

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行に関連する 免疫細胞とタンパク質の特定に成功

<ポイント>

- ・ **研究の背景と経緯**：筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動神経細胞が徐々に減り、筋萎縮や筋力低下が進む病気です。症状の進行速度は患者さんによって様々ですが、なぜそのようなのは十分わかっていませんでした。本研究では、進行速度に関連する細胞やタンパク質を解明することを目的としました。
- ・ **研究の内容と成果**：ALS 患者 30 名（急速に進行する患者 7 名とそうでない患者 23 名）、健常者 10 名を対象に解析を行いました。急速に進行する患者では、そうでない患者に比べて、炎症に関わる細胞やタンパク質が増加していました。
- ・ **今後の展開**：ALS の進行に関連する細胞やタンパク質をもとに、病態解明を目指します。

<報道概要>

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動ニューロン¹⁾が変性することで筋力低下や呼吸困難を引き起こす重篤な神経難病です。ALS の進行速度には患者ごとに大きな違いがありますが、その要因はこれまで十分に解明されていませんでした。今回、武田薬品工業株式会社との共同研究で、血液中の免疫細胞²⁾のなかでヘルパーT17 細胞（Th17）³⁾やエフェクターCD8 T 細胞⁴⁾といった炎症に関わる細胞と、それらに関連するタンパク質の動態が、ALS の進行速度に関連していることを初めて明らかにしました。この発見は病気のメカニズムの解明や新たな診断方法の開発に向けた重要な一歩となる成果です。本研究成果は、神経系と免疫系の相互作用をテーマにした査読付き学術誌 Journal of Neuroinflammation（ジャーナル・オブ・ニューロインフラメーション）に掲載されました。

<研究の背景と経緯> 筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動ニューロンが徐々に障害される神経変性疾患です。この病気は筋力低下が急速に進行し、最終的には呼吸不全に至ることが多く、ほとんどの患者は診断後数年以内に亡くなるという厳しい現実があります。しかし、ALS の進行速度には患者ごとに大きな違いがあり、そのばらつきが、新しい治療法を開発を難しくしています。なぜなら、ALS の臨床試験では、進行速度が治療効果の主な評価指標とされるからです。

近年、ALS の進行は中枢神経系⁵⁾や末梢血液⁶⁾中の免疫細胞や炎症関連タンパク質と関連することが明らかになってきました。特に制御性 T 細胞（Treg）⁷⁾の減少や機能不全が進行速度と相関することが知られています。またその他の CD4 T 細胞⁸⁾や CD8 T 細胞⁹⁾などの免疫細胞も注目されていますが、これらの細胞が進行速度にどのように関与しているかは十分に解明されていませんでした。さらに、ALS 患者の血液中の炎

症関連タンパク質を調べた研究では、特定のサイトカイン¹⁰⁾と進行速度との関係が不明なままでした。

本研究では、ALS患者と健常者の免疫細胞や炎症関連タンパク質を、シングルセルRNAシーケンス¹¹⁾と網羅的タンパク質解析（血液中の多くのタンパク質を一度に分析する手法）を用いて包括的に解析し、進行速度に関与する新たなメカニズムを明らかにすることを目指しました。

<研究の内容と成果> 本研究では、ALS患者30名と健常者10名を対象として免疫細胞や炎症関連タンパク質の特徴を包括的に解析しました。ALS患者は進行速度に基づいて急速進行型と非急速進行型に分類しました。以下のように、ALSの進行における免疫細胞や炎症関連タンパク質の関与を明らかにしました。

- ① **免疫細胞の解析** 急速進行型ALSでは、制御性T細胞と比較してTh17の割合が増加し、ナイーブCD8 T細胞¹²⁾と比較してエフェクターCD8 T細胞の割合が高いことが明らかになりました。
- ② **炎症関連タンパク質の解析** 急速進行型ALS患者では、炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン17（IL-17）¹³⁾、KLRD1¹⁴⁾などの炎症関連タンパク質が増加していました。
- ③ **タンパク質と細胞タイプの関連性** IL-17やKLRD1などが、Th17やエフェクターCD8 T細胞などの免疫細胞と相関していることが分かり、それらの免疫細胞が病態に関与している可能性が示唆されました。

<今後の展開> 本研究の成果は、ALSの病気のメカニズムの理解を深めます。また、本研究で特定されたTh17、エフェクターCD8 T細胞、IL-17、KLRD1などをもとに、進行に関する血液中のバイオマーカー¹⁵⁾を開発します。

【用語解説】

- 1) 運動ニューロン：筋肉を動かすために脳や脊髄から指令を伝達する神経細胞です。ALSではこれが障害され、筋力低下や麻痺を引き起こします。
- 2) 免疫細胞：病原体や異常細胞を検知し排除する細胞群です。
- 3) ヘルパーT17細胞（Th17）：炎症に関わるCD4 T細胞⁸⁾の一種で、自己免疫疾患にも関与します。
- 4) エフェクターCD8 T細胞：感染細胞や腫瘍細胞を直接攻撃するCD8 T細胞⁹⁾です。
- 5) 中枢神経系：脳と脊髄から構成される神経系です。
- 6) 末梢血液：手足などの末梢組織から採取される血液です。
- 7) 制御性T細胞（Treg）：免疫系の過剰な反応を抑制し、自己免疫疾患や炎症を防ぐ役割を持つCD4 T細胞の一種です。
- 8) CD4 T細胞：他の免疫細胞を指揮し、免疫応答を調整する白血球の一種です。
- 9) CD8 T細胞：病原体に感染した細胞や腫瘍細胞を攻撃・破壊する免疫細胞です。
- 10) サイトカイン：免疫細胞が情報をやり取りするための物質です。
- 11) シングルセルRNAシーケンス：単一の細胞ごとに遺伝子の発現を解析する技術で、

細胞の多様性や機能を高精度で明らかにします。

12) ナイーブ CD8 T 細胞：未成熟な CD8 T 細胞です。

13) インターロイキン 17 (IL-17)：Th17 が分泌し、自己免疫疾患にも関与します。

14) KLRD1：CD8 T 細胞などの表面に発現するタンパク質です。他のタンパク質と複合体を形成し、免疫細胞の働きを調整します。

15) バイオマーカー：病気の診断や治療効果予測などに用いられる分子や指標で、血液や組織中の特定物質が該当します。

【謝辞】

本研究は、大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 三原佳美、松井尚子、和泉唯信、大学院医歯薬学研究部遺伝情報医学分野 森野豊之、武田薬品工業株式会社 伊藤達生、奥蘭夕海、Dnyaneshwar Warude、宮川秀一、菊川裕介との共同で行われました。本研究は武田薬品工業株式会社からの研究費、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 JPMH23FC1008（研究代表者 戸田達史）の交付を受けました。

【論文情報】

掲載誌：*Journal of Neuroinflammation*

論文名：Th17 and effector CD8 T cells relate to disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: a case control study.

著者名：Tatsuo Itou*, Koji Fujita*[†], Yuumi Okuzono, Dnyaneshwar Warude, Shuuichi Miyakawa, Yoshimi Mihara, Naoko Matsui, Hiroyuki Morino, Yusuke Kikukawa, Yuishin Izumi (*共同筆頭著者、[†]責任著者)

DOI 番号：10.1186/s12974-024-03327-w

お問い合わせ先

大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

担当者 講師 藤田 浩司(ふじた こうじ)

電話番号 088-633-7207

メールアドレス kfujita@tokushima-u.ac.jp