

# Press Release

令和4年10月20日

記者會、報道機関各社 御中

## 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わる新たなメカニズムを解明 —発症原因へのアプローチにより、治療薬開発の可能性を見出す—

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の横井聡特任助教（筆頭著者）、勝野雅央教授、愛知医科大学の祖父江元学長、加齢医科学研究所神経 iPS 細胞研究部門/内科学講座（神経内科）の岡田洋平教授らの研究グループは、iPS 細胞由来運動神経を用いて、神経難病の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わる新たなメカニズムを解明しました。

本研究グループは、ALS 患者のレジストリ\*1 である JaCALS\*2 のデータベースからシナプス形成に重要なタンパク質である *SYNGAP1*\*3 の遺伝子に変異\*4 がある患者群を新たに同定しました。この変異は *SYNGAP1* の RNA\*5 に RNA 結合タンパク質を過剰に結合させることでシナプス形成が障害されることを発見しました。この RNA 結合タンパク質の過剰結合を阻害するアンチセンスオリゴという核酸を用いると、シナプス形成が回復しました。

また、ALS の発症原因となるシナプス形成を障害する RNA 結合タンパク質の過剰結合という新たなメカニズムを解明し、病気を引き起こす詳細な解析により ALS の治療薬が開発できる可能性を見出しました。

本研究の成果は、「Journal of Neuroscience」（2022 年 10 月 19 日付）の電子版に掲載されました。

### 問い合わせ先

#### <研究内容>

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学  
特任助教 横井 聡  
TEL : 052-744-2111  
FAX : 052-744-2393  
E-mail : syokoi@med.nagoya-u.ac.jp

愛知医科大学  
学長 祖父江 元  
TEL : 0561-62-3311  
E-mail : syomu@aichi-med-u.ac.jp

加齢医科学研究所神経 iPS 細胞研究部門  
教授 岡田 洋平  
TEL : 0561-62-3311  
E-mail : yohei@aichi-med-u.ac.jp

#### <報道対応>

名古屋大学医学部・医学系研究科  
総務課総務係  
TEL : 052-744-2804 FAX : 052-744-2785  
E-mail : iga-sous@adm.nagoya-u.ac.jp

愛知医科大学  
医学部事務部庶務課  
TEL : 0561-61-5396 FAX : 0561-62-6690  
E-mail : syomu@aichi-med-u.ac.jp

## ポイント

- 本研究では、iPS 細胞由来運動神経を用いて神経難病の ALS の発症に関わる新たなメカニズムを解明した。
- また、RNA 結合タンパク質の過剰結合がシナプス形成を障害する新たな病態機序を明らかにした。
- さらに、過剰結合を阻害するアンチセンスオリゴが ALS の新たな治療薬になる可能性を見出した。

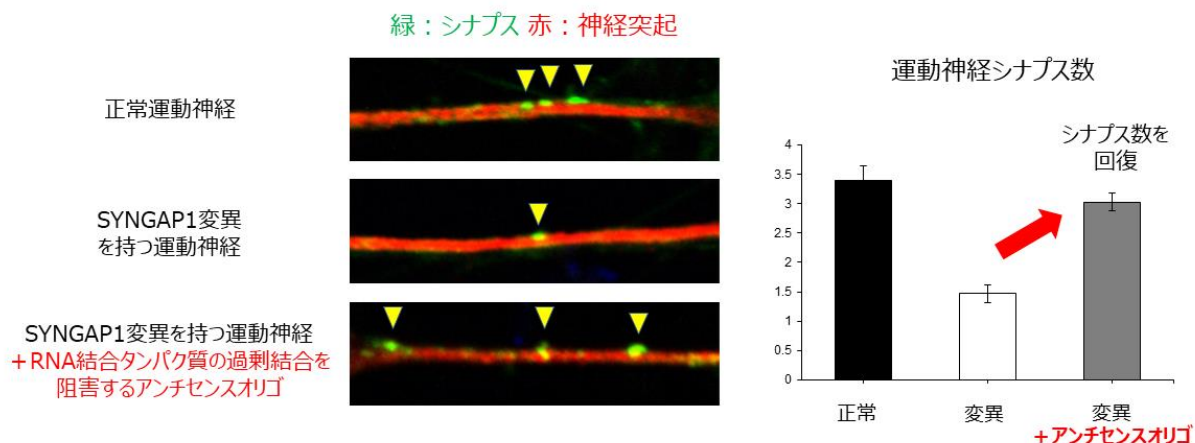
## 1. 背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位および下位運動ニューロンが選択的かつ進行性に変性、脱落していく希少神経難病であり、全身骨格筋の進行性の筋萎縮と筋力低下による運動機能障害や、嚥下障害、呼吸筋麻痺などを呈し、急速な進行の末に平均 3～5 年で死亡するかまたは長期の人工呼吸器装着が必要となります。ALS に対してはこれまでに幾多の薬剤の臨床試験が行われていますが、現時点では軽微な効果を示すリルゾールとエダラボンの 2 種類が薬事承認されているのみです。ALS の治療法開発が難航している理由の 1 つは、ALS がなぜ起こるのか、その病態が未だに明らかになっていないからです。そのため、治療薬を開発するには基礎研究で ALS を発症する詳細なメカニズムを明らかにすることが重要かつ急務な課題です。

## 2. 研究成果

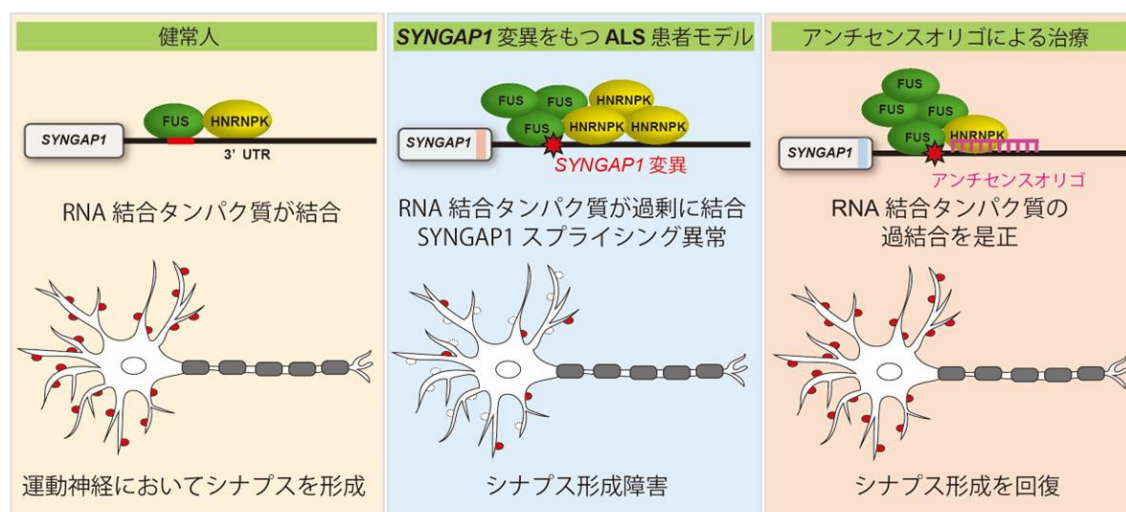
これまでに本研究グループは、マウスモデルを用いた先行研究において ALS の原因となる RNA 結合タンパク質である Fused in sarcoma (FUS) が、シナプス機能に重要な役割を果たすタンパク質である SYNGAP1 の RNA を制御していることを発見しています。その知見に基づき SYNGAP1 が ALS の原因となりうるかを研究しました。まず、日本の ALS 患者データベースである JaCALS に登録された遺伝子情報の解析により、ALS 患者の約 1% に *SYNGAP1* の新規変異を同定しました。この新規変異が ALS を引き起こすかを調べるために、健常者 iPS 細胞に CRISPR-Cas9 という遺伝子編集技術を用いて *SYNGAP1* 変異を導入し、運動神経に分化させてその影響を解析しました。その結果、この新規変異は *SYNGAP1* の RNA に FUS と Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (HNRNPK) という 2 種類の RNA 結合タンパク質を過剰に結合させ、*SYNGAP1* のスプライシング<sup>\*6</sup> 異常を引き起こすことを見出しました。また、SYNGAP1 タンパク質のアイソフォーム<sup>\*7</sup> を変化させ、運動神経のシナプス形成を障害することが分かりました。特に HNRNPK が過剰に結合していることが運動神経の異常に強く関わっていたため、HNRNPK の過剰結合をブロックするアンチセンスオリゴという核酸を投与したところ、変異によるスプライシング異常が是正され、シナプスが回復しました（図 1）。

図 1



今回の結果から、RNA 結合蛋白質の過剰結合という新たなメカニズムが ALS の発症に関与していることが明らかになりました (図 2)。また、今回開発したアンチセンスオリゴのように、詳細な発症機序に基づいた ALS に対する新たな治療薬開発の可能性を見出しました。

図 2



### 3. 今後の展開

RNA 結合タンパク質が引き起こす ALS の発症原因をさらに明らかにすることで、ALS 患者さんに広く応用できるような治療薬開発を進めていきます。

### 4. 用語説明

- \*1 レジストリ：特定の病気、疾患群、治療等の医療情報の収集を目的としたデータベースのこと。
- \*2 JaCALS：Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research の略称。ALS (筋萎縮性側索硬化症) の病態解明と治療法の開発を目指す研究組織。
- \*3 SYNGAP1：Synaptic Ras-GTPase activating protein 1 の略称。シナプス後部に局在するタンパク質でシナプスの活動を司っている。
- \*4 変異：遺伝子の働きが変化するような遺伝子配列の変化。
- \*5 RNA：リボ核酸。遺伝子から作られ、タンパク質の合成などに関わる。

**\*6 スプライシング**：遺伝子から RNA が作られる時にイントロンと呼ばれるタンパク質の設計図情報を含んでいない配列情報が除かれる現象。除かれるパターンによりタンパク質の設計図を多様に作ることができる。

**\*7 アイソフォーム**：1つの遺伝子から由来する、一連の類似したタンパク質のメンバーを意味する。スプライシングにより一部のアミノ酸が変わることにより、同じタンパク質でも異なる機能を有することができる。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Journal of Neuroscience

論文タイトル：The SYNGAP1 3'UTR variant in ALS patients causes aberrant SYNGAP1 splicing and dendritic spine loss by recruiting HNRNPK

著者・所属：Satoshi Yokoi<sup>1)</sup>, Takuji Ito<sup>2)3)</sup>, Kentaro Sahashi<sup>1)</sup>, Masahiro Nakatochi<sup>4)</sup>, Ryoichi Nakamura<sup>1),2)</sup>, Genki Tohnai<sup>5)</sup>, Yusuke Fujioka<sup>1)</sup>, Shinsuke Ishigaki<sup>1),6)</sup>, Tsuyoshi Udagawa<sup>7)</sup>, Yuishin Izumi<sup>8)</sup>, Mitsuya Morita<sup>9)</sup>, Osamu Kano<sup>10)</sup>, Masaya Oda<sup>11)</sup>, Takefumi Sone<sup>12)</sup>, Hideyuki Okano<sup>12)</sup>, Naoki Atsuta<sup>1),2)</sup>, Masahisa Katsuno<sup>1)</sup>, Yohei Okada<sup>2)3)\*</sup>, Gen Sobue<sup>6),13)\*</sup>

1) Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

2) Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine

3) Division of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

4) Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine

5) Division of ALS Research, Aichi Medical University

6) Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine

7) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

8) Department of Neurology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

9) Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University

10) Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine

11) Department of Neurology, Vihara Hananosato Hospital

12) Department of Physiology, Keio University School of Medicine

13) Aichi Medical University

DOI：10.1523/JNEUROSCI.0455-22.2022

## 6. 本研究について

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の下記支援を受けて実施いたしました。

■事業名：難治性疾患実用化研究事業

研究開発課題名：ヒト特異的 RNA 代謝異常とシナプス形態に基づく筋萎縮性側索硬化症の病態

解明、治療法研究

■事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病  
研究加速プログラム

研究開発課題名：神経・筋相互作用を標的とした運動神経疾患の病態解明と治療開発