様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　６ 月 ２３ 日現在

機関番号：１５１０１
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2024
課題番号：２０Ｋ１６１７２

研究課題名（和文）筋萎縮性側索硬化症に対するチオレドキシンの抗酸化機構の解明と新規治療薬の開発応用

研究課題名（英文）Elucidation of the Antioxidant Mechanism of Thioredoxin in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Application in Developing Novel Therapeutic Agents

研究代表者
北尾　慎一郎（Kitao, Shinichiro）

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：６０７２４８０４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：Thioredoxin (TRX)は、生体にとって有害な活性酸素種の除去を促進する多機能タンパク質である。TRXの過剰発現は、amyotrophic lateral sclerosis (ALS) における脊髄神経細胞死を抑制し、重度の運動機能障害を改善する可能性がある。本研究では、TRX過剰発現ALSモデルマウス (TRX-ALS)を作製し、その運動機能を評価した。さらに、脊髄神経細胞を形態学的および機能学的に解析した。その結果、TRX-ALSマウスは従来のALSモデルマウスと比較して運動機能が有意に改善し、脊髄神経細胞内のミトコンドリア機能は有意な改善を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、チオレドキシン（TRX）の過剰発現がALSモデルにおいて脊髄神経細胞のミトコンドリア機能を改善し、運動機能を有意に改善することが示された。これは、TRXの抗酸化作用がALSの病態進行を抑制しうることを示唆しており、ALSに対する新規治療戦略の分子基盤として重要な学術的意義を持つとともに、将来的な治療薬開発への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Thioredoxin (TRX) is a multifunctional protein that facilitates the elimination of reactive oxygen species (ROS), which are detrimental to cellular homeostasis. Overexpression of TRX may inhibit neuronal cell death in the spinal cord and ameliorate severe motor impairment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In this study, we generated TRX-overexpressing ALS model mice (TRX-ALS) and evaluated their motor performance. Furthermore, spinal cord neurons were analyzed both morphologically and functionally. TRX-ALS mice exhibited significantly improved motor function compared to conventional ALS model mice, along with a significant enhancement of mitochondrial function within spinal cord neurons.

研究分野：人体病理学関連 / 放射線科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症　チオレドキシン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

致死性神経難病である amyotrophic lateral sclerosis（ALS）の脊髄運動神経細胞死を来す病因には、活性酸素種による酸化ストレスがあるが、ALS ではその活性酸素種を除去する生体防御機構が正常に機能していない。活性酸素の除去を促進する多機能蛋白質である Thioredoxin (TRX)は、その生体防御機構を強化し、ALS の脊髄運動神経細胞死の抑制と過酷な運動機能障害の改善を実現することが期待されるが、実験病理学的に実証した研究はない。

２．研究の目的

本研究の目的は、TRX を過剰発現させた ALS モデルマウス（TRX-ALS)を作製・飼育し、その運動機能や脊髄神経細胞を形態学的および機能学的に評価、解析することにより、TRX の過剰発現が ALS の脊髄運動神経細胞死の抑制と過酷な運動機能障害の改善を実現することを実験病理学的に実証することである。

３．研究の方法

ALS モデルマウス(SOD1-G93A)と、hTRX-2 トランスジェニックマウス（TRX）を用意し、繁殖、交配により、TRX を過剰発現させたダブルトランスジェニックマウス（TRX-ALS）を作製する。TRX-ALS を遺伝子型の異なる ALS、TRX、WILD type の他のマウスとともに飼育し、それぞれの運動機能を計測（Wire hanging assessment）し、比較検討する。また、マウスのホルマリン固定を行い、他施設の小動物用 MRI にて postmortem MRI を施行し、形態を保存する。さらに、これらのマウスの脊髄神経細胞を培養し、その生体機能を比較するために蛍光顕微鏡解析を行う。

４．研究成果

TRX-ALS、ALS、TRX、WILD type と、4 種類の異なる遺伝子型のマウスは産仔としてそれぞれ 16 匹以上得られた。Wire hanging assessment の結果におけるノンパラメトリック検定では、TRX-ALS マウスは ALS マウスに比して、有意に良好な成績を示した（$p<0.04$）。また、マウスのホルマリン固定を行い、他施設の小動物用 MRI にて postmortem MRI を施行し、形態を保存した。これらのマウスの脊髄神経細胞培養は、異なる 4 つの遺伝子型全てにおいて成功した。蛍光顕微鏡解析の結果におけるノンパラメトリック検定では、TRX-ALS マウスの脊髄神経細胞のミトコンドリア機能は ALS マウスのものに比して、有意に高かった（$p<0.02$）。本研究の成果は、有効な治療法が確立されていないヒト ALS に対する新規治療戦略の分子基盤として重要な学術的意義を持つとともに、将来的な治療薬開発への応用が期待される。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関