

令和 7 年 6 月 17 日

筋萎縮性側索硬化症（ALS）を引き起こす新たなメカニズムを解明 ～タンパク質を“片づける”遺伝子の機能が失われると運動神経細胞が ダメージを受けることを発見～

◆発表のポイント

- ・タンパク質の品質を維持管理している遺伝子 *DNAJC7*^{※1} が機能喪失すると家族性 ALS が引き起こされることを明らかにしました。
- ・*DNAJC7* とその関連するヒートショックタンパク質^{※2} 群が ALS の治療標的となる可能性があり、新たな治療法の開発が期待されます。

ALS は脳脊髄にある運動神経細胞が減少し続けて運動麻痺が進行する神経難病であり、なぜ発病するのか、その原因も未だ不明な点が多いのが現状です。岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）脳神経内科学の山下徹准教授、石浦浩之教授、岡山大学医学部の横田修客員研究員、学術研究院医歯薬学域（医）精神神経病態学の高木学教授、岡山理科大学生命科学部医療技術学科の逢坂大樹准教授（研究当時 岡山大学薬理学助教）、岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）薬理学の細野祥之教授、南岡山医療センター 原口俊医長、慈圭病院 安田華枝医長、東京都医学総合研究所 長谷川成人参事研究員の共同研究グループは、家族性 ALS の日本人家系の解析の結果、ヒートショックタンパク質である *DNAJC7* の両アレル性病的バリエーション^{※3} が家族性 ALS を引き起こすことを明らかにしました。

細胞モデルやゼブラフィッシュ ALS モデルの解析から、*DNAJC7* が機能しない状況下では ALS 病態の指標である TDP-43 の異常凝集が増加することも明らかになりました。一方、*DNAJC7* を強く発現させるとその異常凝集が改善したことから、治療にもつながる新知見が得られました。これらの研究成果は 2025 年 7 月 1 日午前 0 時（日本時間）、国際科学誌『*Acta Neuropathologica*』の Original Article として掲載されます。

◆研究者からのひとこと

家族性 ALS の原因が *DNAJC7* であることが分かった時の驚きは今でも忘れられません。今回の研究結果は治療にもつながる可能性があります。*DNAJC7* を含めたヒートショックタンパク質群の制御を目指した研究をさらに進めたいと思います。共同研究も大歓迎です。



山下徹 准教授

タンパク質の品質を維持や管理する *DNAJC7* 遺伝子の機能喪失により家族性 ALS を引き起こすという今回の研究から得られた知見は、新たな治療法の確立に向けた研究の第一歩になると考えています。



石浦浩之教授

PRESS RELEASE

■発表内容

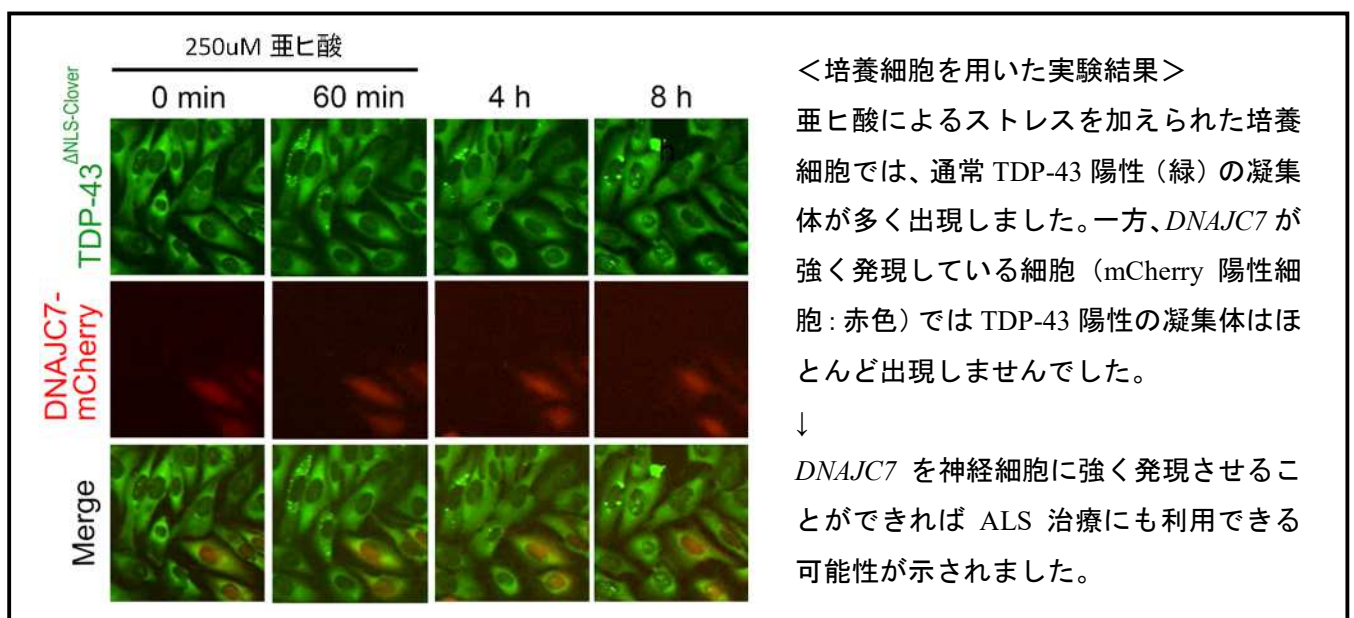
<現状>

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は進行性の運動ニューロン疾患で、TDP-43 というタンパク質が細胞質に異常に蓄積することが多くの症例で確認されています。近年、TDP-43 を含むタンパク質の品質を維持管理しているヒートショックタンパク質と ALS の関係が注目されてきていましたが、どれだけ関与するかなど詳細は明らかではありませんでした。

<研究成果の内容>

今回、我々は日本人 ALS 家系（3 名の発症例）において、*DNAJC7* のフレームシフト型両アレル性の病的バリエーション（c.518dupC）を同定しました。この家系では、剖検脳組織で、TDP-43 蓄積・神経脱落・グリア増殖が顕著であり、一般の孤発性 ALS と区別のつかない病理像を示していました。加えて、剖検脳の RNA シークエンスと免疫染色により、*DNAJC7* の RNA とタンパク質の発現の有意な減少を確認しました。

また、細胞モデルでは、*DNAJC7* をノックダウンすると TDP-43 の凝集体分解が抑制されることを確認しました。一方、*DNAJC7* を過剰に発現した細胞では TDP-43 の凝集分解が促進されました。ゼブラフィッシュ ALS モデルでは、*dnajc7* をノックダウンすると TDP-43 凝集が増加し、運動発達障害・死亡率増加が確認されました。



<社会的な意義>

これまで *DNAJC7* は「ALS のリスク遺伝子」とされてきましたが、本研究は *DNAJC7* の両アレル性の病的バリエーションが家族性 ALS を引き起こすことを示した世界初の報告です。また本研究結果から、*DNAJC7* とその関連するヒートショックタンパク質群（HSP40/HSP70※4）が TDP-43 の凝集を抑制する可能性が示唆され、ALS 治療標的となる可能性が示唆されました。今後、新たな治療法開発が期待されます。



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名 : Biallelic variants in *DNAJC7* cause familial amyotrophic lateral sclerosis with the TDP-43 pathology

掲載紙 : *Acta Neuropathologica*

著者 : Toru Yamashita, Osamu Yokota, Daiki Ousaka, Hongming Sun, Takashi Haraguchi, Ricardo Satoshi Ota-Elliott, Chika Matsuoka, Tomohito Kawano, Hanae Nakashima-Yasuda, Yusuke Fukui, Yumiko Nakano, Ryuta Morihara, Masato Hasegawa, Yasuyuki Hosono, Seishi Terada, Manabu Takaki and Hiroyuki Ishiura.

■研究資金

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究（B）JP23K27514、基盤研究（C）JP23K08543、JP23K10450）ならびに日本医療研究開発機構（AMED、難治性疾患実用化研究事業「神経難病の早期特定を実現する革新的ゲノム解析研究」、脳とこころの研究推進プログラム・脳神経科学統合プログラム「日本ブレインバンクネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発」）、両備櫻園記念財団などの支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

- 1) **DNAJC7** DNAJC7 は、細胞の中で「タンパク質の片づけ」を手助けするタンパク質の一種で、ヒートショックタンパク質というグループの「HSP40 ファミリー」に属します。
- 2) **ヒートショックタンパク質** 細胞の中で傷んだタンパク質を修復したり、異常なタンパク質がたまらないようにしたりする「修理屋さん」のような働きをするタンパク質のグループです。もともとは熱などのストレスによって作られることが発見されたため「ヒートショックプロテイン（HSP）」という名前がついていますが、実際には病気や老化など、さまざまな細胞ストレスに応答して働きます。
- 3) **両アレル性病的バリエーション** 私たちの体のすべての遺伝子は、父親と母親から 1 つずつ受け継いだ「2 つのセット（アレル）」で構成されています。通常は、どちらか一方に病的バリエーションがあっても、もう一方が正常であれば問題が起こらないことも多いです。しかし、両方のアレルに異常がある（＝「両アレル性病的バリエーション」や「ホモ接合性病的バリエーション」とも呼ばれます）場合は、遺伝子の働きが完全に失われてしまいます。今回の研究からは、*DNAJC7* の機能が完全に失われることが家族性 ALS の原因であると考えています。
- 4) **HSP40/HSP70** HSP70 はタンパク質を正しく折りたたんだり、異常なタンパク質を分解したりする主役の修理屋です。一方、HSP40 はその HSP70 を助けて、働きをうまくコントロールするサポート役です。



<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）脳神経内科学
准教授 山下徹

（電話番号） 086-235-7365

（FAX） 086-235-7368

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）脳神経内科学
教授 石浦浩之

（電話番号） 086-235-7365

（FAX） 086-235-7368



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。