



トップ > 医療関係者向け > ALSの病態・機序トップ > 3. RNA調節機構異常仮説

▶ 医療関係者向けトップ

ALS BASIC INFO

▶ ALS治療薬/リハビリグッズ製品情報

▶ 座談会:ALSの早期確定診断

▶ 認知症を伴うALS, 最近の知見

▶ ALSの病態・機序

▶ 患者向け資料の紹介

▶ 支援制度について

▶ リンク集

▶ フリーイラスト集

UP TO DATE INFO

▶ ALS/MND国際シンポジウム

▶ 学会セミナー(国内)

▶ 海外文献

CARE

▶ ヘルパーによる痰の吸引

▶ 海外ALSケア施設訪問レポート

▶ 米国のメンタルサポート実情

▶ 患者さん/ご家族向けトップ

ALSの病態・機序

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授 郭 伸

3. RNA調節機構異常仮説

遺伝子情報はRNAに転写され、さらにさまざまな機能をもつ蛋白質に翻訳されます。遺伝子の数は限られており、ゲノム情報プロジェクトの成果により明らかにされた3万弱程度の総遺伝子数では、身体を構成する細胞が果たしているさまざまな機能にはとても対応できません。

したがって、細胞には、遺伝子情報をさまざまな方法で増やすメカニズムがあり、RNAの修飾<sup>(12)</sup>も重要な役割をもっています。これがうまくいかないと、遺伝子発現の微妙な調節が崩れ、急性の細胞死には至らないまでも、長い間には細胞の機能を落とす、細胞死に至ると考えられます。

ここ数年の研究の進展で、RNAの修飾機能をもつ蛋白質の異常がALSの発症に関わる可能性が注目されています。その候補蛋白質はTDP-43やFUS/TLSなどで、遺伝子の変異によりALSが発症することが相次いで見出されています(ALS6, ALS10)。さらに重要なことは、これらの遺伝子に変異のないALSでも、蛋白質の代謝異常がみられることです。したがって、遺伝子変異や代謝機構の変化によりRNA修飾蛋白質が本来の機能を果たせなくなることがALSの発症に深く関わる分子異常であろうと考えられています。

TDP-43蛋白質の代謝異常は、ALSの運動ニューロンだけでなく、前頭側頭葉変性症<sup>(13)</sup>の1つの病型(FTL-D)では大脳皮質のニューロンにもみられます。興味深いことに、FTLD-UはALSと合併することがあり(痴呆症状を伴うALSといわれます)、FTLD-UとALSは共通の病因で発症するという考え方があります<sup>(14)</sup>。両者ともに大多数の患者は孤発性なので、脊髄運動ニューロンと大脳皮質のある種のニューロンにはTDP-43蛋白質の代謝異常を引き起こす、共通のメカニズムがあると考えられ、それが明らかになれば、これらの疾患の原因の理解が進むと期待されます。

また、興奮性神経細胞死仮説で説明したGluR2のRNA編集異常もRNAに働く酵素<sup>(15)</sup>の活性低下によるので、RNA代謝異常により引き起こされる異常といえます。実際、孤発性ALSの変性過程にある運動ニューロンにはRNA編集酵素活性低下とTDP-43蛋白質の代謝異常とが共存してみられており、RNA調節機構の異常による神経細胞死と興奮性神経細胞死が同一の原因を別の側面からとらえている可能性があります。

このように、RNA制御蛋白質の異常はALSの運動ニューロンに起こり、他の疾患にはみられない分子変化なので、ALSの病因仮説として有望視されています。しかし、GluR2のRNA編集異常以外には、どのRNAにどのような調節異常が生じているのかは未だ明らかにされてはいません。現在精力的に行われているこれらの核蛋白質に関する研究により、細胞死に至る分子経路が早晩解明されるものと期待されます。

(12) DNAからRNAへの転写活性の調節、未成熟メッセンジャーRNA (pre-mRNA)からイントロンを切り出すスプライシングの制御、同一のpre-mRNAから異なるmRNAを形成するalternative splicing、mRNAの塩基置換を行うRNA編集、非翻訳領域のRNAによる遺伝子発現調節、等が知られている。

(13) 前頭側頭葉変性症(FTD:fronto-temporal lobar degeneration)は若年者(60歳以下)に痴呆症状を引き起こす原因として、アルツハイマー病の次に多い変性疾患である。神経細胞に蓄積する異常蛋白質の種類により、タウ異常型(FTLD-T)とユビキチン封入体型(FTLD-U)とに分類される。ALSを合併するのは後者のみである。

(14) ALSを合併する前頭側頭葉変性症という意味でFTLD-MNDと呼ばれる。ただし、TDP-43の遺伝子変異ではALSを発症するがFTLD-MNDを発症する例はない。最近では、アルツハイマー病などさまざまな神経変性疾患にTDP-43蛋白質の代謝異常が出現することが知られ、TDP-43蛋白質異常症(TDP-43 proteinopathy)として分類されている。ただし、臨床像と細胞の病理変化の相関性はALSとFTLD-Uが最も高い。

(15) adenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2)というRNA編集酵素。正常のニューロンはこの酵素の働きで編集型GluR2のみが発現するが、孤発性ALSの運動ニューロンではADAR2活性が低下し未編集型GluR2が発現する。



トップ > 医療関係者向け > ALSの病態・機序トップ > 4 その他の仮説

▶ 医療関係者向けトップ

ALS BASIC INFO

- ▶ ALS治療薬/リフレック製品情報
- ▶ 座談会:ALSの早期確定診断
- ▶ 認知症を伴うALS、最近の知見
- ▶ ALSの病態・機序
- ▶ 患者向け資料の紹介
- ▶ 支援制度について

▶ リンク集

▶ フリーイラスト集

UP TO DATE INFO

- ▶ ALS/MND国際シンポジウム
- ▶ 学会セミナー(国内)
- ▶ 海外文献

CARE

- ▶ ヘルパーによる痰の吸引
- ▶ 海外ALSケア施設訪問レポート
- ▶ 米国のメンタルサポート実情
- ▶ 患者さん/ご家族向けトップ

▶ プライバシーポリシー

ALSの病態・機序

東京大学医学部附属病院 神経内科 准教授 郭 伸

4. その他の仮説

原因が未解明なため、さまざまな仮説が提唱されてきました。およそ考え得るあらゆる仮説が立てられているほどです(16)。これらの仮説はALSにみられる一部の現象を説明することはできるのですが、反証があったり、ALS以外の疾患や非特異的病的ニューロンにもみられ疾患特異性に乏しかったりして、いずれも単独でALSの症状、病理、分子異常を説明する仮説ではありません。

(16) 興奮性細胞死との関連でグルタミン酸放出過剰説・グルタミン酸トランスポーター異常説、ミトコンドリア障害説、酸化ストレス説、蛋白構造異常や蛋白分解系の機能異常による異常蛋白の蓄積説、ニューロンの構造や分子の輸送に関わる細胞骨格蛋白の異常説、栄養因子欠乏説、免疫異常説 中毒・欠乏(重金属など)説、感染(レトロウイルス)説、外傷説、など。

◀ 戻る

▶ ALSの病態・機序トップ

▶ ALSの原因は？

▶ 1. 遺伝子異常仮説

▶ 2. 興奮性細胞死仮説

▶ 3. RNA調節機構異常仮説

▶ 4. その他の仮説

▲ このページのトップへ



