

講座名（専門科目名）	神経難病認知症探索治療学寄附講座	教授氏名	長野 清一
学生への指導方針	分子生物学的、細胞生物学的手法に加え、バイオインフォマティクス的手法も駆使しながら神経疾患の病態解明、治療法の開発に貢献できる人材を育成する。		
学生に対する要望	神経疾患の克服のため幅広い知識・アイデアを持ち、他の研究室メンバーと協調しながら研究に取り組める人を希望する。		
問合せ先	(Tel) 06-6879-3563 (Email) nagano@neurol.med.osaka-u.ac.jp	担当者	長野 清一
その他出願にあたっての注意事項等			

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）といった加齢性の神経変性疾患の患者数は高齢化社会の中で増加の一途をたどっている。当講座ではこれら神経変性疾患の中で特に難治性である ALS に焦点を当て、その病態分子機構の研究を行うとともに、得られた結果を基にしてより有効性の高い新たな治療法の開発を目指している。

具体的には以下の通りである。

1. ALS の病因タンパク質 TDP-43 の機能と ALS 病態との関連解析

ALS 患者病変部位で局在変化、異常沈着することが知られている TDP-43 は RNA 結合タンパク質であり、ALS ではこの TDP-43 の機能異常により種々の RNA 代謝異常が生じて病態に関与することが推測されている。我々は TDP-43 が持つ機能の 1 つとして mRNA の神経軸索への輸送機能に着目し、TDP-43 による輸送標的としてリボソーム関連タンパク質の mRNA を同定した。このことは ALS の発症要因として神経軸索での局所タンパク質翻訳機能の障害に関与している可能性を示唆している。そこで我々は今までに確立した独自の軸索解析手法を用い、ALS における軸索局所翻訳機能障害のさらに詳細な分子機構の解析を行っている。また我々は ALS 患者の病変部位で RNA 代謝障害を含めた遺伝子発現変化を網羅的に把握するため、患者神経組織を用いた RNA-seq、スプライシング解析、エピゲノム解析などを行い、病態形成に深く関与する分子の同定を行っている。今後これらの解析で得られたシーズを新たな治療法の開発へと応用していく計画である。

2. 免疫細胞を用いた ALS の治療法開発

ALS の病態進行を修飾する要因としてグリア細胞による神経炎症の関与が指摘されている。T リンパ球などの免疫担当細胞は中枢神経系にも存在して神経炎症を制御していることが知られている。我々は患者神経組織、血液、髄液での解析を行い、特定のグリア細胞や免疫担当細胞の活性化や細胞内での遺伝子発現変化が起こっていることを見出している。これらグリア細胞、免疫担当細胞の挙動変化が ALS 病態に及ぼす影響につき解析を進めるとともに、これらの変化を是正することによる新たな側面からの ALS の治療法の開発を目指している。

3. ALS における治験の推進

上記の病態解析に加え、製薬企業や他の ALS 研究グループと連携して異なる作用機序を持つ種々の薬剤の企業治験、医師主導治験に参画し、一刻も早く新たな ALS 治療薬を提供すべく邁進している。