

肢の筋緊張が亢進していることから上位および下位運動ニューロンが共に障害されたものと考えられ、これもヒト ALS 患者で認められるものであった。

発症したトランスジェニックラットを比較すると、G93A 変異を持つトランスジェニックラットが H46R 変異を持つラットよりも脊髄における Cu/Zn SOD 蛋白の発現量が少ないのに、発症時期が早く、また経過日数が少なかった。これは導入した変異が G93A 変異の家系は早い経過を示し、H46R 変異が緩徐な経過を取ることと相関している可能性があると考えられた。

脊髄における Cu/Zn SOD 活性は、H46R 変異を導入したトランスジェニックラットでは低く、G93A 変異を導入したラットでは高かったが、Cu/Zn SOD 活性と発症は相関せず、変異 Cu/Zn SOD 蛋白の発現量が多い系統で運動ニューロン障害の症状を発現した。

発症したトランスジェニックラットの病理は、脊髄前角が主に障害され、大型の運動ニューロンの消失が著しかった。前角のニューロピル、残存する運動ニューロン、およびアストロサイトに抗ユビキチン抗体と抗 Cu/Zn SOD 抗体で染色される細胞内封入体が認められ、ヒト ALS 患者にみられる Lewy Body-like hyaline inclusion に類似していた。前角内に見られる腫大した軸索は抗 Cu/Zn SOD 抗体で陽性に染色され、変異 Cu/Zn SOD が凝集したものである可能性が考えられた。また、この腫大した軸索はユビキチン抗体でも染色され、変異 Cu/Zn SOD とユビキチン化との関係が示唆された。ヒト ALS 患者の病理所見においても軸索の腫大とそのユビキチン化が知られており、トランスジェニックラットとヒト ALS の共通した所見であると考えた。

E. 結語

ヒト変異 Cu/Zn SOD 遺伝子導入トランスジェニックラットを用いた新しい ALS のモデルを作製した。トランスジェニックラットはヒト ALS 患者の症状および病理像を良く再現していた。このトランスジェニックラットを用いることで、新たな病因解明および薬剤の持続的髄腔内投与・遺伝子治療・神経幹細胞移植などが可能となり、新しい治療法の開発のために有用なモデルであると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(ア) 論文発表

(イ) 学会発表

M. Nagai, M. Aoki, I. Miyoshi, T. Okamura, M. Kato, N. Kasai, Y. Itoyama. Transgenic mice with ALS-linked SOD1 mutant H46R. 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

著者	論文タイトル	掲載誌名	巻ページ	出版年
A. Okado-Matsumoto, T. Myint J. Fujii and N. Taniguchi	Gain in Functions of Mutant Cu,Zn-Superoxide Dismutase as a Causative Factor in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis: Less Reactive Oxidant Formation but High Spontaneous Aggregation and Precipitation	Free Radical Research	33 65-73	2000
Trotti D, Aoki M, Pasinelli F Berger UV, Danbolt NC, Brown RH Hediger MA	Amyotrophic Lateral Sclerosis-linked Glutamate Transporter Mutant Has Impaired Glutamate Clearance Capacity. J Biol Chem 276: 576-582, 2001	J Biol Chem	276 576-582	2001
Nakamura K, Funakoshi H Miyamoto K, Tokunaga F Nakamura T	Molecular Cloning and Functional Characterization of a Human Scavenger Receptor with C-Type Lectin (SRCL), a Novel Member of a Scavenger Receptor Family	Biochem Biophys Res Commun.	280 1028-1035	2001
Sun W, Funakoshi H Matsumoto K, Nakamura T	A sensitive quantification method for evaluating the level of hepatocyte growth factor and c-met / HGF receptor mRNAs in the nervous system using competitive RT-PCR	Brain Res Protoc.	5 190-7.	2000
船越 洋、松本邦夫 中村敏	特集 神経栄養因子研究の新しい展開：HGFの神経系における機能と神経疾患治療への展望	神経研究の進歩	44 414-422	2000

事務局

東北大学医学部神経内科

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

電話 022-717-7189 / FAX 022-717-7192