

## 神経変性疾患の早期診断のためのバイオマーカーの探索

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 村松 里衣子



筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は、筋力の低下や呼吸障害を呈する指定難病であり、現時点で根本的な治療法はない。ALSと診断された時点で病状はかなり進んでいることが多く、また診断後に症状は急激に進行する。そのため、ALSを早期に診断し、症状が軽い段階から治療を施すことができれば、進行を抑えることができると期待されており、早期診断を実現するには疾患バイオマーカーの同定が有効と考えられている。

家族性ALSの原因の一つにSuperoxide dismutase (SOD) 1遺伝子の変異が知られ、病巣周囲の細胞群に発現する変異型SOD1により神経細胞の変性が直接的・間接的に導かれることが示唆されている。病巣におけるSOD1遺伝子の発現を抑制させることで、発症時期や症状の進行を抑制できることが示唆されており、SOD1遺伝子の発現抑制を主眼とした治療法の開発がすすめられている。一方で、変異がない正常状態のSOD1遺伝子は、細胞の恒常性を維持する機能を有するため、変異型SOD1によりなぜ神経変性が促されるかを解明し、変性誘導の機序へ介入することも有望と考えられる。また、病巣での発現に着目されがちな変異SOD1遺伝子であるが、その発現自体はレベルに差はあるものの、全身の臓器・細胞から検出されることも知られる。しかし、病巣以外の変異SOD1遺伝子が病態形成に与える作用についてはわかっていない。また他グループからの報告により、変異型SOD1遺伝子を過剰発現させた細胞では、種々の遺伝子の発現が二次的に変動すること、発現変動する分子の中には分泌性のものが含まれると示唆されている。このような分泌性因子は、ホルモンのように血中を循環して遠位の臓器や細胞の機能を制御すると考えられるため、研究代表者は、変異型SOD1遺伝子により二次的に発現誘導される分子が、循環系を介して病巣の細胞に作用し、変性を誘導させるという仮説に至った。

本仮説を検証するため、1. ALSモデルマウスの循環系に病態形成を促進させる機序が備わるか、2. ALSモデルマウスの血液の組成は対象群（コントロールマウス）と異なるか、3. ALSモデルマウスの血液に含まれ病態形成を担う分子は、その作用を減弱させることにより症状の進行を阻止できるか、を検討することとした。1. ALSモデルマウスの循環系に病態形成を促すか検証するため、ALSモデルマウスと野生型マウスを併体結合させて循環系を共有する外科的な処置を施した。ALSマウスの循環系をコントロールマウスに暴露させたのちに、コントロールマウスでALSモデルマウスと同様な病理変化が生じるか検討した。するとどちらのマウスでも神経筋接合部の脱落が観察され、このことからALSモデルマウスの循環系に神経筋接合部の脱落を導く仕組みが備わることが示唆された。続いて2

のALSマウスの循環系とコントロールとの比較を行うため、両群のマウスから末梢血を採取し、メタボローム解析およびサイトカインアレイを実施した。その結果、アドレッシンなど複数の分子がALSマウス血液に豊富に含まれることがわかった。アドレッシンは炎症性大腸炎でのリンパ球の浸潤に寄与する作用が知られているが、ALSとの関連については不明である。そこで3. アドレッシンがALSモデルマウスにおける神経筋接合部の脱落に寄与するか検討するため、アドレッシンの中和抗体を作成しALSマウスに投与して、組織学的解析および機能解析を行った。その結果、抗体投与群では神経筋接合部の脱落が抑制され、ALSモデルマウスで観察される筋電図所見も緩和した。なお、アドレッシンは正常マウスでは小腸で高く発現すると知られる。ALSモデルマウスにおける小腸のアドレッシン発現量をreal time PCRで計測したところ、コントロールマウスよりも発現比率が高かったことから、SOD1変異によりアドレッシンの発現量が高まった結果、血中アドレッシン量が増加したと考えられる。

以上のことからALSの早期診断のためのバイオマーカーならびに治療標的分子として、血中アドレッシンが有望である可能性がマウスを用いた実験から示唆された。今後は、なぜSOD1の変異によりアドレッシン産生量が高まるか、メカニズムの解析を実施するとともに、アドレッシンを標的とした治療がALS患者に対して有効か検証するため、ヒトiPS細胞から調整した運動ニューロンへのアドレッシンの効果の検証や、患者血液においてアドレッシン量が高いかなど、検討したい。

