



2011年12月27日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の新たな運動神経変性メカニズムを解明 -D-セリンを標的にした新規治療法開発に期待-

慶應義塾大学医学部解剖学教室の研究グループ（笹部潤平助教、相磯貞和教授ら）は、九州大学大学院薬学研究院生体分析化学分野（浜瀬健司准教授ら）、および株式会社資生堂フロンティアサイエンス事業部と共同で、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS）の病態解明と新規治療法開発に取り組んでいます。

ALS は運動神経が選択的に変性してしまう神経難病の一つです。発症後数年で全身の筋力低下に陥る深刻な病気ですが、現在のところ病気の原因は未解明で、進行を完全に食い止める有効な治療法は確立されていません。これまでに我々は ALS において D-セリン（注1）が脊髄への蓄積を来すことを発見しましたが、そのメカニズムや意義は明らかではありませんでした。この度、D-セリン分解酵素（D-amino acid oxidase; DAO）（注2）の異常が D-セリンの脊髄への蓄積を引き起こし、運動神経変性の制御に深く関与することを世界で初めて明らかにしました。今後、DAO や D-セリンに焦点をあてた ALS 治療薬開発への応用が期待されます。

本研究成果は米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」に掲載されます。本研究は、科学研究費補助金、「生命の彩」ALS 研究助成基金などの助成によって行われました。

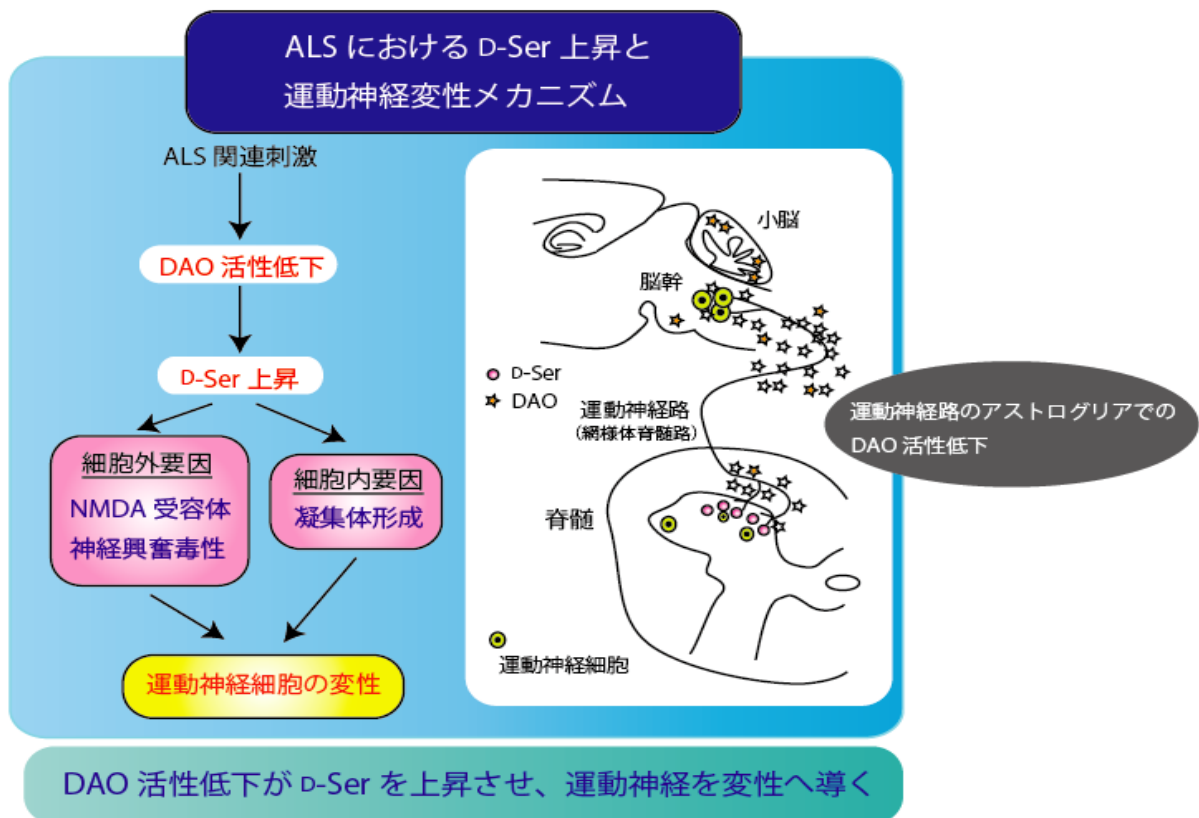
1. 研究背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、筋肉を動かし運動をつかさどる運動神経が障害を受け、多くはわずか数年で全身の筋肉が痩せて力が入らなくなる神経難病です。一方で、体の感覚や知能などは通常障害を受けないことも特徴の一つです。主に中年で発症し、1年間で10万人に約1～2人が新たにこの病気にかかり、国内では現在約8,500人がALSを患っています。しかし、未だ原因は十分に解明されておらず、進行を止める根治的な治療法は開発されていません。従来からグルタミン酸による運動神経の興奮異常が病態に関与していると考えられ、現在のところ、神経からグルタミン酸放出を阻害する薬が唯一認可されていますが、芳しい効果が得られておらず、新しい治療法の開発が待たれています。これまでに我々は、運動神経の過剰興奮にはグルタミン酸のみならず、D-セリンが関与していることを世界に先駆けて発見し、さらにその制御メカニズムを究明することで新しい治療へと繋がるのではないかと考えて研究を進めてきました。また、近年 D-セリン分解酵素（DAO）の変異体が家族性 ALS の原因の一つであることを英国の研究グループが報告し、運動神経変性との関わりが注目を浴びています。しかし、DAO の変異体が D-

セリン上昇や運動神経変性にどのように関与するかは分かっていませんでした。

2. 主要な研究成果

慶應義塾大学医学部解剖学教室の研究グループ（笹部潤平助教、相磯貞和教授ら）は、九州大学大学院薬学研究院生体分析化学分野（浜瀬健司准教授ら）、および株式会社資生堂フロンティアサイエンス事業部と共同で、D-セリン分解に重要な DAO に注目してその ALS における役割を検討しました。本研究では、(1)二次元高速液体クロマトグラフィー（注3）、および(2)DAOの高感度組織活性染色法（注4）を用いて、これまで困難であった組織中微量 D-アミノ酸の高感度測定および DAO 活性の組織局在解析を行いました。その結果、DAO は小脳、脳幹、脊髄に豊富な酵素で、脊髄では特に上位運動神経路で D-セリンを低く保つ働きをしていることが明らかとなりました。DAO 酵素活性を欠損したマウス（注5）では、脊髄で D-セリンの著明な蓄積を認め、組織学的な運動神経の変性と筋肉の萎縮を引き起こすことが示されました。さらに、ALS に類似した症状を引き起こす遺伝子改変マウス（注6）の上位運動神経路におけるアストログリア細胞（注7）で著明に DAO 活性が低下していることを発見し、このことが脊髄における進行性の D-セリン蓄積の主要な原因であることを明らかにしました。これらのことから、通常 DAO は D-セリンを低く保つことで脊髄運動神経の過剰興奮を防ぐ役割を果たし、ALS では DAO 酵素活性の低下が D-セリン蓄積を促し、運動神経変性へと導くのではないかと考えられます。（下図参照）



3. 今後の展望

本研究の成果は、DAO 活性の低下に伴う D-セリン上昇が ALS の運動神経変性に深く関わっていることを示すものであり、このメカニズムに基づいた新規 ALS 治療薬の開発に繋がることが期待されます。

4. 論文について

D-Amino acid oxidase controls motoneuron degeneration through D-serine

[D-アミノ酸酸化酵素は D-セリンを介して運動神経変性を制御する]

Jumpei Sasabe, Yurika Miyoshi, Masataka Suzuki, Masashi Mita, Ryuichi Konno, Masaaki Matsuoka, Kenji Hamase, and Sadakazu Aiso

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, in press

【用語解説】

注1 D-セリン (D-Ser)

L-セリンの光学異性体。1990年代に中枢神経系に多量に存在することが発見されたD-アミノ酸の一種。中枢神経系においてL-セリンから生合成され、小脳、脳幹、脊髄ではDAOによって分解され調節されている。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の一つであるN-メチルD-アスパラギン酸(NMDA)受容体に結合し、グルタミン酸と協調して神経細胞の興奮性を調節している。

注2 D-セリン分解酵素 (DAO)

複数のD-アミノ酸を分解するD-amino acid oxidaseのこと。中枢神経系においては小脳、脳幹、脊髄で発現し、D-アミノ酸の含量調節に関与している。

注3 二次元高速液体クロマトグラフィー

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、様々な有機化合物の分離や定量のための代表的な手法。二次元HPLCは2つの異なる分離カラムを組み合わせることで、複雑な組成を持つ試料の成分を分離するシステム。本研究では、新開発のキャピラリーモノリス型逆相分離カラムとセミマイクロ光学異性体分離カラムを組み合わせて生体試料中のD-アミノ酸を分離し、高感度かつ高特異度で定量解析した。

注4 DAOの高感度組織活性染色法

DAOの酵素活性を保持することができる特殊な条件で凍結組織切片を作成し、D-プロリンを組織中のDAOの活性と反応させ、反応産物を蛍光標識して可視化する手法。DAOの活性が組織中でどこに分布するかを解析するのに有用。

注5 DAO酵素活性欠損マウス

遺伝子突然変異によってD-アミノ酸分解ができないマウス。国際医療福祉大学の金野柳一教授のご厚意により供与。

注6 ALS類似の症状を有する遺伝子改変マウス

変異したスーパーオキシドディスムターゼ1を多く発現したマウス。

注7 アストログリア細胞

中枢神経系に存在するグリア細胞の一つ。通常は、脳組織の支持、神経細胞の栄養や神経伝達物質の調節などに関与する。ALSやアルツハイマー病などの神経変性疾患および脳虚血性疾患では、細胞の形状が変化し反応性アストログリアとなり、神経細胞死にも関与していると考えられている。