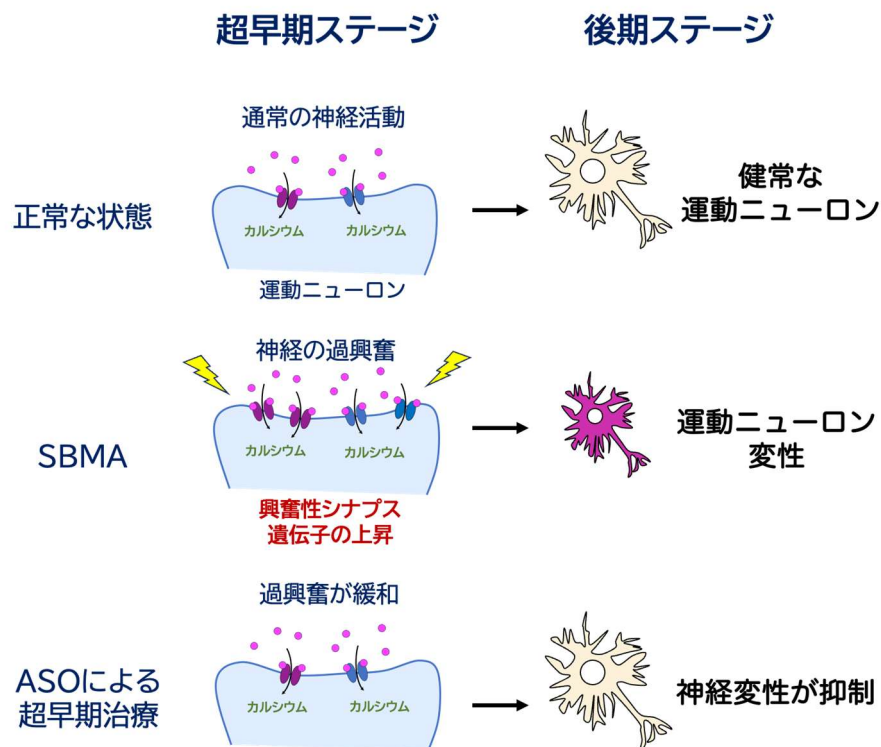


遺伝性神経難病の超早期病態を解明 ～超早期治療で神経変性の抑制が期待できる～

【本研究のポイント】

- ・成人発症の神経難病である球脊髄性筋萎縮症^{*1} (SBMA) のモデルマウス^{*2} において、出生直後より興奮性シナプス^{*3} 遺伝子の増加と運動ニューロン^{*4} の過興奮が生じていることを明らかにしました。
- ・患者から樹立した iPS 細胞^{*5} 由来の運動ニューロンでも、同様の神経過興奮がみられました。
- ・核酸医薬^{*6} を用いて超早期に過興奮を抑制すると、運動ニューロン変性^{*7} が改善しました。



【研究概要】

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、蛭薙智紀 YLC 特任助教（同大学高等研究院併任、筆頭著者）、佐橋健太郎准教授らの研究グループは、愛知医科大学加齢医学研究所神経 iPS 細胞研究部門の岡田洋平教授らとの共同研究により、遺伝性神経難病である球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の超早期病態を明らかにしました。

SBMAはアンドロゲン受容体（AR）遺伝子の病的バリエーション^{*8}を原因として発症し、中年期以降に骨格筋^{*9}の萎縮や筋力低下が進行する遺伝性の神経難病です。SBMAでは病的 AR タンパク質が、筋肉を動かす神経（運動ニューロン）の核内^{*10}に凝集体^{*11}を形成することがわかっていますが、病的 AR の神経毒性がいつ、どのように生じているかは未解明でした。

本研究では、SBMA のモデルマウスでは出生直後より、興奮性シナプス遺伝子の発現が上昇し、運動ニューロンが過興奮の状態であることを明らかにしました。また SBMA 患者から樹立した iPS 細胞由来の運動ニューロンにおいても、同様の変化がみられました。さらに、核酸医薬を用いて出生直後に病的 AR や興奮性シナプス遺伝子の発現を抑制することで、マウスの運動機能や運動ニューロン変性を改善することがわかりました。これらの結果から、成人発症する SBMA において、運動ニューロンの異常が新生児期から始まっていること、および超早期の治療介入により長期にわたって病態を改善できる可能性が示されました。

本研究成果は、2026 年 3 月 27 日付英国科学雑誌『Nature Communications』に掲載されました。

1. 背景

神経変性疾患^{*12}とは、異常なタンパク質の凝集体が脳や脊髄の神経細胞に蓄積し、運動機能や認知機能の障害が生じる神経難病の総称です。これらの症状が生じるのは一般に中年期以降ですが、異常なタンパク質は症状を呈する数十年前より蓄積がはじまり、長期にわたる無症候期間^{*13}があることが分かっています。しかし、このような発症前の期間に、神経細胞にどのような異常が生じているかについては、十分明らかになっていません（図 1）。

本研究では遺伝性神経変性疾患である球脊髄性筋萎縮症（SBMA）のモデルマウス（SBMA マウス）や、患者由来の iPS 細胞から分化^{*14}させた運動ニューロンを用いて、疾患の超早期にどのような異常が生じているかを検証しました。SBMA は顔や舌、手足の筋肉が萎縮し、進行性に筋力が低下する神経筋疾患であり、日本国内で 2,000 人程度の患者数が推定され、通常成人男性のみに発症します。日本では治療薬として男性ホルモンであるテストステロンの産生を抑える、リユープロレリン酢酸塩が承認されていますが、その効果は十分ではなく、新たな治療法の開発も望まれています。SBMA の原因はアンドロゲン受容体（AR）遺伝子の CAG リピート配列^{*15}の異常な延長であり、この変異した AR タンパク質がテストステロンと結合することで細胞の核内に移行し、運動ニューロンが障害されると考えられています。

私たちは今回、出生直後にテストステロンが一時的に上昇する時期があることに注目し、SBMA の超早期における運動ニューロンの変化を調べました。また SBMA 患者に由来する iPS 細胞から分化させた運動ニューロンにおいても、モデルマウスと同様の変化が生じているかを検討し、核酸医薬を用いた超早期治療の可能性を評価しました。

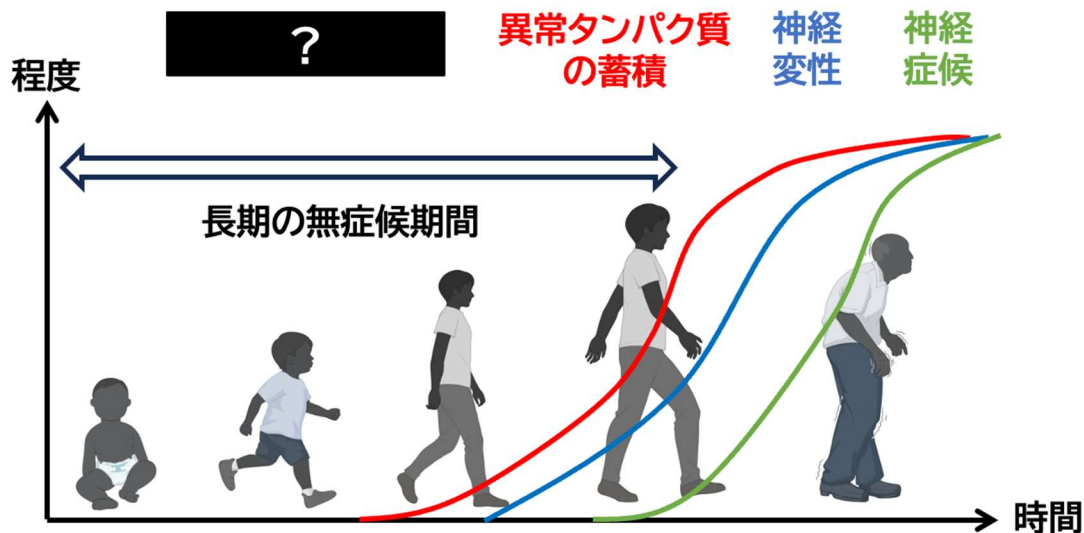


図1. 神経変性疾患のタイムコース
Created with BioRender.com

2. 研究成果

本研究ではまず、出生直後の SBMA マウスの運動ニューロンにおける、病的 AR タンパク質の局在^{*16}を解析しました。その結果、生後 1 日のオスマウスの運動ニューロンでは病的 AR が核内に集積しているのに対し、メスマウスではそのような集積は見られませんでした。また、生後 1 日のメスマウスにテストステロンを投与したところ、生後 4 日には病的 AR の核内集積を認め、出生直後のテストステロンが病的 AR の局在に影響していることが明らかとなりました（図 2）。

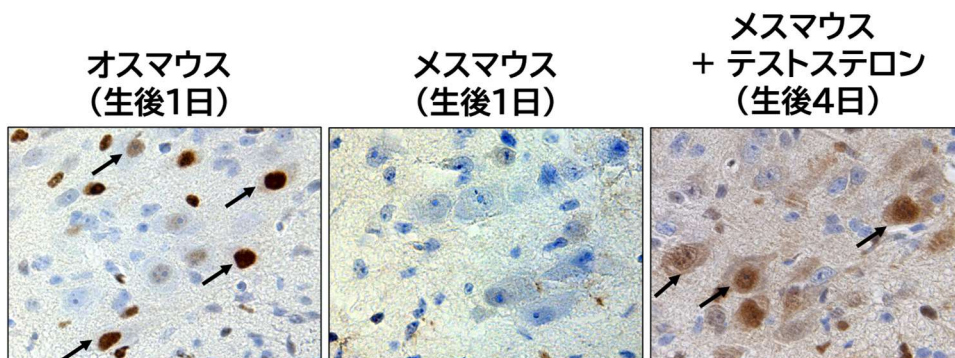


図2. 出生直後のSBMAマウスにおける変異ARタンパク質の局在
矢印は運動ニューロンの核内に集積したタンパク質を示す

次に、出生直後の病的 AR の運動ニューロンに対する毒性を検証するため、生後 1 日のマウスの脳室内^{*17}に病的 AR を減少させるアンチセンス核酸^{*18} (AR-ASO)を投与し、その効果を調べました。その結果、AR-ASO の効果は投与 2 週間程度で消失するものの、マウスの生存期間やロタロッド試験^{*19}での運動機能が改善し、13 週齢時点での運動ニューロン変性が緩和されました (図 3)。これらの結果より、超早期の病的 AR の毒性が、後の運動ニューロン変性にも影響していることが明らかとなりました。

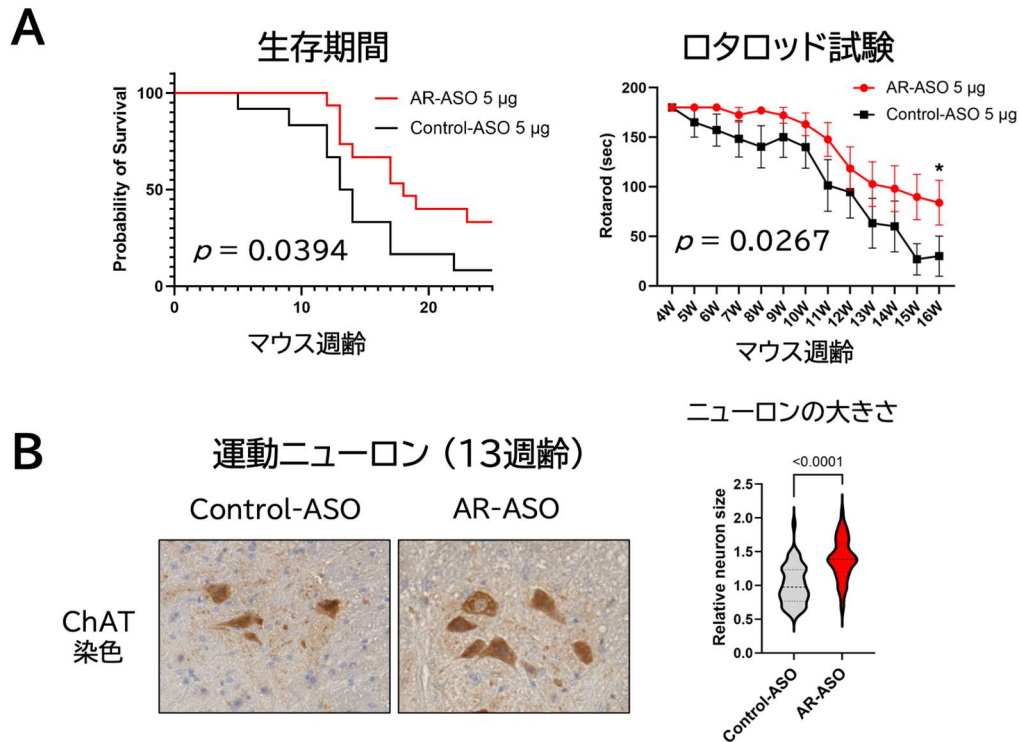


図3. SBMAマウスにおけるASOによる超早期治療の効果
 生後1日にAR-ASOを投与すると、運動機能や生存期間が改善し (A)、
 その後の運動ニューロン変性が緩和される (B)。
 ChAT: 運動ニューロンのマーカーとなるタンパク質

超早期の運動ニューロンでどのような変化が生じているかを調べるため、RNA-seq^{*20}を用いた網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、生後 7 日の SBMA マウスでは野生型マウスと比較し、神経細胞の活動を上昇させる興奮性シナプスの遺伝子発現が上昇していました (図 4A)。また、AR-ASO により出生直後に病的 AR を低下させるとこれらの上昇は緩和されました。さらに、SBMA 患者の iPS 細胞から分化させた運動ニューロンにおいても、同様に興奮性シナプス遺伝子発現の上昇がみられました (図 4A)。運動ニューロンの興奮性を調べるため、カルシウムイメージング^{*21}と呼ばれる手法で神経活動の評価を行ったところ、SBMA 患者由来の運動ニューロンでは健常者と比較し、発火強度や発火頻度が増加し、過興奮の状態となっていることが分かりました (図 4B)。

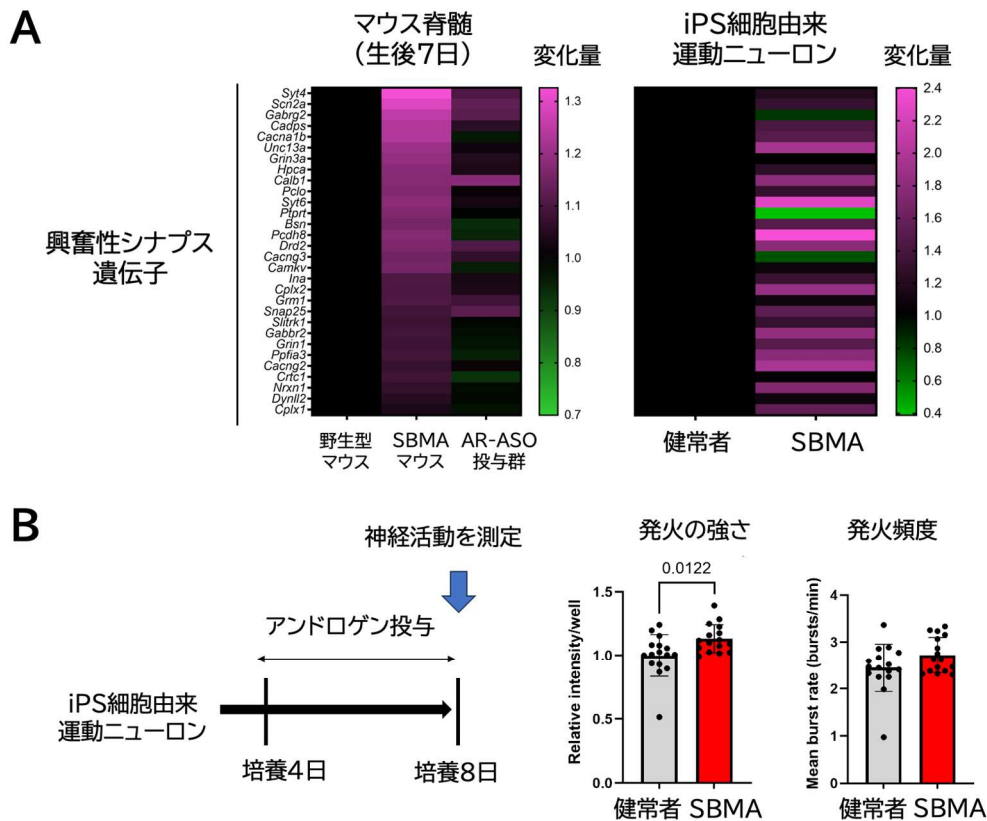


図4. SBMAの超早期運動ニューロンは過興奮となっている

A: SBMAにおける興奮性シナプス遺伝子の発現上昇

B: カルシウムイメージングを用いた運動ニューロンの神経活動評価

最後に、SBMA マウスの超早期の運動ニューロンの過興奮と、後の運動ニューロン変性との関連を調べました。生後早期の SBMA マウスでは、興奮性シナプス遺伝子を上昇させる Rest4^{*22} が増加していたことから、Rest4 を低下させる ASO (Rest4-ASO) を作成し、生後 1 日のマウスの脳室内に投与しました。その結果、投与 1 週間後には Rest4 の発現が低下し、興奮性シナプス遺伝子の発現が抑制され、運動ニューロンの過興奮が緩和されました (図 5A)。また、長期経過を観察すると、出生直後の Rest4-ASO の投与は SBMA マウス生存期間や運動機能を改善させることが明らかとなりました (図 5B)。

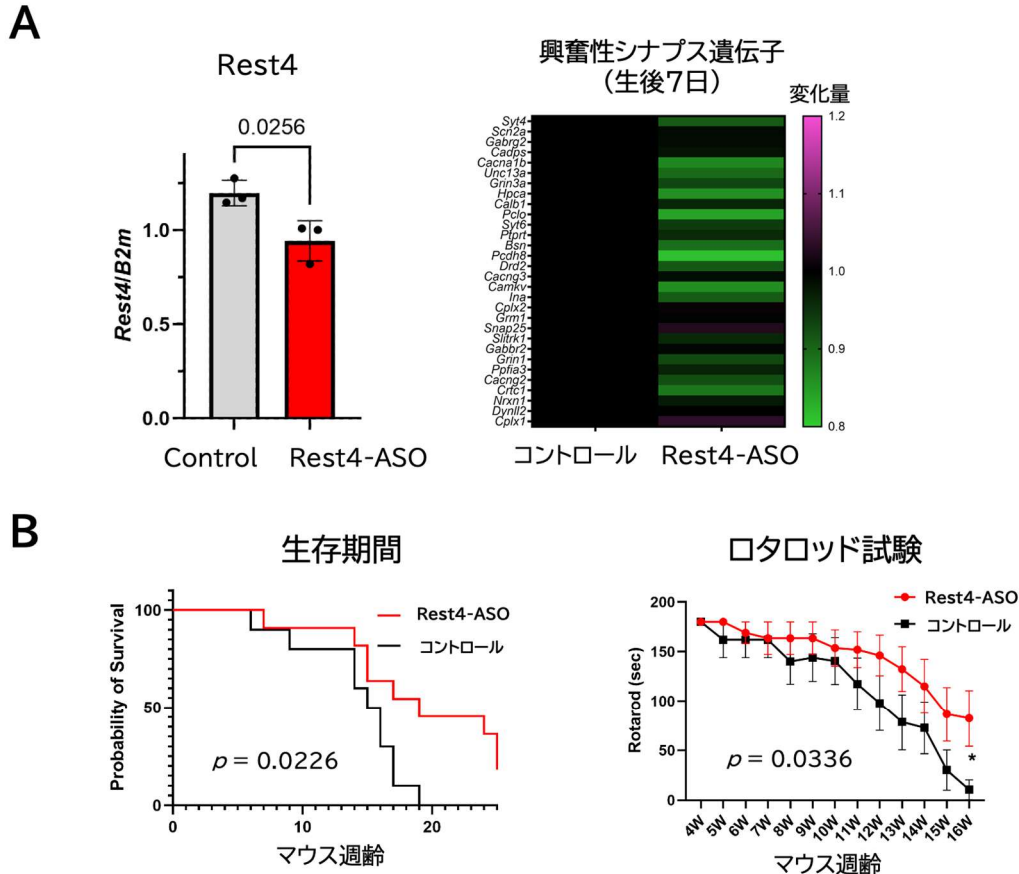


図5. 超早期に興奮性シナプスの遺伝子発現を低下させることで、SBMAマウスの生存期間や運動機能が改善する
 (A) Rest4-ASOによる興奮性シナプス遺伝子の低下 (生後1日に投与)
 (B) Rest4-ASOはマウスの生存期間を延長し、運動機能を改善する

本研究をまとめると、出生直後の SBMA マウスや iPS 細胞由来の運動ニューロンでは興奮性シナプス遺伝子の上昇により過興奮の状態となっており、ASO を用いて病的 AR や興奮性シナプス遺伝子の発現を低下させることで、過興奮が緩和され、後の運動ニューロン変性を改善できることが示されました (図 6)。疾患早期の神経細胞の過興奮は多くの神経変性疾患に共通する現象であり、本研究は他の疾患の病態解明や早期治療法の開発にもつながることが期待されます。

3. 今後の展開

本研究により SBMA の超早期では運動ニューロンの過興奮が生じていることが明らかとなり、また同時期の治療により運動ニューロン変性を改善できる可能性が示されました。今後は核酸医薬の安全性や、繰り返し投与の有効性を検証するとともに、発症前治療の指標となるバイオマーカー^{*23} を同定し、SBMA に対する超早期治療の開発へとつなげていきたいと考えています。

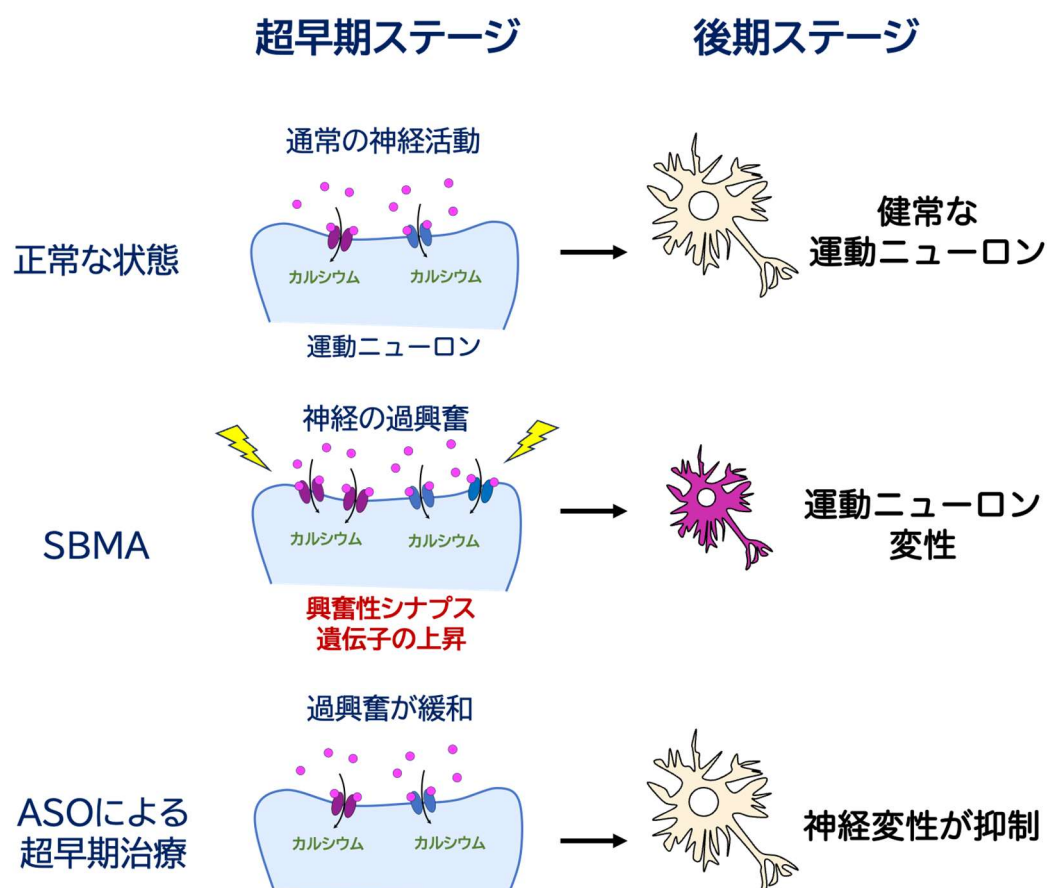


図6. 本研究のまとめ

4. 支援・謝辞

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

【用語説明】

- *1) 球脊髄性筋萎縮症: *AR* 遺伝子の CAG 繰り返し配列が延長することで発症する遺伝性の神経難病。中年期以降に筋肉の萎縮や筋力低下が進行性に増悪する。
- *2) モデルマウス: 遺伝子の改変などにより、病気を再現したマウス
- *3) 興奮性シナプス: 神経細胞と神経細胞の接続部をシナプスと呼ぶ。シナプスには神経細胞の活動を上昇させる興奮性シナプスや、活動を低下させる抑制性シナプスがある。
- *4) 運動ニューロン: 運動を司る神経細胞のこと。主に脊髄の前角と呼ばれる部位に存在する。
- *5) iPS 細胞: ヒトの皮膚細胞などより樹立する多能性幹細胞。あらゆる細胞に分化でき、本研究では運動ニューロンに分化させた iPS 細胞を使用した。
- *6) 核酸医薬: DNA などの核酸を基にした治療薬。遺伝子情報に作用してタンパク質

の産生を抑制・制御することができる。

- *7) 変性:細胞が障害され衰えていくこと。
- *8) 病的バリエーション:塩基配列と呼ばれる DNA の配列に異常が生じること。変異と同意。
- *9) 骨格筋:手足や顔などを動かす筋肉のこと。
- *10) 核内:細胞の遺伝情報 (DNA) が含まれる、核と呼ばれる部位の内部。
- *11) 凝集体:タンパク質が固まり、分解されにくくなった構造物。
- *12) 神経変性疾患:神経細胞が進行性に変性する(死滅する)疾患の総称。神経変性疾患に共通する特徴として、神経細胞の中や周囲に異常な蛋白質が蓄積し、それによって特定の種類の神経細胞が障害されることが知られている。
- *13) 無症候期間:運動障害や認知機能障害などの症状が出現する前の期間。
- *14) 分化:ここでは iPS 細胞が運動ニューロンなど、特定の機能や形態を持つ細胞に変化すること。
- *15) CAG リピート配列:遺伝情報が含まれる DNA の配列の中で、シトシン (C)、アデニン (A)、グアニン (G) を繰り返す配列のこと。
- *16) 局在:タンパク質などが存在する場所のこと。
- *17) 脳室内:脳や脊髄や間にあり、脳脊髄液が流れている部位。
- *18) アンチセンス核酸:核酸医薬の一つであり、遺伝子の発現を変化させることが可能な化合物。
- *19) ロタロッド試験:回転する丸い棒の上にマウスを走らせ、落下するまでの時間を測定することで、運動能力を評価するテストのこと。
- *20) RNA-seq:RNA シーケンスの略称で、細胞内の全 RNA 情報を網羅的に読み取り、遺伝子発現量を定量する解析手法。
- *21) カルシウムイメージング:神経細胞が興奮する際に流入するカルシウムイオンを定量し、神経活動を評価する解析方法。
- *22) Rest4:Rest 遺伝子のアイソフォームの一つであり、神経細胞に特異的に発現し、シナプス遺伝子などの発現を制御していることが知られている。
- *23) バイオマーカー:疾患の病状の変化、治療効果などの指標となる生体内の物質のこと。血液や尿に含まれる物質が用いられることが多い。

【論文情報】

雑誌名: Nature Communications

論文タイトル: Restoring early postnatal synaptic dysregulation rescues motor neuron degeneration in a mouse model of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy

著者: Tomoki Hirunagi^{1,2}, Kentaro Sahashi¹, Madoka Iida¹, Kazunari Onodera^{1,3}, Satoshi Yokoi^{1,4}, Yosuke Ogura¹, Genki Tohnai^{1,5}, Kenji Sakakibara¹, Kentaro Maeda¹, C. Frank Bennett⁶, Yohei Okada³, Masahisa Katsuno¹

1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
2. Nagoya University Institute for Advanced Research
3. Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University School of Medicine
4. Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine
5. Division of ALS Research, Aichi Medical University
6. Ionis Pharmaceuticals

DOI:[10.1038/s41467-026-70244-2](https://doi.org/10.1038/s41467-026-70244-2)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Nat_260327en.pdf