

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 孤発性 ALS のモデル動物作成を通じた分子標的治療開発
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名 (研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):
研究代表者
祖父江 元 (名古屋大学医学系研究科 教授)
主たる共同研究者
郭 伸 (東京大学大学院医学系研究科 客員研究員)
山中 宏二 (名古屋大学環境医学研究所 教授)

3. 事後評価結果

○総合評価コメント

本研究チームの研究者等は、これまでに孤発性ALSの運動ニューロンを単離・解析し、変性ニューロンに特異的な分子を見出してきた。本研究ではその中で、dynactin 1, ADAR2, TDP-43 各分子について解析し、dynactinについてはノックダウン線虫を、TDP-43についてはノックアウトマウスを、また ADAR2 ノックアウトマウスをそれぞれ作製し、これらの動物における運動ニューロン変性の病態解明と病態を抑止する分子標的治療開発の研究を行った。

その結果、dynactin 1, ADAR2, TDP-43 各分子の機能障害が、運動ニューロン変性の原因となることを明らかにした。加えて、これらの分子の機能障害による病的変化の間に相互作用があることも明らかにし、複数の経路により総合的に神経変性が生じることを明らかにした。そして、これらの病態研究の成果をもとに dynactin 1, ADAR2 を標的とした治療法の開発に取り組み、マウスでの効果検証を行った。以上の研究成果は、有力な国際誌に数多く発表され、国際的にも高い評価を得た。

これらの研究成果のうち、モデル動物を用いた病態解明については、研究計画通りに達成し、治療法の開発については、モデルマウスに対する効果を検証するに至っている。特に、RNA 編集機能低下による未編集型 Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体の運動ニューロンでの発現率上昇がカルパインの病的活性化を引き起こし、TDP-43 の断片化からスプライソソーム異常を誘導して細胞死に至るといったモデルを提唱し、これをレスキューできる方法を見出した点は、今後、創薬につながる可能性を示している。

3つの研究グループは、いずれも非常に質の高い研究を行っており、内外から高い評価を受けている。非常に解明の難しい疾患に挑み、一步一步進んで来ている。どこかでブレークスルーがあれば、大きく前進する可能性もあるが、ブレークスルーへの道を合理的に示すことは難しいかもしれない。モデル動物とヒト孤発例の ALS との関係については、現時点では、さまざまな原因があつて、それが最終的に運動ニューロン変性として収束するというを示しているようにみえる。今後は本研究成果を核として、産官学による治療薬創出へ向けたプロジェクトを提唱すべきであろう。