

第 107 回関西実験動物研究会
難病克服への実験動物を用いたアプローチ

2. 筋萎縮性側索硬化症研究におけるモデル動物のインパクト

漆谷 真（滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 神経難病治療学分野）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は脳脊髄における運動ニューロン変性によって顔面、四肢の筋萎縮と筋力低下を来す、致死性の神経変性疾患である。長らく原因は不明であったが、1993年に家族性 ALS の 20% で superoxide dismutase 1 (SOD1) の突然変異が発見され、さらに翌年変異 SOD1 トランスジェニックマウスが ALS の臨床・病理所見に極めて類似する優れたモデル動物であることが報告されて以来、ALS 研究は第 1 次黄金期を迎えた。その間、神経病理学において示唆されてきたプロテアソーム経路や酸化ストレスの関与が実際に証明され、逆にマウスにおいて発見された小胞体ストレスや分泌系の関与がヒト病理で確認されるなど、変異 SOD1 トランスジェニックマウスの研究は ALS の病態理解に実に多大な貢献をした。さらに近年では孤発性 ALS の病態に密接に関わるタンパク質として TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) が同定され、TDP-43 のトランスジェニックマウスも ALS と類似の病理所見と麻痺症状を起こすことが報告され、新たな ALS モデル動物として期待されている。しかしその一方で、変異 SOD1 トランスジェニックマウスにおいて有効性が確認された実に多くの治療薬について臨床治験が行われたが、残念ながらこれまで有効性が確認されたものはない。こうした流れの中、近年 ALS 遺伝子改変モデルマウスの治療研究における意義について、1) 遺伝子改変マウスが臨床、病理学的にどこまで疾患を再現しているか、2) 遺伝子改変のストラテジーが実際の臨床病態と著しくかけ離れてはいないか、3) 1 遺伝子異常に基づく表現型をどこまで孤発性患者の病態に応用可能であるのか、といった観点から盛んに議論がなされている。さらに近年では齧歯類は霊長類との種差が大きすぎ疾患治療への外挿性が低いという意見もある。しかしながら、遺伝子改変マウスが ALS 病態への理解に多大な貢献をしていることに疑いはなく、例えば変異 SOD1 トランスジェニックマウスの解析から発見された運動ニューロン死のメカニズムは、その後の免疫療法や再生医療に大きな影響を与えている。本講演では、ALS 研究においてモデル動物が果たした役割と今後の展望について概説し、我々の研究室で進行中の分子標的療法としての免疫療法の成果についても紹介したい。