

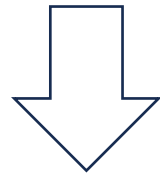
TDP-43関連ALSへの新規アプローチ

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の主要な病態であるTDP-43異常に着目し、本研究ではグルタミン酸受容体mGluR5を標的とする新たな治療戦略を検討した。snRNA-seq解析により、ALS患者の後根神経節（DRG）においてmGlu5の顕著な高発現を確認。さらにTDP-43モデル（神経突起伸展障害モデル）において、mGluR5阻害による神経保護効果が認められた。これらの結果は、mGluR5がTDP-43関連病態に関与していることを示唆し、ALSに対する疾患修飾型治療標的としての可能性を示している。

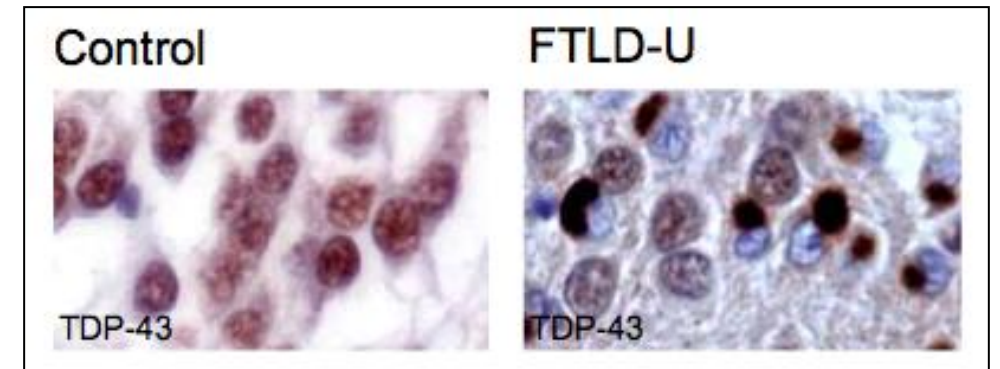
筋萎縮性側索硬化症新規治療標的としてのmGluR5

- ALSの多く（97%）で、神経・グリア細胞でRNA結合タンパク質TDP-43が核から細胞質へ局在変化・異常凝集して沈着
- 一部のALS例ではTDP-43遺伝子の変異もみられる
- TDP-43病理を示すALS患者病変部位において、mGluR5遺伝子の高発現を確認
- TDP-43モデル*細胞を用いた薬理で、mGluR5の神経保護作用を確認。

*In vitro神経障害モデル（ALSモデルとして使用）

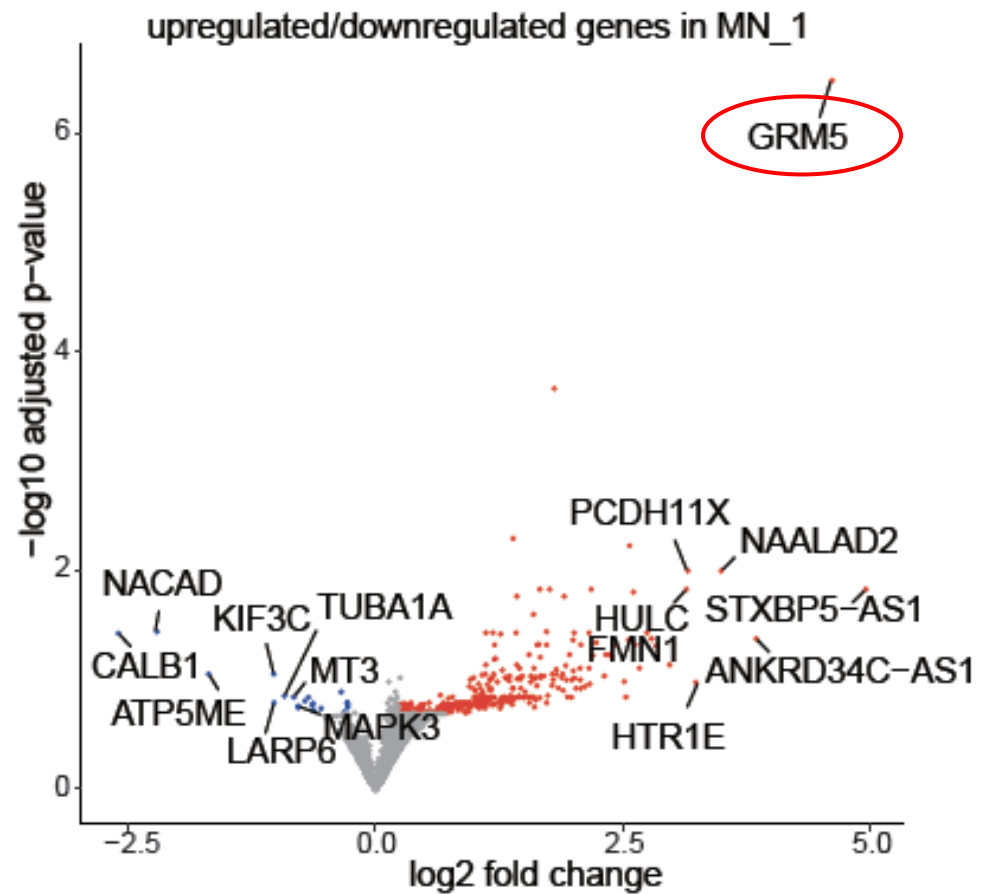


新規疾患修飾型治療標的
としてのmGluR5を提案
(特許出願済)

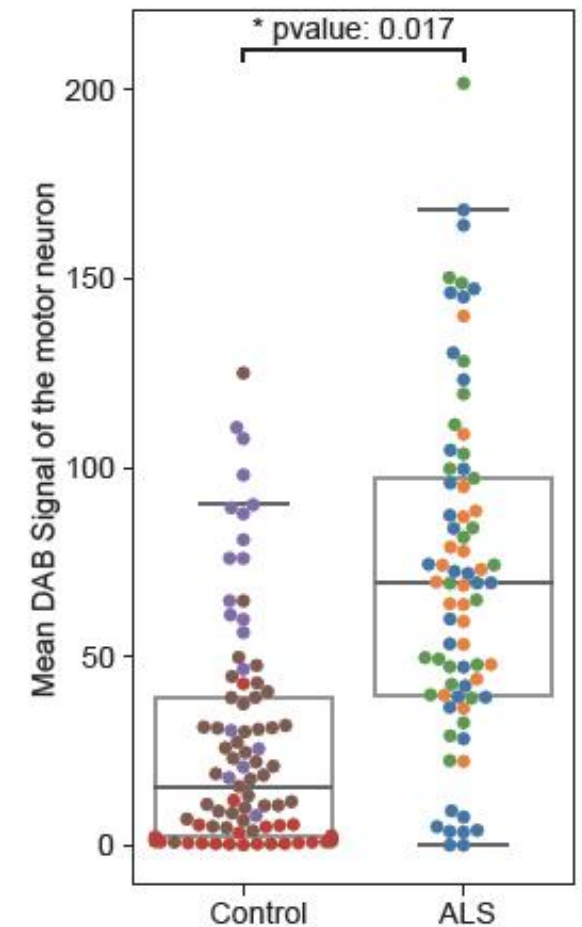
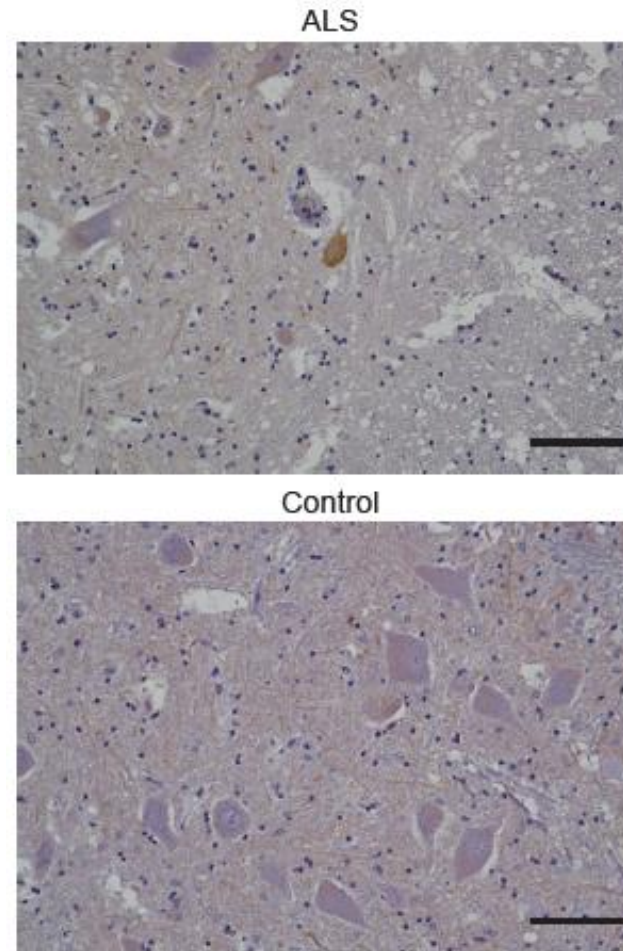


(Arai et al. BBRC, Neumann et al. Science 2006)

ALS患者脊髄運動神経でグルタミン酸受容体GRM5の発現が増加している

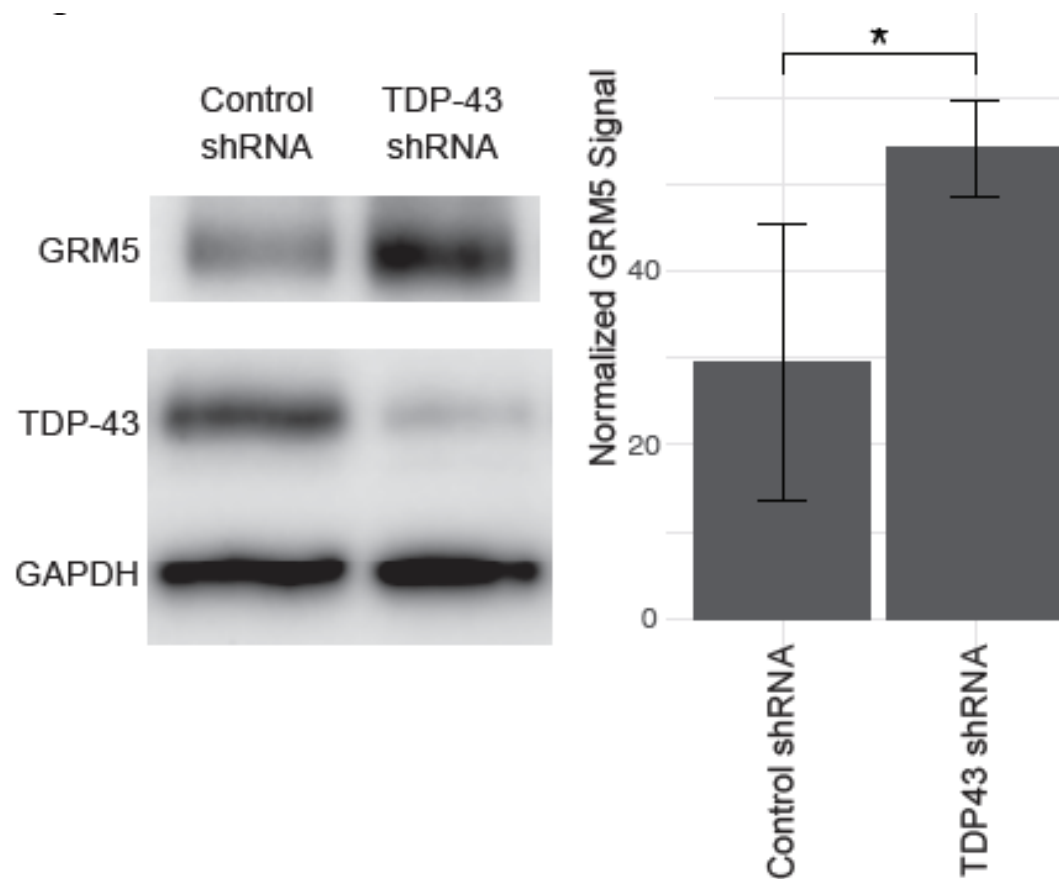


脊髄運動ニューロンsnRNA-seqデータの
Volcano plot, ALS vs Control

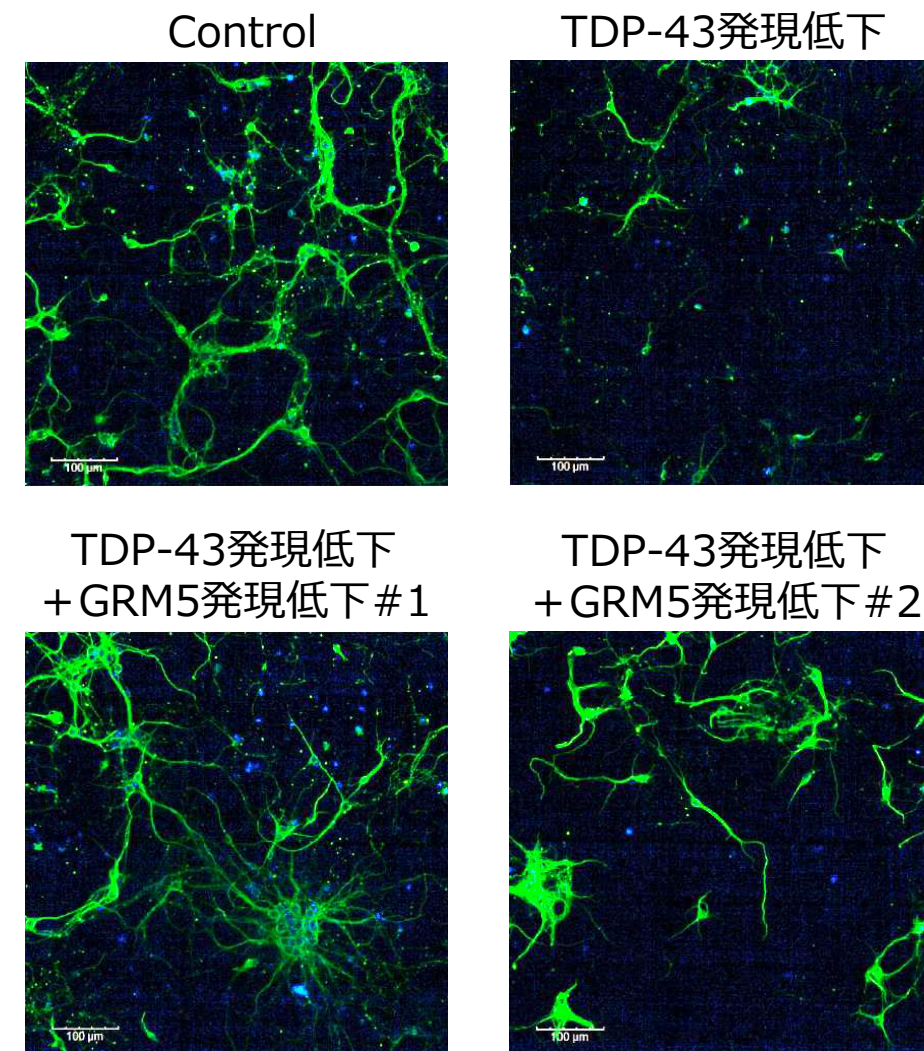


脊髄運動神経のGRM5染色（DAB、茶色）と定量結果
(Takeuchi et al. under revision)

TDP-43神経障害モデルを用いたmGluR5の薬効



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TDP-43、GRM5ウェスタンブロットとGRM5定量結果
(Takeuchi et al. under revision、特許出願済)



TDP-43発現低下培養マウス神経細胞の突起伸長障害のGRM5発現抑制による保護効果