

## 1. 背景

ALS患者の多くは中高年以降に特別な誘因や前兆もなく発症します。病初期は限られた領域の筋力低下に留まりますが、徐々に全身の筋力が低下し、平均3～5年で呼吸筋麻痺のために自力での呼吸ができなくなります。現在使用可能なALS治療薬は進行を遅らせる効果はありますが病態抑制効果は十分とは言えません。ALS患者の9割以上は血縁者に同様の患者がいない孤発性であり、発症原因が特定されていません。しかし亡くなったALS患者さんの脳や脊髄の病理学的・生化学的解析から、ALSの運動ニューロンでは本来核に存在するTDP-43というタンパク質が核から脱出し細胞質に凝集体を形成することがわかってきました(図1)。また、認知症の一つである前頭側頭葉変性症(FTLD)の約半数では、ALS同様のTDP-43病理を変性ニューロンに認め、ALSとFTLDが合併する症例も一定程度みられます。ALS病態では、TDP-43の「機能喪失」と「凝集体毒性」がニューロン死の主要因と考えられています。ALSにおけるTDP-43異常を正常化できれば良いわけですがTDP-43がこのような異常を来す原因が特定できていないため、現状では「TDP-43の機能を補う」と、「凝集体を減らす」ことが現実的な治療戦略となります。

本研究は「TDP-43の機能を補う」ことを目的とする新たな治療戦略を提唱するものです。

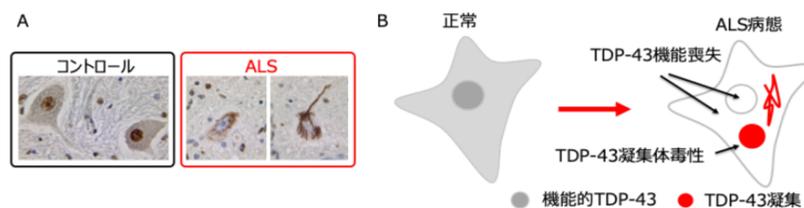


図1 A. 脊髄運動ニューロンの免疫染色。TDP-43は通常主に核に多く局在するものの細胞質にも存在し機能している。ALS病態では細胞質で凝集体を形成し蓄積する。核、細胞質ともに機能的なTDP-43は減少している。B. ALS病態ではTDP-43の「機能喪失」と細胞質におけるTDP-43の「凝集体毒性」が運動ニューロン変性の主要病態と考えられている。

## 2. 研究成果

本研究ではニューロンでのみTDP-43を欠失させたマウス(TDP-43cKOマウス)の脳を詳しく調べました。その結果、ニューロンの軸索を取り囲む「髄鞘(ずいしょう)」と呼ばれる構造が減少していることを発見しました(図2)。髄鞘は軸索を包み込み、神経の電気信号を速く正確に伝えるために重要な構造です。このマウスでは、ニューロンそのものや軸索に目立った異常は見られませんでした。このことから、髄鞘の減少は、ニューロンの障害による二次的な変化ではないと考えられました。髄鞘は、ニューロンとは別の細胞であるオリゴデンドロサイト\*<sup>8</sup>という細胞によって作られますが、今回のマウスではオリゴデンドロサイトの数自体は減っていませんでした。

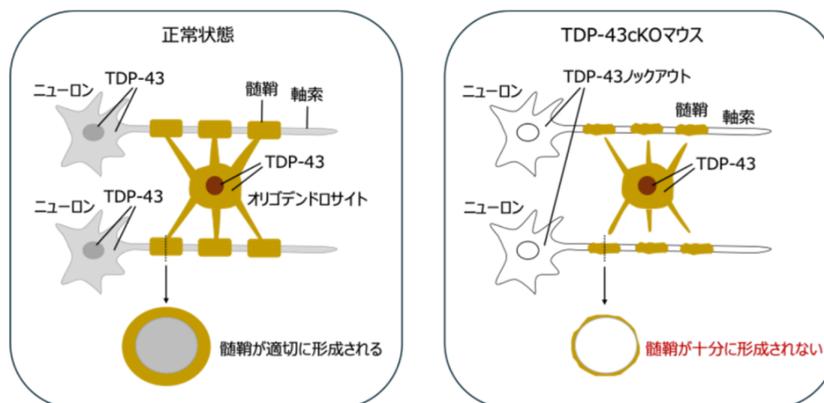


図2. ニューロン特異的TDP-43ノックアウト(TDP-43cKO)マウスの病態  
TDP-43cKOマウスのニューロン数の減少や軸索障害は認めないが、髄鞘が十分に形成されない。

さらに、脳の左右の運動皮質間で神経信号がどのように伝わるかを調べたところ、TDP-43cKOマウスでは信号の伝わりが悪くなっていることが分かりました。また、電子顕微鏡\*<sup>9</sup>で詳しく観察すると、髄鞘が通常より薄くなっていることも確認されました(図3)。今回の研究結果から、ニューロンのTDP-43が、オリゴデンドロサイト由来の髄鞘形成を制御している可能性が示されました。

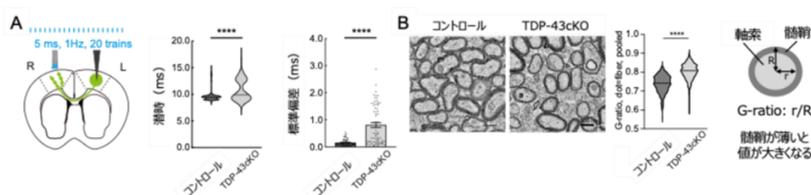


図3. TDP-43cKOマウスの電気生理学的検査\*<sup>10</sup>と電子顕微鏡解析  
A. 脳の左右の運動皮質間の伝導速度を測定。左側の運動皮質の神経細胞が、光に反応して活動する状態にして、右側の神経終末を光で刺激し、左側で電気信号を検出した。潜時(伝わる時間)はTDP-43cKOマウスで有意に遅く、標準偏差(ばらつき)も大きいため神経の伝導障害が示唆された。B. 電子顕微鏡で脳梁の髄鞘を評価するとTDP-43cKOマウスで有意に髄鞘が薄い。

ニューロンにおいて、TDP-43がノックアウトされた状態で発現量に変化する分子を探索すると、ニューレキシン1が減少していることが分かりました。また、TDP-43はニューレキシン1のメッセンジャーRNAを安定化することでニューレキシン1の発現量を調節していました(図4)。

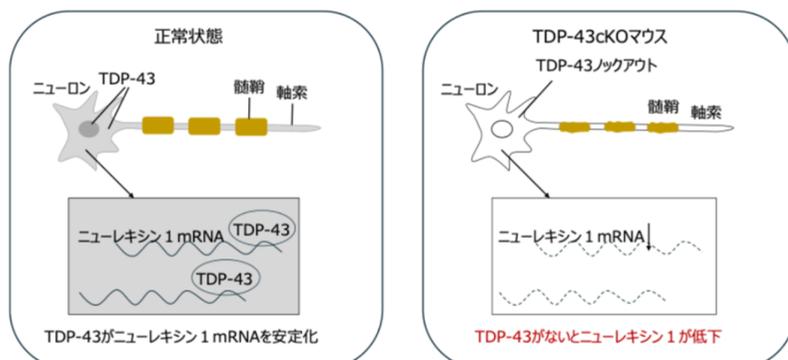


図4. 正常ではTDP-43はニューレキシン1のメッセンジャーRNA(mRNA)を安定化させているが、TDP-43がノックアウトされたニューロンではTDP-43がないためにニューレキシンの発現が低下する。

そして、ニューレキシン1をTDP-43cKOマウスのニューロンに補充すると髄鞘が有意に回復することも分かりました(図5)。さらに、TDP-43cKOマウスでは短期記憶障害を認めましたが、両側の海馬のニューロンにニューレキシン1を補充したマウスでは記憶障害の改善がみられました(図6)。

また、ALS患者剖検脳や脊髄を観察したところ、変性ニューロン内ではニューレキシン1の発現が低下していることも確認しました。

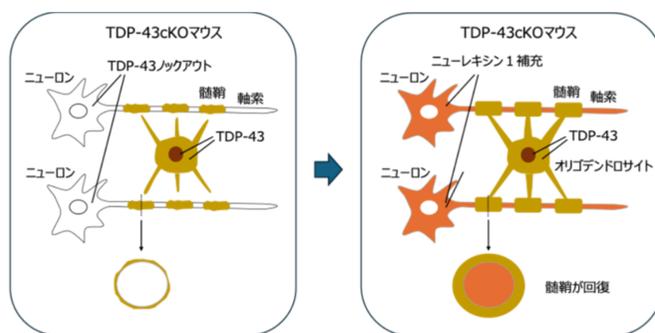


図5. TDP-43cKOマウスのニューロンにニューレキシン1を補充  
TDP-43cKOマウスの海馬ニューロンにニューレキシン1を補充すると髄鞘が回復する。

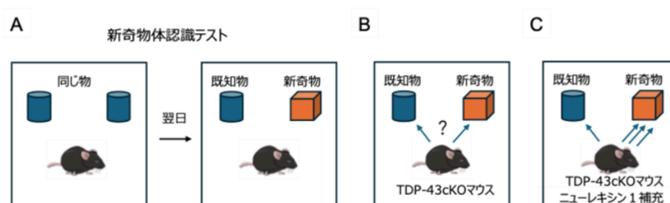


図6. TDP-43cKOマウスの短期記憶障害  
A. 新奇物認識テスト。同じ物体を2つにおいて覚えさせた翌日に一つの物体を新しい物体（新奇物）に取り替える。マウスは前日の記憶が残っていれば通常は新奇物に興味を示す。B. TDP-43cKOマウスは新奇物に興味を示さず短期記憶障害が示唆される。C. 両側の海馬にニューレキシン1を補充したTDP-43cKOマウスは新奇物により興味を示しており、短期記憶障害が改善している。

### 3. 今後の展開

本研究ではTDP-43が機能喪失をきたしたニューロンにおいて、ニューレキシン1の発現低下による低髄鞘化や機能障害が生じることが示されました。ニューレキシン1の機能を回復させる治療によってALSやFTLDの病態を改善させることができるかもしれません。今後はTDP-43ノックアウトモデルだけでなくTDP-43凝集体形成を伴うALS/FTLD病態モデルの変性ニューロンにおいてもニューレキシン1関連病態を解析して病態解明、治療薬開発に繋げていきたいと考えています。

### 4. 支援・謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）、科学研究費補助金(日本学術振興会(JSPS))、武田財団、ヒロセ財団の助成を受けて実施されました。

#### 【用語説明】

- \*1) TDP-43:RNA結合タンパク質。通常は核に多く存在しRNA代謝に関わっている。
- \*2) ノックアウト：特定の遺伝子の働きを意図的に止めた状態。
- \*3) 軸索：ニューロンの電気信号を遠隔部へ伝える伝導構造。
- \*4) 髄鞘化：軸索を包む膜が作られ、情報が速く伝わるようになる仕組み。
- \*5) ニューレキシン1：主に神経細胞の軸索側に存在する細胞接着分子です。シナプス形成・成熟・機能維持や軸索の髄鞘化を制御する。
- \*6) メッセンジャーRNA(mRNA)：遺伝子の情報をタンパク質に作り替えるための情報を翻訳装置へ伝達するRNA。
- \*7) 海馬：脳の側頭葉内側に存在し短期的な記憶を長期的な記憶に変える役割を担っている。
- \*8) オリゴデンドロサイト：中枢神経内で髄鞘を形成する細胞。
- \*9) 電子顕微鏡：超微細構造を可視化するための解析手法。
- \*10) 電気生理学的検査：神経活動を電気信号として記録し、機能を評価する検査。

### 論文情報

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences  
論文タイトル：Neuronal TDP-43 regulates myelin formation via Neurexin1 mRNA stabilization  
著者：Jiayi Li<sup>1</sup>, Yohei Iguchi<sup>1\*</sup>, Kenji Yoshida<sup>2</sup>, Daisuke Kato<sup>2,3</sup>, Kunihiko Araki<sup>1,4</sup>, Kenta Kobayashi<sup>5</sup>, Satoshi Yokoi<sup>6</sup>, Rei Yoshimoto<sup>7</sup>, Madoka Iida<sup>1</sup>, Yoshinobu Amakusa<sup>1</sup>, Yu Kawakami<sup>1</sup>, Takashi Yoshimura<sup>1</sup>, Ryo Chikuchi<sup>1</sup>, Koyo Tsujikawa<sup>1,8</sup>, Yuichi Riku<sup>1,9</sup>, Yasushi Iwasaki<sup>9</sup>, Yohei Okada<sup>10</sup>, Nobuhiko Ohno<sup>11,12</sup>, Hiroaki Wake<sup>2,3</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1,13\*</sup>  
1: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine  
2: Department of Anatomy and Molecular Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine  
3: Division of Multicellular Circuit Dynamics, National Institute for Physiological Sciences, National Institute of Natural Sciences  
4: Institute of Experimental Epileptology and Cognition Research, Medical Faculty, University of Bonn  
5: Section of Viral Vector Development, National Institute for Physiological Sciences  
6: Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine  
7: Department of Applied Biological Sciences, Faculty of Agriculture, Setsunan University  
8: Department of Genetics, Research Institute of Environment Medicine (RIEM), Nagoya University  
9: Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University  
10: Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University  
11: Division of Histology and Cell Biology, Department of Anatomy, Jichi Medical University  
12: Division of Ultrastructural Research, National Institute for Physiological Sciences  
13: Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine  
\*Corresponding authors

DOI:10.1073/pnas.2513642123

### リリース元



名古屋大学  
自然科学研究機構 生理学研究所  
摂南大学  
愛知医科大学

### 関連部門

ウイルスベクター開発室

超微形態研究部門

多細胞回路動態研究部門