

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	岡 田 健 佑
主 論 文 題 名				
Multiple lines of evidence for disruption of nuclear lamina and nucleoporins in FUS amyotrophic lateral sclerosis (FUS変異による筋萎縮性側索硬化症に関連する核膜と核膜孔の障害を示す多角的な証拠)				
(内 容 の 要 旨)				
筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) は、運動ニューロンが進行性に障害される神経難病であり、運動機能の喪失や呼吸不全に至る。全世界で年間約14万人、日本では約9000人の患者が存在し、リルゾールとエダラボンが治療薬として承認されているが、その効果は限定的である。 細胞内では、核膜および核膜孔が重要な役割を果たす。核膜は、核を囲む二重膜構造であり、核内のDNAを保護し、遺伝子の発現や修復、細胞質との間での物質輸送を制御する。一方、核膜孔は、核膜に埋め込まれた複合体であり、核と細胞質の間で必要なタンパク質やRNAなどの輸送通路として機能する。これらの構造が正常に機能しない場合、遺伝子発現やタンパク質合成に障害が生じ、細胞機能に重大な影響を与えることが知られている。 本研究では、ALSにおける核膜および核膜孔の障害を明らかにするため、新規ALSモデルマウスをゲノム編集技術CRISPR-Cas9を用いて作成した。このモデルマウスには、日本における家族性ALSで<i>SOD1</i>遺伝子に次いで多い<i>FUS</i> (fused in sarcoma) 遺伝子に点変異 (<i>FUS</i>-H517D) が導入されており、従来のトランスジェニックマウスとは異なり、生理的発現レベルに基づいた、より患者に近い疾患モデルとして使用可能である。このモデルマウスは加齢に伴い運動機能障害を呈し、脊髄運動ニューロンの減少や核膜および核膜孔の障害、DNA障害が認められた。また、同一の<i>FUS</i>-H517D変異を持つALS患者由来のiPS細胞から分化誘導した運動ニューロンでも、核膜および核膜孔の障害が確認され、RNA-seq解析により、核膜および核膜孔関連遺伝子の発現低下が明らかになった。さらに、ALS患者の死後組織でも、脊髄運動ニューロンにおける核膜および核膜孔の障害が観察された。 本研究は、ALSにおける核膜および核膜孔の障害が病態の決定的なメカニズムであり、新たな治療ターゲットとして有望であることを示した。神経細胞における核膜障害の改善なくして、ALSの治癒は望めない。本成果は、ALS治療の新たな可能性を切り開くものであり、今後の治療薬開発において重要な示唆を与えるものである。				