

グルタミン酸神経毒性の抑制による筋萎縮性側索硬化症の新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院連合小児発達学研究科 神経発達・変性疾患共同研究講座

特任教授 長野 清一

プロジェクト概要

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位・下位運動ニューロンの変性・脱落により全身の筋力低下・筋萎縮を生じる生命予後不良の神経変性疾患である。大部分のALS患者ではRNA結合タンパク質であるTDP-43の神経・グリア細胞での局在変化・凝集沈着がみられ、TDP-43によるRNA代謝機能の何らかの異常がALSの病態に関連することが示唆されている。

我々は病変部位の各細胞種でのRNA発現変化がどのようにALSの病態に関与するかを明らかにするため、TDP-43病理を示すALS患者の病変部位（大脳運動野・腰髄）を用いて単一細胞核解析を行った。その結果、大部分のRNA発現変化は腰髄の下位運動ニューロンでみられ、発現上昇しているものが大半であった。その中で最も発現上昇しているmRNAとして代謝型グルタミン酸受容体5型（GRM5）を同定し、タンパク質レベルでも脊髄運動ニューロンで発現上昇していることが明らかとなった（図1、Takeuchi et al. Brain 2026）。

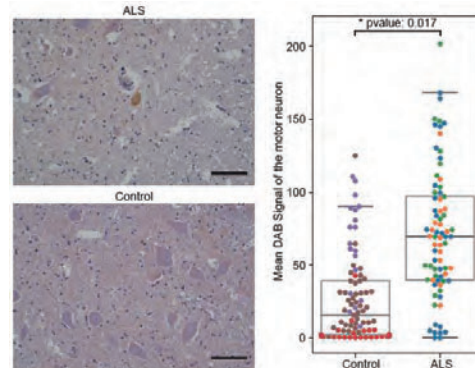


図1. 脊髄運動神経のGRM5染色（茶色）と定量結果

GRM5はグルタミン酸を介した興奮性神経伝達により神経ネットワークの制御やシナプスの可塑性に関わり、脳内のほか、脊髄運動神経で強く発現している。GRM5ノックアウトマウスは生存や神経発達に異常をきたさないが、一部の家族性ALSのモデルである変異型SOD1発現マウスの運動麻痺に対して保護効果を持つことが示されている。以前よりALSの病態としてグルタミン酸による神経興奮毒性が提唱されてきたが、その詳細な分子機構は明らかでなく、TDP-43病理を示すALSに対するGRM5の役割についても不明であった。

その後の我々の検討により、培養神経細胞において、TDP-43の発現抑制によりGRM5の発現が増加すること、TDP-43の発現抑制による神経変性がGRM5の発現抑制により軽減されることを見出した（図2, 3）。このことはGRM5の発現あるいは活性の調節により、ALSの病態の抑制が可能であることを示唆している。そこで今後、核酸医薬等によるGRM5の発現制御、あるいは低分子化合物等によるGRM5の活性制御による新たなALSの治療法の開発を目指す。

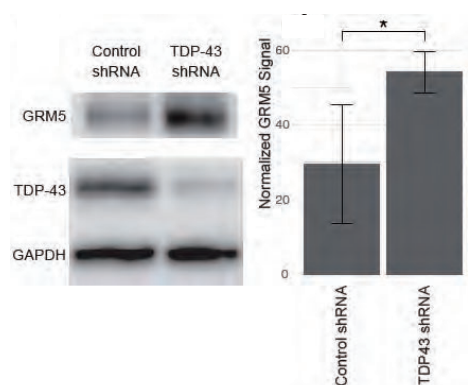


図2. コントロールおよびTDP-43発現低下培養マウス神経細胞でのGRM5、TDP-43ウェスタンブロットとGRM5定量結果

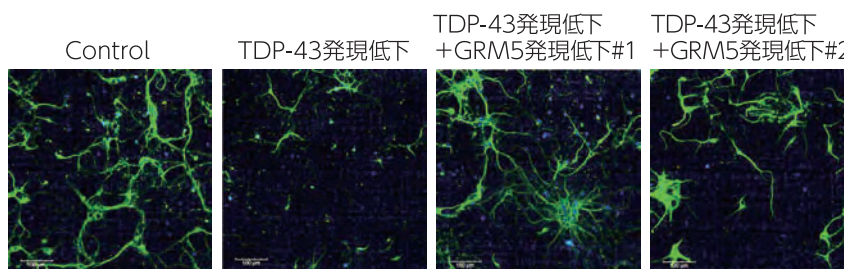


図3. TDP-43発現低下培養マウス神経細胞の神経変性のGRM5発現抑制による保護効果

対象疾患：筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症

特許情報：基本コンセプトにつき出願済（特願2025-084345、PCT/JP2026/018886）

技術の特徴：標的遺伝子が明確であり、安全かつ効率的に作用するモダリティの選択で高い治療効果が期待できる。

市場性、開発における課題：上市薬の効果は限定的で、新規薬剤の開発により高いシェアでの使用が見込まれる。

希望する企業連携の内容：基礎研究段階からの共同研究、あるいはPOC取得後のライセンスアウト。

Development of a Novel Treatment for Amyotrophic Lateral Sclerosis Through the Inhibition of Glutamate Neurotoxicity

Principal Investigator

Department of Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disease Research, United Graduate School of Child Development, The University of Osaka

Professor Seiichi NAGANO

Project Outline

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease with a poor prognosis that causes generalized muscle weakness and atrophy due to the degeneration of motor neurons. In the majority of ALS patients, changes in the localization and aggregation of TDP-43, an RNA-binding protein, are observed in neurons and glial cells, suggesting that some abnormality in RNA metabolism mediated by TDP-43 is associated with the disease.

To elucidate how changes in RNA expression in various cell types contribute to the pathogenesis of ALS, we performed single-cell nuclear analysis using tissue samples from the affected regions (motor cortex and lumbar spinal cord) of ALS patients exhibiting TDP-43 pathology. The results showed that the majority of changes in RNA expression were observed in lower motor neurons of the lumbar spinal cord, and most of these were upregulated. Among these, we identified the metabolic glutamate receptor 5 (GRM5) as the most upregulated mRNA, and its protein expression was also elevated in spinal motor neurons (Fig. 1, Takeuchi et al. Brain 2026).

GRM5 is involved in the regulation of neural networks and synaptic plasticity through glutamate-mediated excitatory neurotransmission, and is strongly expressed in spinal motor neurons as well as in the brain. Although GRM5 knockout mice do not exhibit abnormalities in survival or neurodevelopment, they have been shown to have a protective effect against motor paralysis in mice expressing mutant SOD1, a model for certain forms of familial ALS. Although glutamate-induced excitotoxicity has long been proposed as a pathological mechanism of ALS, the detailed molecular mechanisms remain unclear, and the role of GRM5 in ALS with TDP-43 pathology was also unknown.

We also found that in cultured neurons, GRM5 expression increases when TDP-43 expression is suppressed, and that neurodegeneration caused by TDP-43 suppression is alleviated by suppressing GRM5 expression (Figs. 2 and 3). This suggests that the pathogenesis of ALS can be suppressed by regulating GRM5 expression or activity. Therefore,

our future goal is to develop novel treatments for ALS by regulating GRM5 expression using nucleic acid therapeutics or by regulating GRM5 activity using small-molecule compounds.

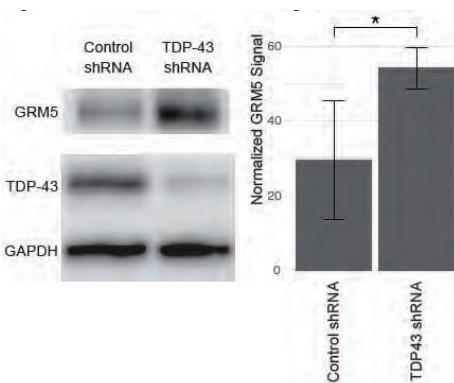


Figure 2. Western blot results for GRM5 and TDP-43, and GRM5 quantification results in control and TDP-43-downregulated cultured mouse neurons

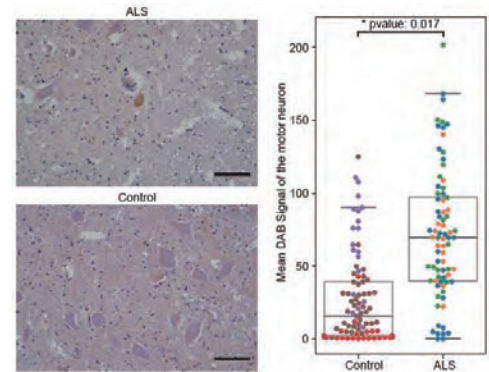


Figure 1. GRM5 staining (brown) of spinal motor neurons and quantification results

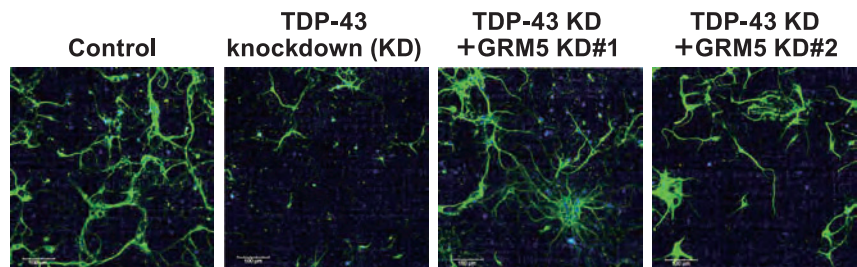


Figure 3. Protective effect against neurodegeneration in cultured mouse neurons with reduced TDP-43 expression through suppression of GRM5 expression

Target Diseases: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Frontotemporal Dementia

Patent Information: Application filed for the basic concept (Japanese Patent Application No. 2025-084345, PCT/JP2026/018886)

Technical Features: The target gene is clearly defined, and high therapeutic efficacy is expected through the selection of a modality.

Market Potential and Development Challenges: The efficacy of currently available drugs is limited, and the development of a new drug is expected to secure a high market share.

Desired Form of Corporate Collaboration: Joint research starting from the basic research stage, or a license-out following proof-of-concept (POC).