



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2026 年 10 月 13 日

報道機関 各位

ALS 病因となる異常タンパク質の新たな除去経路を発見 ～TBK1 を起点とする「細胞の防御機構」が治療標的となる可能性～

【本研究のポイント】

- ・ALS の運動神経細胞で異常蓄積する病因タンパク質 TDP-43^{注1)}を分解除去する新たな経路として、TBK1^{注2)}-IFN β -免疫プロテアソーム^{注3)}経路を同定した。
- ・ALS 患者由来 TBK1 変異体は IFN β を正常に誘導できず、また、ALS 患者の運動神経細胞では IFN β 受容体の発現低下が認められた。
- ・TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路の不全が ALS における TDP-43 異常凝集メカニズムの一端である可能性が示唆された。

【研究概要】

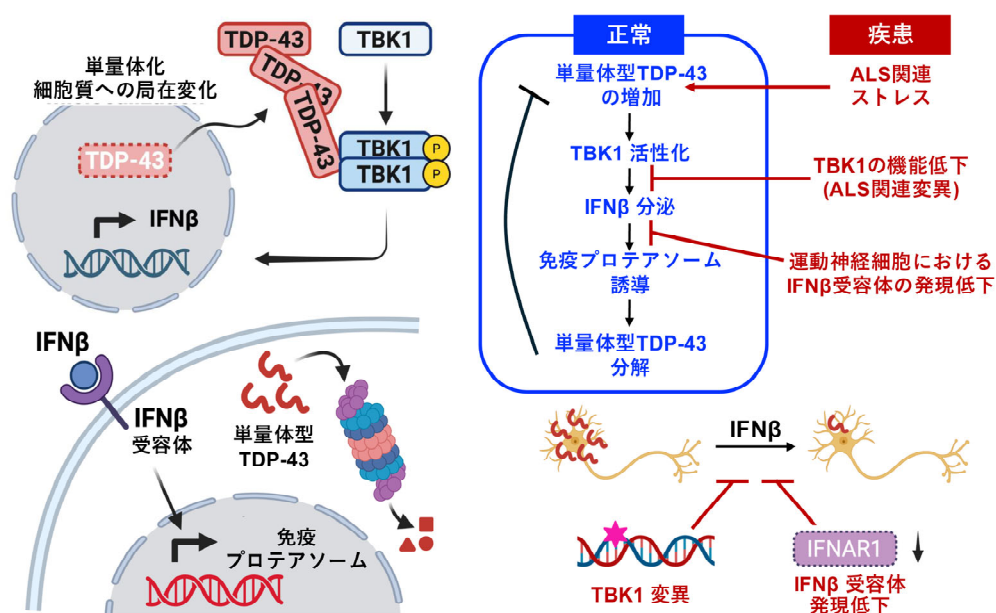
名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野の酒井 昭平 特任助教、山中 宏二教授らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の井口 洋平講師、勝野 雅央 教授、英国キングスカレッジロンドンのジェミン・スリードラン シニアリサーチフェローらとの国際共同研究で、ALS の運動神経細胞で異常蓄積する病因タンパク質 TDP-43 を分解除去する新規経路として、TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路が存在することを明らかにしました。

ALS は運動神経細胞が選択的に変性(細胞死)する根本的治療法が確立されていない神経難病です。運動神経細胞における TDP-43 タンパク質の異常蓄積が発症要因の一つと考えられていますが、ALS において TDP-43 が正常に分解除去されず細胞内に蓄積するメカニズムの詳細は明らかになっていません。

本研究では、まず ALS 原因遺伝子産物の一つである TBK1 タンパク質が異常凝集性 TDP-43 と細胞内で物理的に相互作用することで活性化することを見出しました。次に活性化した TBK1 はサイトカイン IFN β を介して免疫プロテアソームと呼ばれる特殊なプロテアソーム複合体を誘導し、凝集性の高い単量体型 TDP-43 を分解除去する分子機構が存在することを明らかにしました。ALS 患者由来 TBK1 変異体では十分に IFN β ができず、また、ALS 患者の運動神経細胞では IFN β 受容体の発現が低下していたことから、TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路の不全が ALS における TDP-43 異常凝集メカニズムの一端である可能性が示唆されました。

本研究成果は、2026 年 10 月 5 日付で欧州分子生物学機構(EMBO)が刊行する国際科学誌『EMBO Reports』に掲載されました。

【研究背景と内容】



本研究の概要図

ALS(筋萎縮性側索硬化症)は、筋肉の動きを制御する運動神経細胞が選択的に変性・脱落する、根本的な治療法が確立されていない神経難病です。重度の運動機能障害を呈し、発症後の生存期間も一般に3～5年程度とされることから、一日も早い病態解明と治療法の開発が求められています。ALS患者さんの大多数では、通常は核内に存在するTDP-43タンパク質が細胞質に異常に蓄積し、凝集や過剰なリン酸化を呈する「TDP-43病理」が認められます。TDP-43病理はALSにおける神経変性の中心的な病態と考えられていますが、異常なTDP-43が生じる仕組みや、それを運動神経細胞が除去する仕組みは十分に明らかになっていません。

一方、TBK1タンパク質をコードする遺伝子の機能喪失型変異は、TDP-43病理を伴う遺伝性ALSの原因となることが知られています。TBK1は、細胞内の不要なタンパク質を分解する「オートファジー」に関与することから、これまでTBK1の機能低下は、主にオートファジーの障害を介してALSの病態に関与すると考えられてきました。しかし、TBK1は多機能な分子であり、オートファジー以外の仕組みによってTDP-43病理を制御している可能性については、十分に明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、神経系培養細胞、ヒトiPS細胞由来運動神経細胞、ALSモデルマウス、およびALS患者の脊髄組織などを用いて、TBK1がTDP-43病理を制御する分子機構を解析しました。

まず、本研究グループの先行研究で明らかにした、細胞質に異所局在して凝集しやすい単量体型TDP-43(Oiwa et al., Sci Adv, 2023)が細胞内で増加すると、TDP-43との相互作用を伴ってTBK1が活性化(リン酸化)されることを見いだしました(図1、上段)。さらに、活性化したTBK1は「インターフェロンβ(IFNβ)^{注4)}」の産生を促進する一方、ALS患者で同定されたTBK1変異体では、このIFNβ産生を促進する機能が失われていました(図1、下段左)。次に、IFNβによるTDP-43への影響を解析し、IFNβは

運動神経細胞において「免疫プロテアソーム」と呼ばれるタンパク質分解装置を誘導し(図1、下段中央)、凝集しやすい単量体型 TDP-43 の分解を促進することが明らかになりました(図1、下段右)。これらの結果から、TBK1 には、従来知られていたオートファジーに加えて、「TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム」経路を介して異常な TDP-43 を除去する新たな仕組みが存在することが分かりました。

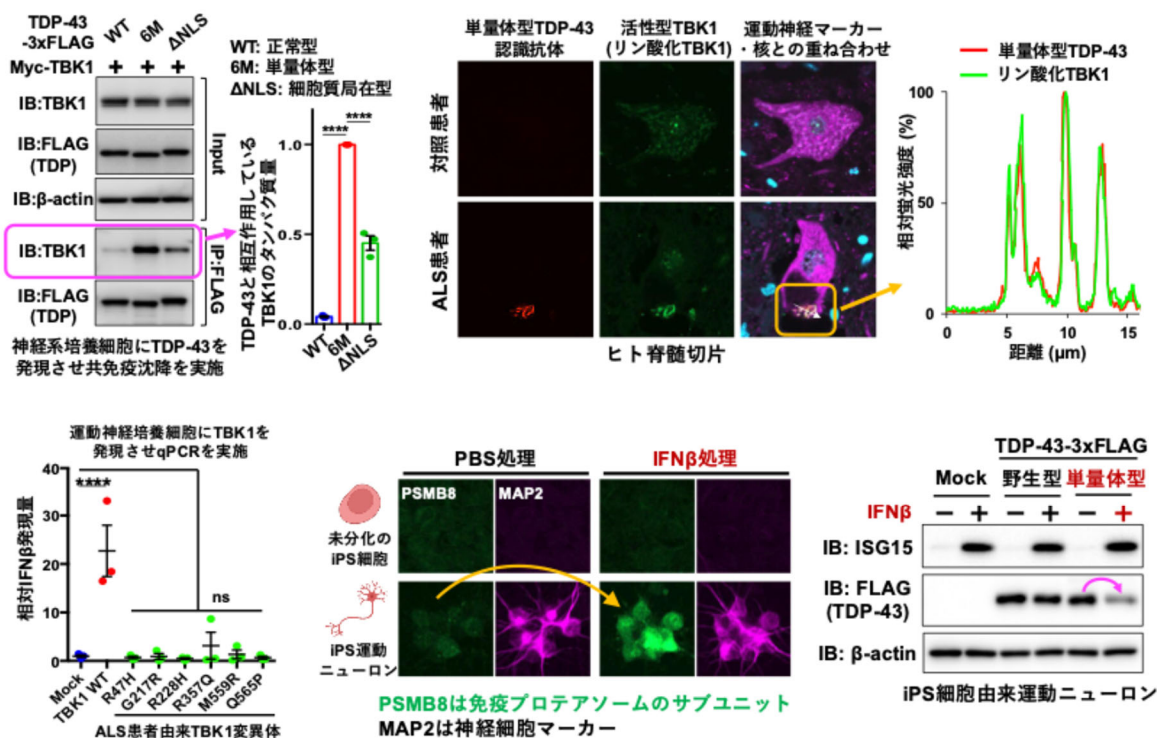


図1. TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路は異常 TDP-43 を分解除去する

さらに ALS 患者の脊髄を解析したところ、TDP-43 病変を呈する運動神経細胞では、IFN β を受け取る受容体 IFNAR1 が減少していました(図2、上段左)。また、発症期の ALS モデルマウスの脊髄から、レーザーを用いて運動神経細胞を切り出し、遺伝子発現解析をしたところ、通常のプロテアソーム分子の発現は低下する一方、免疫プロテアソーム分子の発現は上昇していました(図2、上段右)。さらに、ALS モデルマウスの Tbk1 遺伝子をヘテロ(半分)欠損させると、免疫プロテアソームの誘導が抑制され、分解されずに蓄積したタンパク質の指標となるポリユビキチン化タンパク質が増加しました(図2、下段)。これらの結果から、個体レベルでも TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路が異常タンパク質の除去に重要な役割を担う可能性が示されました。

以上の結果から、本研究では、ALS 病因タンパク質 TDP-43 を分解除去する新規経路として、TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路を同定し、本経路が新規治療標的となる可能性が示唆されました。

本研究は、脳神経科学統合プログラム(領域3)(研究課題名:ALS 多階層病態メカニズムの解明と治療法開発)(日本医療研究開発機構(AMED))、科学研究費補助金(日本学術振興会(JSPS))、公益信託宮田幸比古記念 ALS 研究助成基金、池田理化グラントの助成を受けて実施されました。

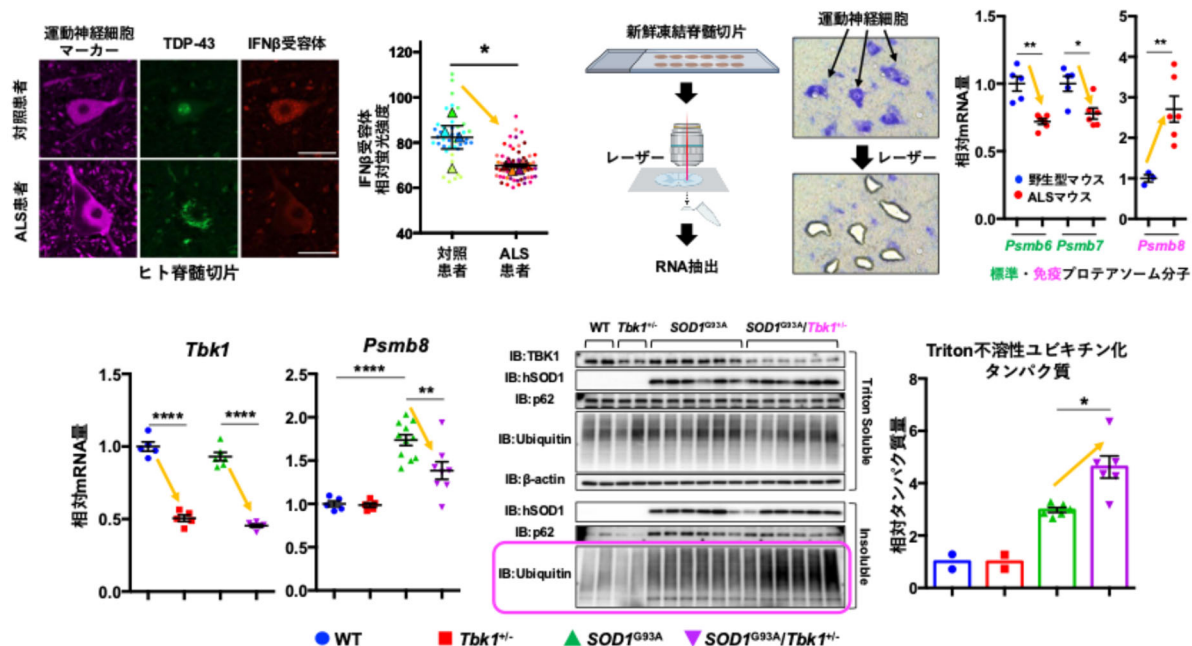


図 2. 個体レベルにおける TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路のタンパク質代謝への関与

【成果の意義】

本研究成果は、ALS における TDP-43 病理の形成機構の理解を深めるとともに、TBK1-IFN β -免疫プロテアソーム経路を基盤とした新たな治療戦略の可能性につながる事が期待されます。

【用語説明】

注 1) TDP-43:

細胞の核内に存在し、運動神経細胞を含む神経の機能や生存に重要な、さまざまな RNA を調節するタンパク質。ALS 患者では、TDP-43 が核から失われて細胞質に異常に蓄積・凝集するため(TDP-43 病理と呼ばれる)、TDP-43 が正常に機能できなくなり運動神経細胞死を引き起こす。

注 2) TBK1:

タンパク質をリン酸化する酵素の一種で、自然免疫やオートファジーなど、さまざまな細胞機能を調節する。TBK1 をコードする遺伝子の機能喪失型変異は、遺伝性 ALS や前頭側頭型認知症(FTD)の原因となる。

注 3) 免疫プロテアソーム:

細胞内の不要なタンパク質を分解する「プロテアソーム」の一種。通常はウイルスなどの病原体の感染に応答して誘導され、病原体由来のタンパク質を免疫細胞に提示する(抗原提示)ためのペプチド産生に関与する。

注 4) インターフェロン β (IFN β):

細胞から分泌され、周囲の細胞に情報を伝える「サイトカイン」と呼ばれるタンパク質の一種。通常はウイルス感染などに対する自然免疫において重要な役割を担う分子であるが、ALS を含む様々な神経変性疾患の病態にも関与することが報告されている。

【論文情報】

雑誌名:EMBO Reports

論文タイトル:TBK1 eliminates aggregation-prone monomeric TDP-43 through an IFN β -immunoproteasome pathway in ALS models.

著者:Shohei Sakai^{1,2}, Kotaro Oiwa^{1,3}, Yohei Iguchi⁴, Izzet Mehmet Akcay⁵, Seiji Watanabe^{1,6}, Okiru Komine^{1,2}, Noriko Nagata¹, Mai Horiuchi^{1,2}, Jemeen Sreedharan⁵, Masahisa Katsuno^{4,7,8}, Koji Yamanaka^{1,2,7,8,9*}

1. Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan.

2. Department of Neuroscience and Pathobiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan.

3. Laboratory of Genetics, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA 92037, USA

4. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan.

5. Department of Basic and Clinical Neuroscience, The Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience (IoPPN), King's College London, London, SE5 9RT, UK

6. Department of Life Science, Faculty of Medicine, Shimane University, Izumo, Shimane 693-8501, Japan.

7. Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan.

8. Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

9. Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

*Corresponding author.

DOI:[10.1038/s44319-026-00953-8](https://doi.org/10.1038/s44319-026-00953-8)



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。
東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

