

## 筋萎縮性側索硬化症の神経筋接合部の変性をもたらす 血中由来成分の探索



国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部 室長 田辺 章悟

### 【目的】

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis：ALS）は運動ニューロンが変性していく進行性の神経変性疾患である。四肢の麻痺や嚥下困難などの運動障害が生じ、発症後3～5年で呼吸筋が麻痺して死に至る。原因遺伝子の1つにSuperoxide dismutase 1（SOD1）があり、SOD1に変異を与えたトランスジェニックマウス（SOD1<sup>G93A</sup>）がALSのモデル動物として広く利用されている。しかし、運動ニューロンが変性していく詳細な分子病態メカニズムはほとんど解明されていない。

ALSの病的特徴として、運動ニューロンの変性に先んじた神経筋接合部の変性が挙げられる。ALS患者の生検やモデル動物を用いた解析から、ALSでは発症より前に神経筋接合部が変性する。一方、近年の研究から神経変性疾患や老化に応じて血液中の成分が変化して病態形成に関与することを示す知見が蓄積している。しかし、ALSにおける血液成分の変化や病態への関与はほとんど解明されていない。本研究では、ALSの血液由来成分が神経筋接合部の変性や神経変性に寄与しているのかを検証し、その分子メカニズムを明らかにする。

### 【方法・結果】

#### ① SOD1<sup>G93A</sup>マウスの血中成分によるALS病態への影響

SOD1<sup>G93A</sup>マウスの血液成分がALS病態に関連するのかを解析するため、SOD1<sup>G93A</sup>マウスと野生型マウスの血流を融合させる並体結合実験を行った。SOD1<sup>G93A</sup>マウスの発症期に野生型マウスの筋肉と脊髄を採取してALSの病態に類似した病変が観察されるのかを組織学的に解析した。その結果、野生型マウスにおいて顕著な神経筋接合部の変性が観察された。一方で、脊髄の運動ニューロンの変性やグリア細胞の活性化は観察されなかった。この結果から、SOD1<sup>G93A</sup>マウスの病態に関連する血液成分は脊髄には流入せず、筋肉に作用することが示唆される。

#### ② ALS病態に関連する血液成分の同定

どの血液成分が神経筋接合部の変性に関与するのかを明らかにするため、野生型マウスとSOD1<sup>G93A</sup>マウスの血漿を採取して含有する成分をサイトカインアレイにより解析した。有意に含有量が増加する成分としてMucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1（MadCAM-1）を同定した。MadCAM-1はリンパ球のホーミングに関わる接着分子であり、一部sheddingされて血中に放出される。SOD1<sup>G93A</sup>マウスにおいてMadCAM-1の発現量が増大する組織を探索したところ、小腸において発現が増大することが明らかになった。

### ③ MadCAM-1の機能阻害によるALS病態への関与

SOD1<sup>G93A</sup>の小腸で発現が増大するMadCAM-1がALSにおける神経筋接合部の変性に与える影響を明らかにするため、SOD1<sup>G93A</sup>マウスに対し、MadCAM-1に対する中和抗体を投与してALS病態を観察した。下肢の筋組織から組織学的な解析を行ったところ、神経筋接合部の変性が抑制されていた。さらに、中和抗体を投与したSOD1<sup>G93A</sup>マウスの坐骨神経を刺激し、応答する筋肉の収縮を筋電図で測定したところ、通常SOD1<sup>G93A</sup>マウスで観察される筋収縮の減弱が抑制された。これらの結果から、ALSで増加する血液中のMadCAM-1が神経筋接合部の変性を引き起こし、その因子を阻害することで神経筋接合部の変性を抑制することができる可能性が示唆された（図）。

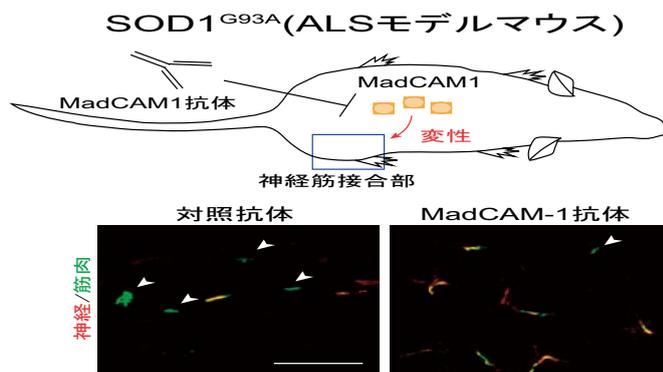


図. SOD1<sup>G93A</sup>マウスにMadCAM-1の機能を阻害する抗体を投与して神経筋接合部の変性が抑制されるのかを解析した。筋組織内で、神経筋接合部の神経側（赤）と筋肉側（緑）のシグナルが共局在していないのが変性している神経筋接合部である（白矢頭）。

### 【考察】

本研究では、ALSにおける神経筋接合部の変性に関与する血中成分を同定することに成功した。MadCAM-1はリンパ組織や腸に発現し、インテグリンと接着することで免疫系細胞が組織を行き来するのに重要なタンパク質である。しかし、血中に放出される可溶性MadCAM-1の機能はこれまで明らかにされていなかった。本研究は血中のMadCAM-1の機能を明らかにしたとともにMadCAM-1がALSにおける神経筋接合部の変性に関与することを示す初めての知見となる。神経筋接合部は神経が筋肉を動かす上で要となる構造であり、ALSでは発症に先んじて変性する。神経筋接合部の変性を抑制することができれば、症状の発症、進行を遅延することが期待できる。今後、MadCAM-1が神経筋接合部の変性をもたらすメカニズムを解明し、血中放出量を制御する技術が開発されることでALSの発症を遅延させる治療法の開発が期待される。

### 【謝辞】

本研究を行うにあたり多大なご支援をいただきました公益財団法人難病医学研究財団の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。