

# 孤発性筋萎縮性側索硬化症の薬剤治療法の確立

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門  
特任研究員 山下 雄也



## 【研究背景と目的】

孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の分子病態モデルであるRNA編集酵素ADAR2（adenosine deaminase acting on RNA 2）のコンディショナルノックアウト（AR2）マウスの解析から、RNA編集異常に伴うAMPA受容体からの過剰なCa<sup>2+</sup>流入がALSの病因と神経細胞死に関与していることを見出した（図1）。したがって、AMPA受容体のCa<sup>2+</sup>流入を抑えることが根本治療薬のないALSの治療薬になり得ると考えられた。そこで、本研究では抗てんかん剤として承認された非競合性AMPA受容体アンタゴニストXをモデルマウスであるAR2に投与することで治療効果を発揮するか検討を行った。

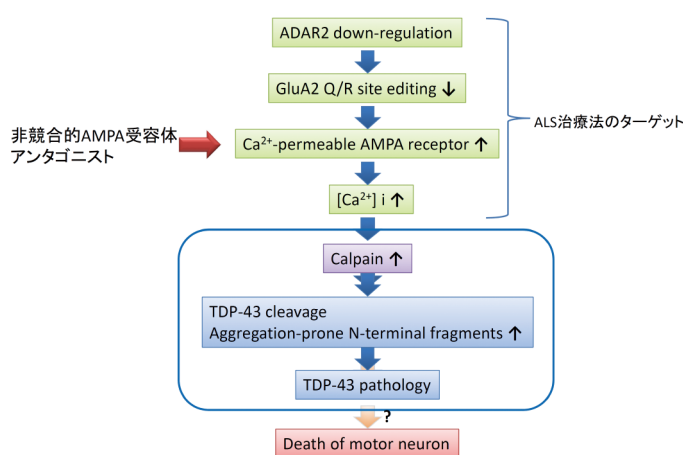


図1. ADAR2 downregulationから細胞死に至るカスケード

## 【方 法】

AMPA受容体のCa<sup>2+</sup>流入を抑制する非競合性AMPA受容体アンタゴニストXをヘテロ接合体AR2HマウスとAR2マウスに短期投与（2週間）を行い、薬剤容量の検討と短期の治療効果を検討する。短期投与に基づき指摘濃度で、長期投与（90日間）により運動機能（ローターロッドテスト、グリップパワーテスト）、運動ニューロン変性への治療効果（運動ニューロン数、TAR DNA binding protein of 43 kDa（TDP-43）の免疫組織化学）を検討した。

## 【結果および考察】

短期のヘテロ接合体AR2Hマウスへの投与では、一過性の無動が用量依存性に観察されたが、次の投与時期（24時間後）までには正常化し、この一過性の無動も投与回数を重ねるに従い軽減した。投与終了後の組織学的観察で、運動ニューロンにおける細胞数の増加、TDP-43の細胞内局在は濃度依存的に有意に正常化した。AR2Hマウスに投与した最大用量をホモ接合体AR2マウスに投与した結果でもTDP-43の細胞内局在の正常化が観察された（図2；TDP-43消失細胞が減り、核-細胞質にTDP-43が染

色する細胞が増加した)。短期投与の結果を踏まえて、運動機能低下への治療効果を検討するために、AR2マウスを用いて90日間の長期連続経口投与を行った。ローターロッド、グリップパワーテストによる運動機能の調査の結果、投与マウスでは有意に運動機能低下が抑えられた。ALSの臨床症状、運動ニューロン変性の進行の結果は、運動ニューロン数、TDP-43の細胞内局在の分布を定量中である。また、全てのマウスが90日間のAMPA受容体アンタゴニストX投与を完了し、認容性が高いことが示された。

### 【今後の展望】

長期投与により運動ニューロン数、TDP-43の細胞内局在の分布を定量し、論文投稿を進める。また、今までのADAR2の遺伝子治療法（Yamashita et al., EMBO Mol Med 2013）とAMPA受容体アンタゴニストXの短期投与の結果から、TDP-43の細胞内局在の正常化は、細胞内Ca<sup>2+</sup>の正常化を反映していると考えられ、ALS病態の評価およびその治療効果に対するバイオマーカーとしても有用であると考えられる。ADAR2の発現低下による細胞死カスケード（図1）が孤発性ALSの病因メカニズムに働くとする我々の仮説が正しければ、AMPA受容体アンタゴニストXによる孤発性ALSの治療は、効果が期待できるものであると考えられ、この高選択的非競合的AMPA受容体アンタゴニストXを筋萎縮性側索硬化症治療薬としての応用を進めていく予定である。

最後に本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人難病医学財団の関係者の方々、ご寄附を頂いた方々に深く御礼申し上げます。またAMPA受容体アンタゴニストXを供与していただきましたエーザイ株式会社に感謝いたします。

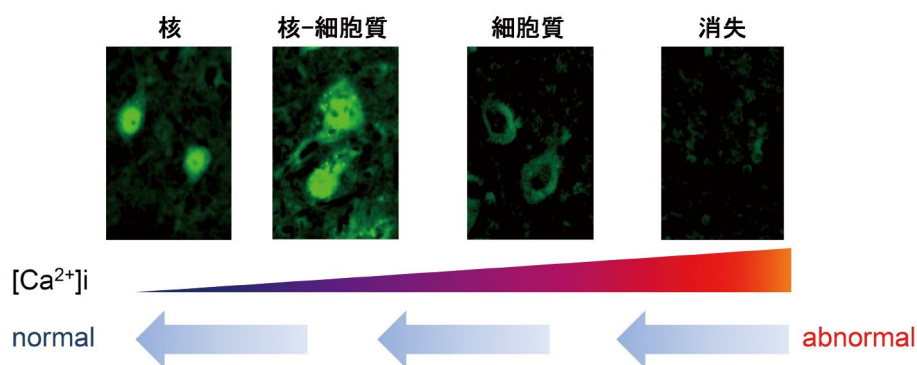


図2. カルシウムイオン濃度におけるTDP-43の細胞内分布。  
TDP-43は、細胞内カルシウムイオン濃度の増加で局在が変化する。  
正常細胞では、TDP-43は核に存在するが、カルシウムイオン濃度の増加に伴い核から、核と細胞質、細胞質、消失の過程をとる。  
AR2マウスの脊髄では、前角細胞の多くでTDP-43が消失する。