

感覚ニューロンが筋萎縮性側索硬化症(ALS)に耐性を持つ理由を解明

～感覚ニューロンの意外な構造的特徴が神経変性を防ぐ～

【本研究のポイント】

- ・ ALS 疾患ではタンパク質分解機能が低下し運動ニューロンが変性・消失しますが、感覚ニューロンは疾患に耐えることができます。
- ・ なぜ感覚ニューロンが ALS 疾患に対して耐性を持つのかその理由は不明でした。
- ・ 感覚ニューロンは成熟ニューロンに通常“有る”構造が“無い”ことで、蛋白質分解機能が低下しても運動ニューロンとは異なり神経変性を回避することが明らかになりました。
- ・ 疾患早期に蛋白質分解による緊急応答メカニズムを適切に作動させることが新たな治療法の開発や創薬につながると期待されます。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学の桐生寿美子教授、木山博資名誉教授（現：四條畷学園大学副学長）の研究グループは、京都大学大学院医学研究科（兼・総合推進本部）の高橋良輔特命教授、名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学の勝野雅央教授、自然科学研究機構 生命創成探究センター・生理学研究所の根本知己センター長・教授との共同研究により、筋萎縮性側索硬化症(ALS)^{*1}ではなぜ感覚ニューロン^{*2}が変性を免れるのか、独自の遺伝子組み換えマウスを用いて解析し予想外の構造的特徴によることを明らかにしました。

ALS は運動ニューロン^{*3}だけが変性・消失していく原因不明の神経変性疾患で、蛋白質分解を請け負うプロテアソーム^{*4}機能の破綻が関与すると考えられています。プロテアソームはダメージなど緊急事態に直面したニューロンで積極的に蛋白質を分解し様々な応答反応を活性化し細胞保護を促します。この時の蛋白質分解の標的の一つが軸索初節(AIS)^{*5}です。AIS は成熟ニューロン特有の区画で細胞体と軸索^{*6}の境目に位置し軸索への物流選別ゲートとして機能しますが、緊急時にはプロテアソームにより分解され壊されます。プロテアソーム機能不全に陥る ALS 運動ニューロンは疾患によるダメージを受けてもゲートを壊すことができず、そのため細胞体から軸索へ大量にミトコンドリア^{*7}を流入させエネルギーを届けることができず軸索変性を引き起こします。ところが ALS 感覚ニューロンは疾患に対し高い耐性を持ちます。これは感覚ニューロンに元々AISが無いためであることを研究グループは突き止めました。そのため感覚ニューロンはプロテアソーム機能不全でも緊急事態に対応し十分なエネルギーを軸索に届け神経変性を回避することがわかりました。この研究成果は新たな角度から ALS 病態理解を深め治療法開発や創薬につながることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 7 日付（日本時間 7 月 8 日）英国科学雑誌「Brain」の電子版に掲載されました。

1. 背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動ニューロンが進行性に変性・脱落する疾患で、有効な治療法はいまだ確立されていません。ALSを含む多くの神経変性疾患ではプロテアソームが機能不全に陥り異常蛋白質が蓄積することが広く知られています。研究グループは、異常蛋白質が蓄積するよりずっと以前の疾患早期に、ALS運動ニューロンがプロテアソーム機能不全のため疾患によるダメージに対し適切に応答できない状態に陥っているのではないかと考えています。

ニューロンはエネルギー要求度の高い細胞です。細胞体から一本の長い軸索を伸ばす特有の形態をとるため、軸索に必要なエネルギーは細胞体から軸索末端まで健康なミトコンドリアが効率よく運ばれることで確保されます。ミトコンドリアは細胞体から軸索に入る前に一旦選別を受けます。この軸索物流選別のゲートの役割をするのが軸索初節(AIS)という軸索入り口の特殊な区画です。疾患や神経損傷によりダメージを受け緊急事態に直面すると輸送の制限をかけるゲートであるAISは邪魔になるため、プロテアソームにより一時的に分解されます。ゲートが壊れることで、大量かつ迅速に細胞体から軸索へミトコンドリアが供給され軸索が保護されます。ところがプロテアソーム機能不全に陥ったALS運動ニューロンでは疾患ダメージに応答してこの緊急応答メカニズムを作動させることができず軸索変性が引き起こされることがわかっています(Kiryu-Seo et al., 2022)。

一方、ALSで運動ニューロンだけが選択的に変性・脱落する理由はよくわかっていません。神経解剖学的に、脊髄から出た運動ニューロン軸索は感覚ニューロンのそれと一緒に脊髄神経を構成しています。ALSでは軸索周囲の炎症反応の増悪も疾患の原因の一つと考えられていますが、同じ脊髄神経を構成しながらなぜ運動ニューロンだけが変性・脱落し感覚ニューロンは影響を受けないのかこれまで不明でした。今回研究グループはダメージに対する緊急応答に着目しユニークな遺伝子組み換えマウスを用いることで、感覚ニューロンにはAISが存在せずそのためプロテアソーム機能不全の状態でもダメージに対して高い耐性を持つことを突き止めました(図1)。

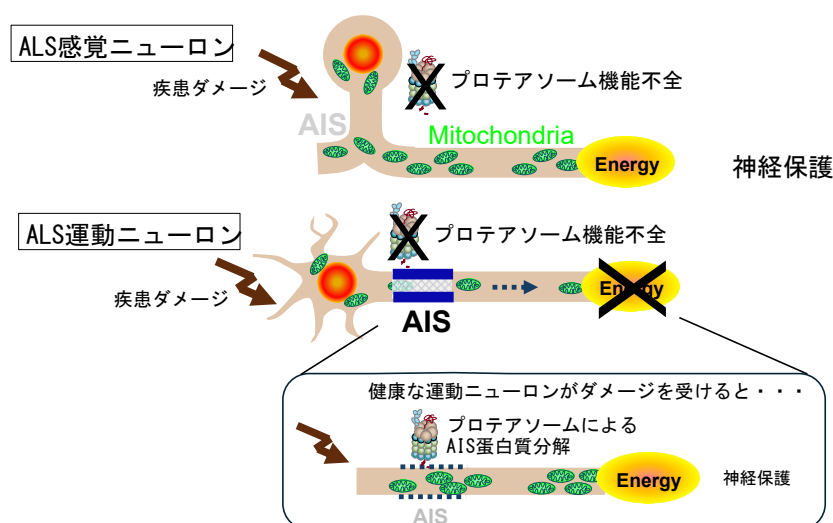


図1. 感覚ニューロンがALS疾患に対して耐性を持つ理由

2. 研究成果

研究グループはまず ALS モデルマウスを用いて感覚ニューロンが疾患によるダメージに対して耐性を持つのか、それとも疾患によるダメージを受けないのかを調べました。その結果、ALS 感覚ニューロンは ALS 運動ニューロン同様に疾患進行に伴い ATF3 を発現誘導することがわかりました。ATF3 はストレス応答転写因子で疾患や神経損傷によりダメージを受けたニューロンで発現誘導されるため、ダメージを受けたニューロンの良いマーカーとして知られています。このことから、ALS 感覚ニューロンも疾患によりダメージを受けることがわかりました。次の疑問は、同じように疾患ダメージを受けるにも関わらずなぜ運動ニューロンは変性し感覚ニューロンは耐性を持つのか、ということでした。そこで浮かび上がってきたのが、ALS の特徴の一つであるプロテアソーム機能不全に陥った状態でも感覚ニューロンはダメージに耐えることができるメカニズムを備えているのではないかという仮説です。

研究グループは坐骨神経損傷モデルを用いて実験を進めることにしました。疾患によりダメージを受けたニューロンと神経損傷によりダメージを受けたニューロンは非常に多くの共通したストレス応答反応を示します。神経損傷モデルはシンプルかつ再現性の高い優れた実験モデルであり、ダメージ応答メカニズムをクリアに浮かび上がらせ解析するのに適しています。また、坐骨神経は運動ニューロンと感覚ニューロンの軸索から構成される脊髄神経の一つであり、坐骨神経を切断すると運動ニューロンと感覚ニューロンを同時に損傷することができ様々なダメージ応答反応を容易に比較できます。研究グループは坐骨神経損傷モデルとダメージを受けたニューロンでのみ遺伝子操作が可能なユニークなマウスを組み合わせる実験を行い、プロテアソーム機能不全に陥った状態でのダメージに対する耐性を検討しました。この実験を可能にしたのは研究グループが以前作製した *Atf3*:BAC Tg マウスの存在です。このマウスはダメージを受けたニューロンのマーカーである ATF3 の遺伝子発現制御を模倣し、疾患や損傷によるダメージを受けたニューロンだけで Cre リコンビナーゼ^{*8} を発現すると同時にミトコンドリアを GFP 標識します。ミトコンドリアの動きはニューロンの健康状態を鋭敏に反映するため、ミトコンドリアが蛍光標識されることによりダメージを受けたニューロンの状態をいち早くうかがい知ることができます。*Atf3*:BAC Tg マウスを Cre ドライバーマウスとして使用すると、ダメージを受けたニューロンだけでプロテアソームが欠損するマウスを得ることもできます。

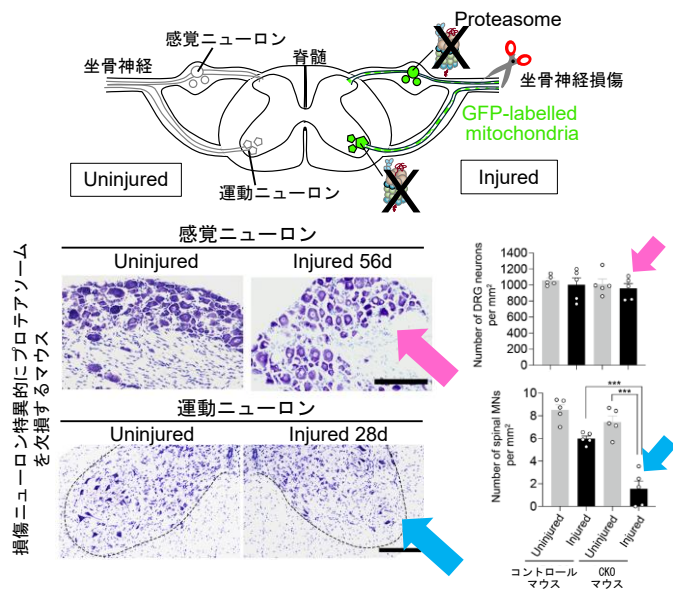


図2. 坐骨神経損傷後プロテアソームを欠損しても感覚ニューロンは生存する

驚いたことに、坐骨神経損傷を受けた感覚ニューロンはプロテアソームが欠損した状態でも変性・脱落せず生き残ることがわかりました（図 2）。これに対しプロテアソームを欠損した損傷運動ニューロンは速やかに変性・脱落しました。健康な運動ニューロンがダメージに直面した場合、軸索入り口のゲートを形成する AIS 構成蛋白質がプロテアソームの標的となり分解され緊急応答メカニズムが作動します。しかしプロテアソームが機能しない状況では、AIS をうまく壊すことができず、その結果軸索へのミトコンドリア供給が滞り変性・脱落することを研究グループは以前報告しました。そこで感覚ニューロンの AIS を調べたところ、神経損傷前から感覚ニューロンの軸索入り口付近には各種 AIS 蛋白質が全く局在していないという意外な結果が得られました。感覚ニューロンの軸索は細胞体からトグロを巻いて出るユニークな特徴を持っています。研究グループが感覚ニューロンの軸索入り口付近のミトコンドリアの分布を詳細に調べたところ、この領域には恒常的に豊富にミトコンドリアが分布することがわかりました。AIS とミトコンドリアの局在は排他的な関係にあることから考えると、感覚ニューロンにはいわゆる AIS 構造がない、ということが明らかになりました。

さらに研究グループはプロテアソーム機能不全に陥る ALS モデルマウスを用いてこの緊急応答メカニズムについて検証しました（図 3）。ALS モデルマウスは疾患によりダメージを受けます。しかし疾患ダメージにตอบสนองしても ALS 運動ニューロンはプロテアソーム機能不全のため AIS を分解できず軸索へのミトコンドリア供給量を増やすことができません。ところが ALS 感覚ニューロンは物資の輸送を制限するゲート構造が元々ないため、疾患ダメージに対してプロテアソームによる AIS 分解を必要とせず、軸索へのミトコンドリア流入を増やし軸索変性を防ぐことがわかりました。これが ALS 感覚ニューロンが疾患に対して耐性を持つ理由と考えられます。

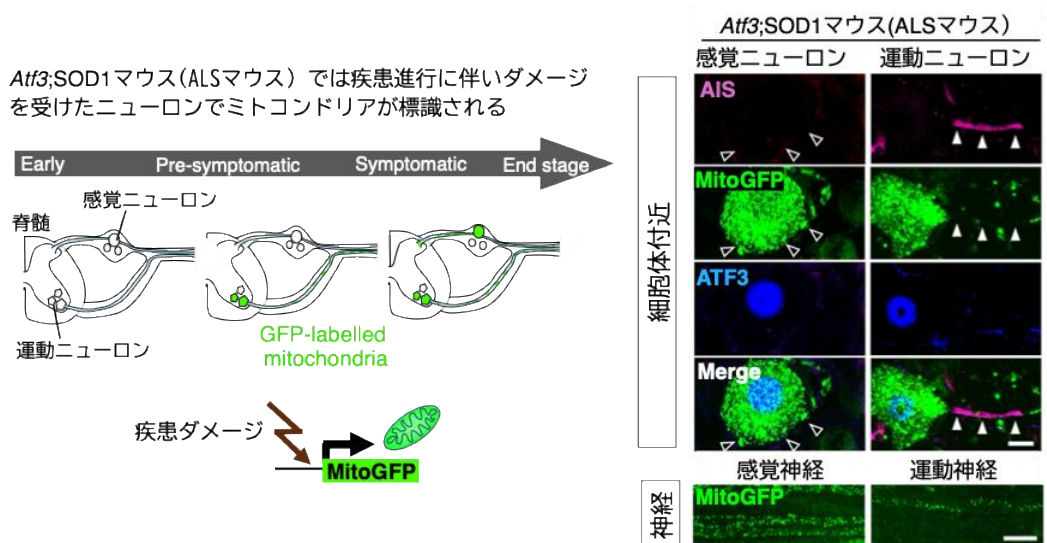


図3. ALSモデルマウスの感覚および運動ニューロンにおけるAISとミトコンドリアの局在（右側写真）
疾患ダメージを受けたALS運動ニューロンにはAISが残存する（白矢頭）が、ALS感覚ニューロンにはAISが存在しない（白抜き矢頭）。運動神経に比べ感覚神経にはミトコンドリアが豊富に局在している。

3. 今後の展開

本来成熟ニューロンにはあるはずのAIS構造が“ない”ことが、感覚ニューロンが神経変性を回避できる予想外のメカニズムであることがわかりました。今回の研究成果により、AISの分解制御がALS疾患ダメージに対して耐性を獲得し疾患を回避するための鍵となることが明らかになりました。また、これまで異常蛋白質が蓄積するよりずっと早い段階でプロテアソーム機能不全の影響を調べることは困難でしたが、独自のダメージに応答する遺伝子組み換えマウスを使うことで疾患早期あるいは発症前の状況を科学的に解明できる可能性が示されました。今後研究グループは様々なダメージ応答に注目し、新たなアプローチから疾患病態を解明し治療法の開発や創薬へと研究を展開したいと考えています。

4. 支援・謝辞

本研究は日本学術振興会(JSPS)の科研費、先端バイオイメージング支援プラットフォーム(ABiS)の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

*1 筋萎縮性側索硬化症(ALS)：

大脳と脊髄の運動神経細胞がゆっくりと変性・消失していく原因不明の神経難病であり、有効な治療法は未だ確立されていません。

*2 感覚ニューロン：

神経細胞（＝ニューロン）には幾つもの種類が存在します。そのうち皮膚などでの痛い、熱い、という知覚刺激を受容してその情報を脳に伝えるのが感覚ニューロンです。

***3 運動ニューロン：**

筋肉を動かすために必要なニューロン。細胞体から出る1本の長い軸索が筋肉まで到達し軸索末端から指令を出すことで筋肉が収縮します。

***4 プロテアソーム：**

細胞内で様々な蛋白質分解を請け負うタンパク質分解酵素の複合体です。細胞にある2つの主要な蛋白質分解系のうちの一つで、プロテアソームは蛋白質を分解することで細胞内の様々な生理応答を制御します。

***5 軸索初節（AIS）：**

AISはAxon initial segmentの略で日本語では軸索初節と呼ばれ、軸索の起始部にある高度に特殊化された区画です。成熟ニューロン特有の構造で、この部位にはチャネル受容体や接着分子など特殊な蛋白質が密集し特徴的な構造をしています。ここは活動電位を発生させる場であると同時に軸索へ運ばれるべき物資とそうでない物資を選別する場でもあります。

***6 軸索：**

ニューロンの細胞体から出る多数の突起のうちの1本が軸索です。軸索の先端まで必要な物資やミトコンドリアが細胞体から長い距離を運ばれてきます。

***7 ミトコンドリア：**

細胞内に存在する細胞内小器官。細胞のあらゆる活動に必要なエネルギー(ATP)を生成します。分裂融合を繰り返し細胞内を移動します。品質の劣ったミトコンドリアからは活性酸素や毒性分子などが漏出し、細胞死が誘導されます。

***8 Cre リコンビナーゼ：**

DNA 組み換え酵素の一つで、この酵素がマウス生体内で発現することにより狙った組織あるいは狙った細胞だけで遺伝子操作することが可能になります。

【参考文献】

Kiryu-Seo et al., Impaired disassembly of the axon initial segment restricts mitochondrial entry into damaged axons. *EMBO J*, 41(20):e110486, 2022.

DOI: 10.15252/emboj.2021110486.

【論文情報】

雑誌名：Brain

論文タイトル：Absence of the axon initial segment in sensory neuron enhances resistance to amyotrophic lateral sclerosis

著者：Nguyen Thu Tra,^{1,†} Sumiko Kiryu-Seo,^{1,†*} Haruku Kida,¹ Koji Wakatsuki,¹ Yoshitaka Tashiro,² Motosuke Tsutsumi,^{3,4} Mitsutoshi Ataka,^{3,4} Yohei Iguchi,⁵ Tomomi Nemoto,^{3,4} Ryosuke Takahashi,^{2,6} Masahisa Katsuno⁵ and Hiroshi Kiyama^{1,7}

[†]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author

- 1 Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University, Graduate School of Medicine (名古屋大学大学院医学系研究科・機能組織学)
- 2 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine (京都大学・臨床神経学)
- 3 Biophotonics Research Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems, National Institutes of Natural Sciences (自然科学研究機構・生命創成探究センター)
- 4 Research Division of Biophotonics, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences (自然科学研究機構・生理学研究所・バイオフィotonics研究部門)
- 5 Department of Neurology, Nagoya University, Graduate School of Medicine (名古屋大学大学院医学系研究科・神経内科学)
- 6 Research Administration Center, Kyoto University (KURA) (京都大学・総合研究推進本部)
- 7 Shijonawate Gakuen University (四條畷学園大学)

DOI: [10.1093/brain/awaf182](https://doi.org/10.1093/brain/awaf182)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Bra_250708en.pdf