「孤発性筋萎縮性側索硬化症の原因とモデル動物について」

Mechanism and model animal for sporadic amyotrophic lateral sclerosis

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻(神経内科)

詫間　浩

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は全身の運動ニューロンが選択的に細胞死を起こす疾患で，本邦では 10 万人あたり約 1 人の発症率であり人工呼吸器装着などを行わなければ，数年の経過で死に至る疾患である．一部の家族性 ALS では原因遺伝子が特定されているが，9 割以上と大部分を占める孤発例では様々な説があるものの，現在に至るまで原因は明らかではない．家族性 ALS の原因としては SOD1 遺伝子変異が有名であるが，孤発例では異常が認められていない．孤発例では髄液中の興奮性神経毒（グルタミン酸）上昇やアミノ酸トランスポーター減少ということから，運動ニューロン死に興奮性神経毒が関与しているのではないかと考えられてきた．

そのメカニズムとしてはニューロンへのカルシウム流入が関係するものと考えられているが，グルタミン酸受容体サブユニットの一つである GluR2 (もしくは GluR-B)では，RNA editing という転写後修飾が知られており，この修飾によりグルタミン酸受容体のカルシウム透過性が変化する．そこで我々は ALS 患者剖検脳・脊髄組織を用いて部位別の editing 率を求め検討した．ALS 患者ではその病変の主座である脊髄前角において特異的に editing が低下し細胞内へのカルシウム流入が増加している可能性を報告し (*Ann Neurol*, 1999)，単一細胞レベルでも確認された (Kawahara et al., *Nature* 2004)．さらに GluR2 editing の低下が直接的に脊髄運動ニューロン細胞死の原因になりうるかを検証するために，GluR2 editing を脊髄運動ニューロンで選択的に低下させた遺伝子改変マウスを作成し，行動解析，組織学的検索を行った．

これらの知見を含めて ALS の病因と GluR2 や RNA editing の関係について考えてみたい．