横浜医学，64，73-78（2013）

総　　説

孤発性 ALS 新規疾患モデルの作成と
軸索輸送・オートファジーを標的とした治療法開発

田　中　章　景

横浜市立大学大学院医学研究科　神経内科学・脳卒中医学

要　旨：筋萎縮性側索硬化症（ALS）は重篤な運動機能障害をきたす致死的な神経変性疾患であるが，その病態には不明な点が多い．ALS 患者の運動ニューロン特異的な網羅的遺伝子発現解析の結果，微小管上の軸索輸送を駆動する運動タンパクの一つである dynactin-1の発現が神経変性過程の初期より低下していることが明らかになっている．ヒトにおける dynactin-1の発現低下を再現する運動ニューロン特異的 dnc-1ノックダウン線虫モデルを作成すると，患者同様，細胞体よりも軸索に早期に生じる運動ニューロン変性や運動機能障害を呈した．さらに重要なことに，オートファゴソームの逆行性軸索輸送速度と移動距離が正常のおよそ半分に低下していた．dnc-1ノックダウン線虫のオートファゴソーム集積と運動障害や軸索変性の間には相関を認めることより，dnc-1/dynactin-1の発現低下が，オートファゴソームの輸送障害を起こし，結果的にオートファジーによって異常タンパクやオルガネラを処理できなくなり神経変性が生じるという病態機序が推定された．この線虫に対して，オートファジーを活性化する rapamycin と軸索輸送を促進する trichostatin A（TSA）の混合治療を行うことで劇的な治療効果が得られた．この線虫モデルは ALS 患者の重要な病態の少なくとも一部を反映しており，今後の新たな研究展開が期待される．

Key words:　筋萎縮性側索硬化症（ALS），ダイナクチン-1（dynactin-1），軸索輸送（axonal transport），
線虫（Caenorhabditiselegans），オートファジー（autophagy）