たれるので、患者は病気の進行をすべて自覚している。しかし、ALSの有効な治療法ははまだ開発されていない。これまで、ALSの研究は運動神経に注目したものが主流だったが、脳科学総合研究センターの山中宏二ユニットリーダー（UL）たちは運動神経の周りの細胞に注目し、その中のグリア細胞が運動神経にダメージを与え、ALSを進行させていることを発見した。この発見は、ALSの進行を食い止める治療法の開発につながると、大きな期待が寄せられている。

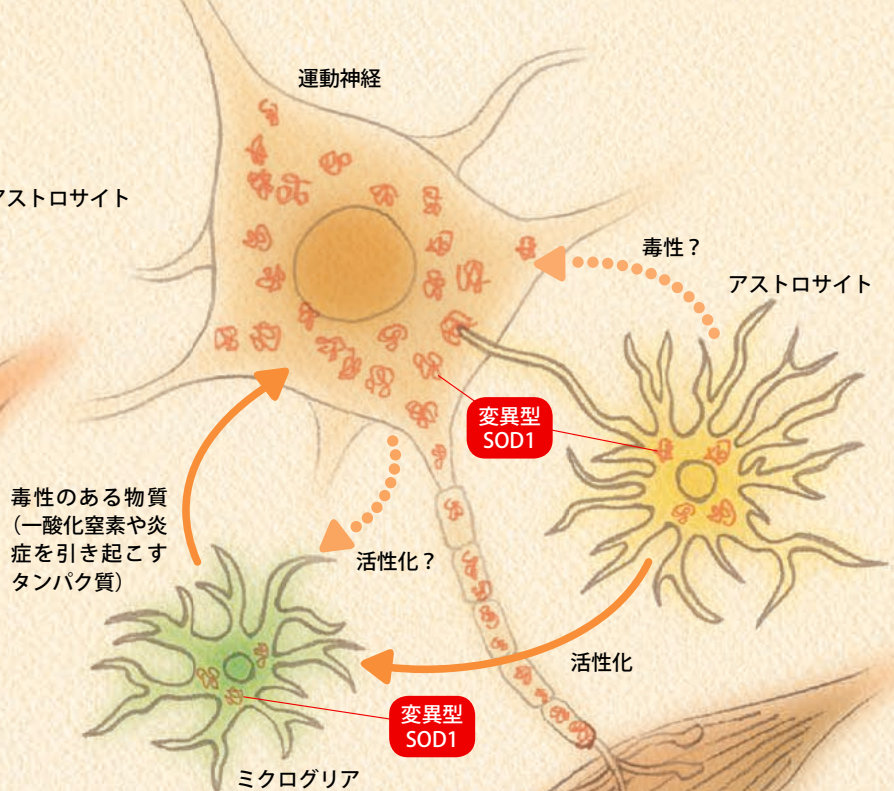
ALS発症期

運動神経の病的変化が発症に重要な役割



ALS進行期

グリア細胞における病的変化が運動神経の変性を促進

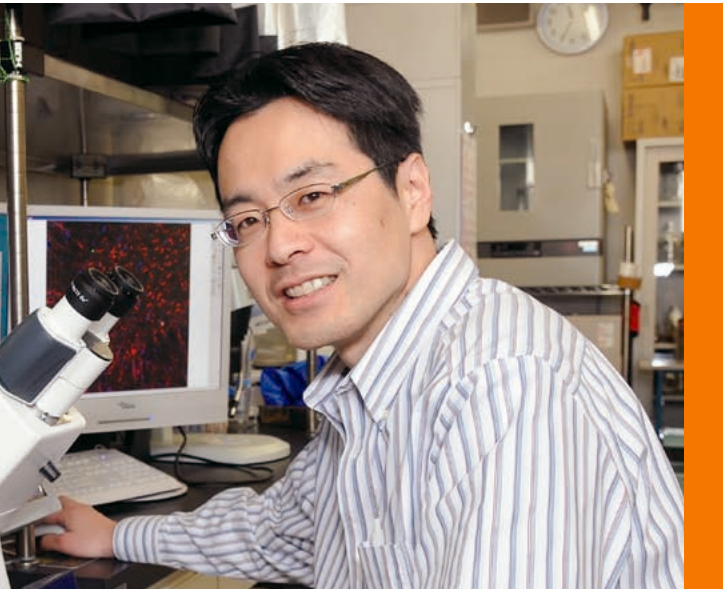


グリア細胞がALSを進行させる

変異型SOD1遺伝子を持つアストロサイトがミクログリアを活性化させ、活性化したミクログリアが一酸化窒素や炎症を引き起こすタンパク質（サイトカイン）を放出することで運動神経にダメージを与え、ALSが進行すると考えられる。変異型SOD1を持つ運動神経がミクログリアを活性化させたり、アストロサイトが直接、運動神経に毒性をもたらしている可能性もある。

YAMANAKA Koji

1967年、三重県生まれ。医学博士。京都大学医学部卒業。神経内科医として臨床研修後、京都大学大学院医学研究科博士課程修了。米国カリフォルニア大学サンディエゴ校研究員を経て、2006年より現職。



運動神経だけが死んでいく難病中の難病

1939年春、米国メジャーリーグベースボール、ニューヨーク・ヤンキースのルー・ゲーリックは極度の打撃不振に陥った。長年、高打率を誇った強打者の不振にファンやチームメートは驚いた。満塁ホームラン23本というメジャー記録を持ち、“鉄の馬 (Iron Horse)”と呼ばれたゲーリックの打撃を狂わせ、2130試合連続出場の大記録を途切れさせたのは、ALSだった。ゲーリックはこの年の6月に引退、2年後に亡くなった。37歳の若さだった。

米国で“ルー・ゲーリック病”として知られるALSは、神経細胞が徐々に死んでいくことで起きる神経変性疾患の一種である。代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病は、記憶に関係する神経細胞が死んでいき認知症になる。一方ALSは、全身の筋肉をコントロールする大脳や脊髄にある運動神経が死んでいき、動けなくなる病気だ。

日本のALS患者は約6000人。毎年、新たに2000人ほどがALSを発症すると推定されている。発症する年齢は、60代前後が多いが、ゲーリックのように若くして発症するケースもある。

ALS患者の約1割は原因遺伝子を遺伝により受け継ぐことで発症するが、残りの約9割の患者の遺伝子に異常はない。「つまり、ALSは誰がなってもおかしくない病気なのです」。こう語る山中ULは、神経内科の臨床医としてALS患者を担当した経験を持つ。

「神経内科は薬物治療ができる神経の病気を扱います。し

かし実際には、原因が未解明で、薬物治療すらできない病気がたくさんあります。“患者さんに対して何ができるのか”、臨床現場で大きなジレンマを経験しました。そして私は、神経変性疾患の原因を解明して治療法を開発したいと思うようになったのです」

山中ULは臨床医を4年間務めた後、基礎研究に身を転じ、2001年からALSの研究に取り組み始めた。なぜALSを研究テーマに選んだのか。「難病中の難病だからです。ALSの病気の進行はとても早く、患者さんは日ごとに症状が悪くなっていきます。病院に来た次の年には歩けなくなり、その次の年には寝たきりになり、その1年後には生きていないかもしれません。臨床医としてALSの患者さんを担当したときの衝撃的な体験が、ALSの研究に取り組む大きなモチベーションになっています」

運動神経の周りの細胞に注目

1993年、ALSの研究を大きく進展させる発見があった。ALSを発症する家系の人たちに、活性酸素を解毒する酵素^{スーパーオキシド}“SOD1”というタンパク質の遺伝子に変異があることが発見されたのだ。ALS患者の約2%は、この変異型SOD1遺伝子が原因で発症すると推定されている。

その後、変異型SOD1遺伝子を導入することにより、ALSの症状を示すALSモデルマウスがつくられた。このALSモデルマウスにより、ALSの発症や病気が進行する過程を詳しく調べることが初めて可能になった。

変異型SOD1遺伝子は、どのようにしてALSを発症させるのか。ALSモデルマウスとは別に、正常なSOD1遺伝子を取り除いたマウスも作製された。しかし、そのマウスはALSを発症しなかった。これは、SOD1遺伝子がつくる酵素が機能せず、活性酸素を解毒できないためにALSが発症するのではないことを示している。その後の研究により、SOD1遺伝子の変異によりタンパク質の形が変わり、元の酵素としての働きとは異なった未知の毒性を持つようになり、その蓄積が運動神経にダメージを与え、ALSを発症させると考えられるようになった。

「ALSモデルマウスを用いて運動神経をダメージから救う研究が続けられ、発症の時期を少し遅らせるなど治療の手掛かりとなる成果が少しずつ得られ始めました。しかし治療へ向けた画期的な成果は得られませんでした。運動神経だけに注目していたのでは不十分なのではないか。そう思われ始めた時期に、私はALSの研究を始めました」

2001年、山中ULは運動神経の周りにある細胞に注目した

研究をいち早くスタートさせた。運動神経の周りには筋肉細胞やたくさんのグリア細胞がある。グリア細胞にはいくつかの種類がある。数が最も多いアストロサイトは、神経細胞に栄養を送るなどその活動を助ける働きがある。ミクログリアは、傷付いたり死んだりした神経細胞の断片を除去する働きがある。

グリア細胞に注目したALSの研究は、ある意味“賭け”だった。「ALSで亡くなった患者さんを調べると、グリア細胞が増えていることは以前からよく知られていました。しかし、それは運動神経が死んだことによる二次的な現象であり、グリア細胞がALSに積極的に関係しているとは考えられていなかったのです」

ではなぜ、山中ULはグリア細胞など運動神経の周りにある細胞に注目したのか。「ALSモデルマウスでは、運動神経だけでなく、全身のあらゆる種類の細胞が変異型SOD1遺伝子を持っています。運動神経の周りにある細胞、例えばグリア細胞

でも、変異したSOD1遺伝子が何らかの形でALSに関係していると考えてもおかしくありません。それが発想のきっかけです」

衝撃の研究結果

運動神経やその周りの細胞で、変異型SOD1遺伝子はどう働いているのか。それを調べるために、山中ULたちは、特定の種類の細胞群だけから変異型SOD1遺伝子を取り除いたALSモデルマウスを作製することに取り組み始めた。そして2003年、まず運動神経だけから変異型SOD1遺伝子を取り除いたマウスを作製することに成功した。

「すべての運動神経から変異型SOD1遺伝子を取り除くことは技術的にできませんでしたが、全体の3～5割の運動神経から変異型SOD1遺伝子を取り除くことができました。ただし、これだけ原因遺伝子を除去すれば、そのマウスはALSを発症しないだろうと思いました。ところが結果は衝撃的なものでした。ALSの発症時期が遅くなるだけで、発症後の病気が進行するスピードは変わらなかったのです！」

運動神経を治療のターゲットにすれば、ALSの進行を遅らせることができると期待して、長年、多くの研究者が研究に取り組んできた。しかしこの実験結果は、運動神経だけを治療のターゲットにしても発症時期を遅らせるだけで、病気の進行は食い止められない可能性を示している。「遺伝性ではないALSの患者さんは、発症してから病院にやって来ます。その人たちに、発症を遅らせるような治療はまったく意味がありません」

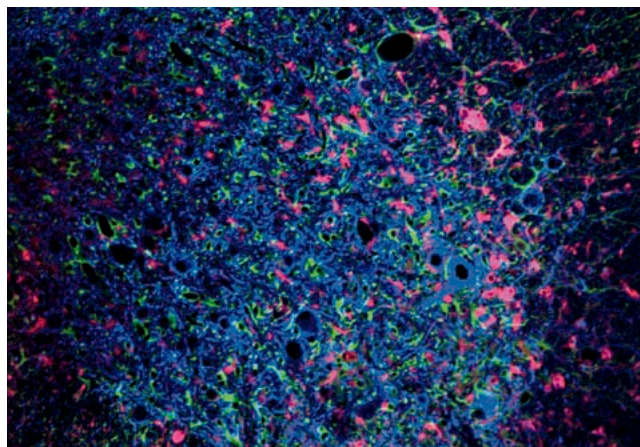
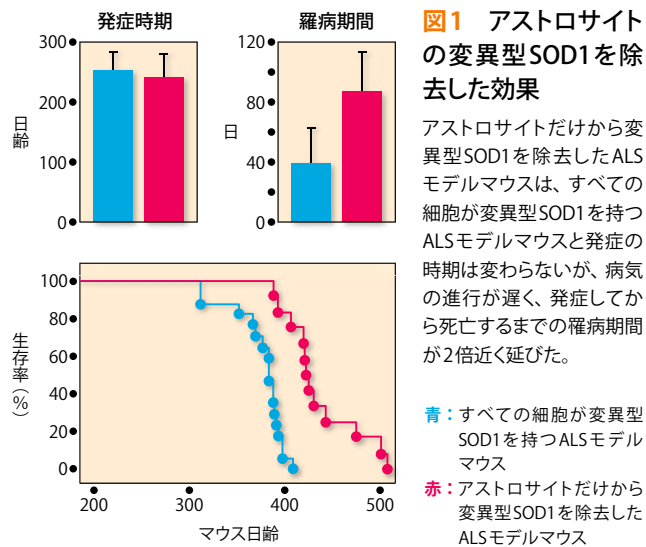


図2 ALSモデルマウスの脊髄病巣
運動神経(青)の周りに、活性化したミクログリア(赤)や、アストロサイト(緑)が取り巻いている。

グリア細胞がALSの進行に関係していた

山中ULたちは、ミクログリアから変異型SOD1遺伝子を取り除いたマウスをつくることにも成功した。このマウスでは、発症時期に変化はなかったが、病気の進行が明らかに遅くなった。

さらにアストロサイトから変異SOD1遺伝子を取り除いたマウスでも、同じように病気の進行が遅くなり、発症から死亡までの罹患期間が約2倍に延びた(図1)。

山中ULたちは、ALSを発症させる主役は運動神経だが、病気の進行には別の主役がいること、つまり、ミクログリアとアストロサイトがALSの進行に積極的に関係していることを見いだしたのだ。「アストロサイトはミクログリアを活性化させ、活性化したミクログリアが一酸化窒素や炎症を引き起こすタンパク質などの毒性のある物質を放出することで運動神経にダメージを与え、ALSが進行すると考えられています」

(6ページの図・図2)



図3 山中研究ユニットのメンバー

医学、生化学、発生学などの研究者たちが集まり、さまざまな視点からALSの原因解明に取り組んでいる。

山中ULたちは、ALSの進行を食い止める治療のターゲットとして、ミクログリアとアストロサイトが重要であることを世界で初めて示した。ただし、山中ULたちが実験に用いたのは変異型SOD1遺伝子を導入したALSモデルマウスだ。変異型SOD1遺伝子が原因で発症するALSは、全患者数の2%にすぎない。山中ULたちの最終目標は、遺伝性ではない大部分のALSにも有効な治療法を開発することだ。「遺伝性ではない多くのALSでも、アストロサイトやミクログリアに病的な変化が見られます。これらのALSでも、グリア細胞が運動神経に毒性を及ぼし、病気を進行させていると考えています。私たちはそれを確かめるために、変異型SOD1遺伝子以外の原因でALSを発症するモデルマウスをつくる研究を計画しています」

ALSの克服へ向けて

今年2月、2種類のグリア細胞がALS治療のターゲットとして有効だという研究結果をプレスリリースした山中ULのもとに、大きな反響が寄せられた。「患者さんやご家族の方から、一日も早く治療法を開発してほしいという切実な要望が多いですね。ALSで手が不自由になった患者さんから直筆の手紙を頂いたり、私を実験台でもいいから使ってくださいと連絡をくださった患者さんもいます」

ALSの治療の標的とすべきは、アストロサイトやミクログリアであることは分かった。次に必要な研究は、ALSの進行を引き起こす異常なアストロサイトやミクログリアの中で起きている分子メカニズムを解明し、治療の標的とすべき分子を突き止めることだ。

「ALSモデルマウスと正常なマウスでは、SOD1遺伝子以外にも、アストロサイトやミクログリアで働く遺伝子や分子の種類や量、それらが機能している場所などに違いがあるはず。それを調べることで、ALSを進行させる分子メカニズムを解明し、治療の標的とすべき分子を突き止めることができるはず」

治療の標的とすべき分子が分かれば、その働きを抑えた

り強めたりしてグリア細胞を正常な状態に戻し、ALSの進行を遅らせる治療薬の開発が可能となる。

山中ULたちの研究により、ALSに対する再生治療への期待も高まっている。ALS治療のターゲットが運動神経ならば、細胞を移植して機能を回復させる再生治療は難しいと考えられていた。移植した運動神経が正しい神経ネットワークを形成できるかという問題、運動神経の指令を筋肉に伝える軸索の伸びる速度が遅いという問題があるからだ。「軸索は1日に1mmほどしか伸びません。運動神経の軸索は長いものでは1mもあります。1m伸びるには1000日、3年近くかかります。これではとても間に合わない。ALSは末期まで進行してしまいます」

山中ULたちが示したように、グリア細胞がALSの進行に積極的に関係しているのならば、健康なグリア細胞を移植することで治療効果が現れるはずだ。「グリア細胞ならば、移植した場所ですぐに働き始め、ALSの進行を食い止められる可能性があります」

アルツハイマー病の研究にも新たな視点を提供

アルツハイマー病やパーキンソン病も、神経細胞が徐々に死んでいく神経変性疾患だ。「従来、ALS以外の神経変性疾患の研究も、ほとんどが神経細胞だけに注目したものでした。私たちがALSの研究で示した、異常になったグリア細胞からの毒性によっても神経細胞はダメージを受け死んでいくという事実は、ほかの神経変性疾患の研究動向にも大きな影響を与えています。ALSの研究によりグリア細胞を正常な状態に戻す治療薬が開発できれば、それはALSだけでなく、アルツハイマー病やパーキンソン病などほかの神経変性疾患にも効果を発揮する可能性が十分にあると思います」

グリア細胞を標的にしたALSの治療薬はいつごろ開発できるのか。「まずALSが進行するメカニズムを分子レベルで解明することが、私たちの使命です。そして、10年後には治療薬の効果を確かめる臨床試験が行われるように、研究を進めていきたいと思っています」

山中ULたちは、切実な期待を背負いながら、ALSの克服に向けた基礎研究を着実に進めている。

R

(取材・執筆：立山 晃)

関連情報

- 2008年2月4日プレスリリース「筋萎縮性側索硬化症(ALS)の進行に二つのグリア細胞が関与することを発見」
- 「ALSとミクログリア」『BRAIN and NERVE』2007年10月号
- 「ALSの発症と進行は運動ニューロンとミクログリアにより規定される」『実験医学』2006年10月号