



2007年10月5日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 難病の筋萎縮性側索硬化症（ALS）進行のしくみを解明 —グリア細胞からつくりだされるアミノ酸D-セリンが原因—

慶應義塾大学医学部解剖学教室(相磯貞和教授、笹部潤平研究員[大学院医学研究科博士課程 4年]およびノエピア神経変性疾患寄附講座の研究グループ\*<sup>1</sup>)は、生体内で産生されるアミノ酸の一種、「D-セリン」\*<sup>2</sup>が世界的難病である筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)の進行の鍵となることを発見しました。これは、「D-セリン」に注目することによる新たなALS診断・治療法の開発の可能性を示唆しています。本研究成果は「The EMBO Journal」(Volume 26, Number 18 September 19, 2007)\*<sup>1</sup>に掲載されました。

### 1. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療の現状

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動神経が進行性に冒されることによって全身の運動機能が奪われる神経難病です。ALSは、1874年にフランスの神経学者シャルコーによって命名された疾患で、疾患概念が確立されてから既に130年以上が経過しましたが、未だにその病態の大部分は明らかでなく、十分に有効な治療法が確立されていないのが現状です。従来からグルタミン酸による神経の過剰興奮がALSにおける運動神経死の原因として示唆されており、グルタミン酸放出阻害薬は、現在唯一認可されているALS治療薬です。しかしながら、グルタミン酸による神経毒性の詳細は明らかではなく、効果の高い治療薬の完成には結びついていませんでした。国内では、1年間に人口10万人当たり約1人が新たにこの病気に罹患し、罹患者は約7,000人です。

### 2. 研究手法と成果(2ページ目、図:D-セリンと脊髄運動神経へのダメージご参照)

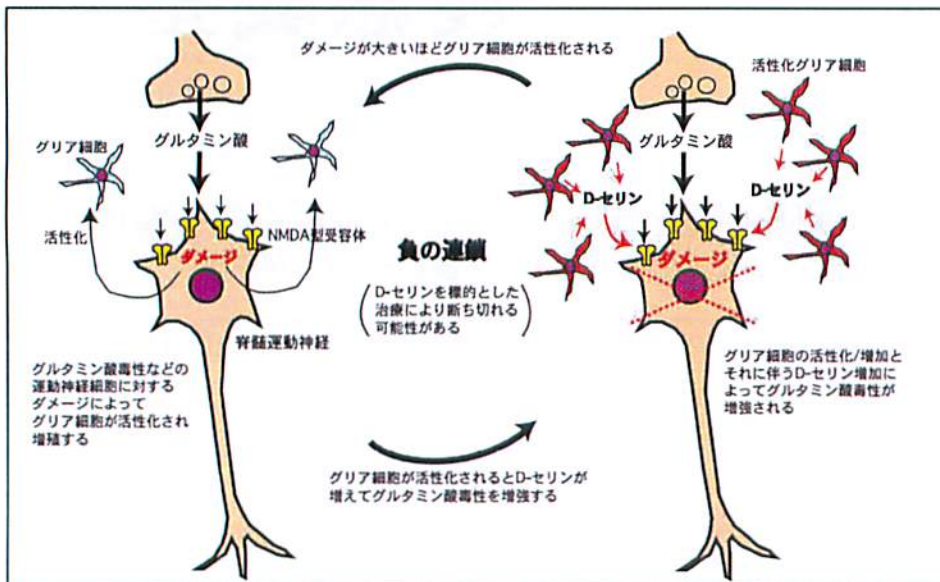
本研究グループは、NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)型グルタミン酸受容体に対する共刺激因子として、グルタミン酸による神経興奮作用を促進することが知られる「D-セリン」に注目し、そのALSにおける役割を検討しました。その結果、「D-セリン」がALSモデル動物およびALS患者由来の脊髄においてALSの進行に比例して過剰に産生されていることを見いだしました。さらに、「D-セリン」は特に神経細胞周囲に存在する活性化したグリア細胞\*<sup>3</sup>によって産生されており、ALS病態の進行とともに増加したグリア細胞が「D-セリン」を放出することによって、グルタミン酸による運動神経毒性をさらに増大するという負の連鎖が存在することを明らかにしました。ALSモデル動物由来の脊髄運動神経細胞に対してグルタミン酸を処理すると運動神経が死滅しますが、この際に「D-セリン」の阻害剤(5,7-dichloro-kynurenic acid: DCKA)やD-セリン合成酵素阻害剤を前処理することによってグリア細胞由来の「D-セリン」の作用が阻害され、その結果としてグルタミン酸毒性が弱められ、運動神経細胞死が抑制されることが証明されました。

### 3. 今後の期待

「D-セリン」は症状の進行に比例して増加するため、ALSの進行の指標として診断的に利用できる可能性が高いと考えられます。また、「D-セリン」を標的とした治療薬の開発はそれ自体がALS進行を抑制する画期的な治療薬となるのみならず、既存の抗グルタミン酸薬との併用によって現在考えられる最善のALS治療法を提供することが期待されます。

現段階ではまだこの成果の臨床的活用にはいたっていませんが、一日でも早くALSで苦しむ患者の皆様の治療への活用を目指します。

【図：D-セリンと脊髄運動神経へのダメージ】



\*1 研究プロジェクトについて

本研究は慶應義塾大学医学部解剖学教室相磯貞和教授を中心として、2004年10月より株式会社ノエビアから研究資金の支援を得て、慶應義塾大学医学部信濃町キャンパスリサーチパーク内にALS治療薬開発研究の拠点を設け、本格的に共同研究活動を開始した研究プロジェクトの成果です。2006年10月からは、「ノエビア神経変性疾患寄附講座（研究代表者：松岡正明准教授）」が開設され、更なる研究の充実が図られています。

\*2 D-セリン

アミノ酸にはL体とD体という二つの鏡像異性体（右手と左手の関係）が存在します。生体内のアミノ酸のほとんどはL-アミノ酸ですが、近年生体内にD-アミノ酸も存在し多様な生理機能を担っていることが明らかとなり注目を集めています。「D-セリン」は生体内のセリンラセマーゼ（SRR）という酵素によってL-セリンから合成されます。本研究において、ALS脊髄の活性化グリア細胞でSRRが増加していることが確認されており、これに伴ってもともと毒性のないL-セリンから「D-セリン」への変換が促進され、結果的に「D-セリン」が増加してグルタミン酸毒性を促進することが示唆されました。

\*3 グリア細胞

神経系をつくる細胞の中で神経細胞ではない細胞の総称で、主に、神経細胞に栄養を与え、また神経細胞をとりまく環境の整備をすることにより神経細胞の活躍を補助する役割を担っています。

\*4 The EMBO Journal に発表された論文

Sasabe J, Chiba T, Yamada M, Okamoto K, Nishimoto I, Matsuoka M, Aiso S.  
D-Serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis.  
The EMBO Journal 2007 Sep 19; 26(18):4149-4159

※ 本資料は、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部解剖学教室（相磯貞和教授） TEL: 03-3353-1211（内線: 63557）  
TEL: 03-5363-8427