

iPS 細胞を用いて筋萎縮性側索硬化症の新規病態を発見  
—早期治療標的への応用に期待—

東北大学、慶應義塾大学の研究グループは、ALS 患者由来の iPS 細胞を用いて ALS 運動ニューロンの新たな病態を発見しました。

今回、研究グループは、ALS の原因の一つである FUS 遺伝子に変異を持つ iPS 細胞から運動ニューロンを作製し、その運動ニューロンの軸索が異常な形態を示すことを発見しました。さらに、新規マイクロ流体デバイスと RNA シーケンスを組み合わせ、運動ニューロンの軸索形態異常に Fos-B 遺伝子が中心的な役割を担っていることを見出しました。軸索形態異常は ALS の神経変性より先に生じていることから、Fos-B が早期治療標的となることが期待されます。

本研究成果は 2019 年 6 月 29 日付けで、オープンアクセス学術誌「EBioMedicine」に掲載されました。

#### 研究内容

ALS のうち約 10%が家族性（遺伝性）で 20 以上の原因遺伝子が発見されていますが、病態は未解明で未だ根本的治療法はありません。ALS では、神経細胞に特徴的な構造である「軸索」が、ALS の運動ニューロン変性の初期に障害されるため、軸索異常が病態解明の糸口として注目されてきましたが、実験に十分な量の軸索を集めることが難しく研究が困難でした。近年の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の発見は、ALS 患者から病変組織の検体を取ることが困難であった神経変性疾患研究のブレークスルーとなり、病態解明のための研究手法として確立されつつあります。

今回、我々は家族性 ALS の原因遺伝子のうち、日本人で 2 番目に多い fused in sarcoma (FUS) 遺伝子に注目し、FUS に変異を持つ家族性 ALS 患者より iPS 細胞を樹立しました。さらに、健常者由来の iPS 細胞や ALS 患者由来の iPS 細胞の FUS 遺伝子をゲノム編集技術により組み換え、人為的な健常株と ALS 株を作成しました。それらの iPS 細胞から運動ニューロンを誘導して細胞の形を確認した結果、FUS 遺伝子に変異がある運動ニューロンの軸索では分岐が増えるという現象を見出しました（図 1）。

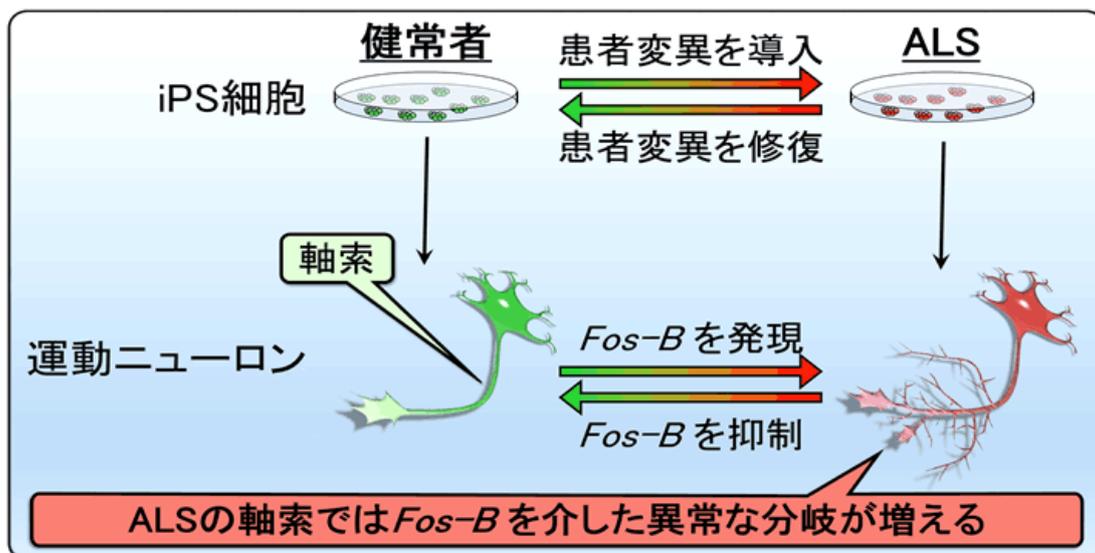


図 1. Fos-B が関与する ALS 患者運動ニューロンの軸索形態異常

同様の軸索形態の変化は、ほかの ALS 原因遺伝子である SOD1 遺伝子や TARDBP 遺伝子の変異によっても生じることを明らかにし、ALS に共通する表現型である可能性を示しました。さらに、軸索のみを回収できる Nerve organoid device と呼ばれるマイクロ流体デバイスと、RNA シーケンスを組み合わせることで軸索の RNA を分析する手法を確立し、軸索形態異常に関連する因子として Fos-B を同定しました。

また、Fos-B を人工的に発現させることで、健康な iPS 細胞由来の運動ニューロンだけでなく、小型モデル魚類ゼブラフィッシュの運動ニューロン軸索も異常に分岐することを確認し、生体内における Fos-B の機能の重要性も示しました (図 2)。

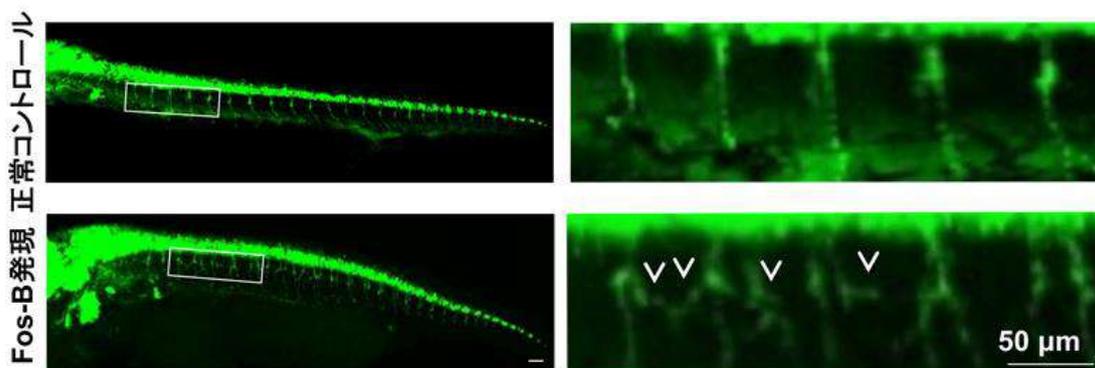


図 2. ゼブラフィッシュの運動ニューロン軸索の形態異常

運動ニューロンが緑色に光るゼブラフィッシュ (左列は全体像を示し、白い枠組み部分を右列に拡大して示している) に、Fos-B を人工的に発現させる (下段) と、軸索の分岐が増える (白矢頭)。

本研究成果は、従来検討が困難であったヒトの運動ニューロンの軸索の解析を可能とし、ALS 以外の神経変性疾患へも応用可能な技術基盤となりえます。軸索形態の変化は運動ニューロン変性より先におこるため、Fos-B は ALS の早期治療標的として期待されるだけでなく、Fos-B による軸索形態変化への影響は神経発生・再生のメカニズムを解明する上で

も重要と考えられます。

（日文新闻发布全文：[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20190702-01.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20190702-01.html)）

文：JST 客观日本编辑部翻译整理