名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY
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 11 月 10 日

報道機関 各位

ALS 原因遺伝子 TBK1 の役割は細胞によって異なる
～完全欠損でグリア細胞の活性化を抑え、罹病期間が延長する～

【本研究のポイント】

・ALS モデルマウスにおける TBK1(TANK 結合キナーゼ 1)[注 1)]の完全欠損は、発症は早まる一方で、ミクログリア[注 2)]の活性化が抑えられ、罹病期間が延長することを明らかにした。
・単離したミクログリアの遺伝子発現解析により、細胞障害や免疫反応の活性化に関連する遺伝子の発現低下が認められた。
・TBK1 はグリア細胞[注 3)]では病態の進行を促進する方向に働きうることを示し、ALS の治療戦略を考えるうえで、TBK1 の機能を細胞種ごとに捉える必要性が示唆された。

【研究概要】

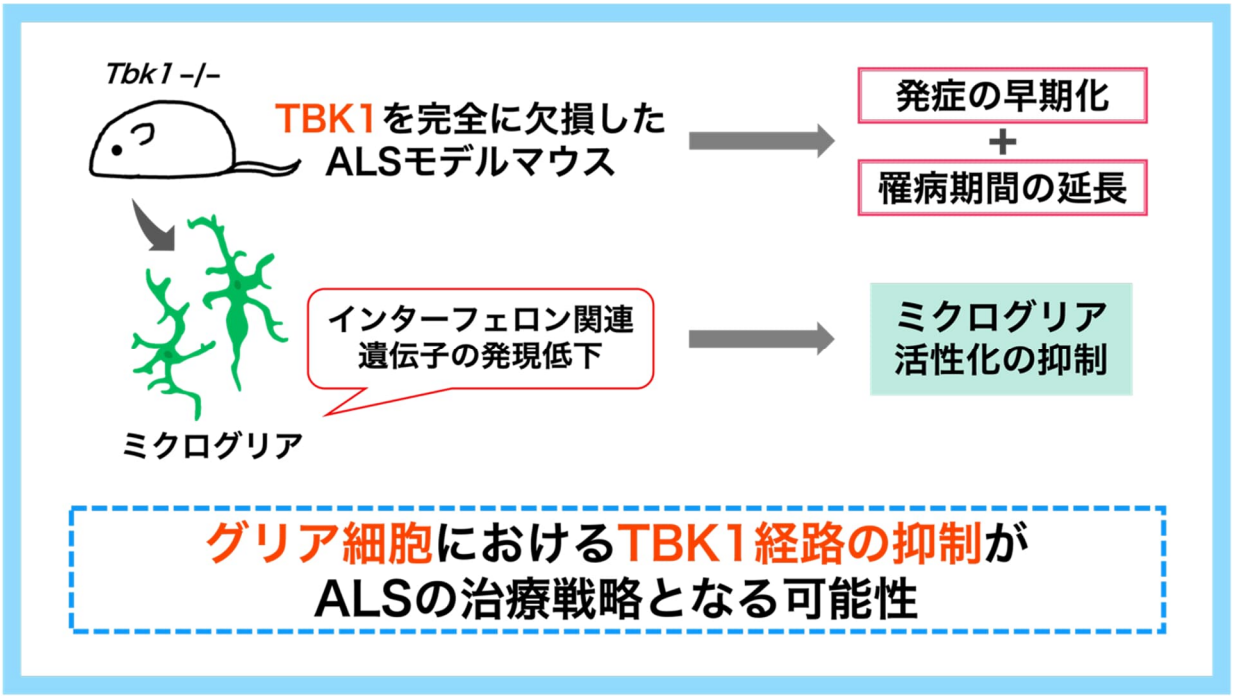
名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野の堀内 麻衣 特任助教(現シンガポール国立大学)、山中 宏二 教授の研究グループは、同研究所 発生・遺伝分野 荻 朋男 教授、山口大学大学院医学系研究科の小西 博之教授らとの共同研究で、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子産物である TBK1(TANK 結合キナーゼ 1)を完全に欠損した ALS モデルマウスにおいて、グリア細胞の一種であるミクログリアの活性化が抑制され、罹病期間が延長することを初めて明らかにしました。

ALS は、運動神経細胞が徐々に失われ、全身の筋肉を動かすことが難しくなる進行性の神経難病です。TBK1 の機能低下は ALS の発症に関与することが知られており、これまでの研究では ALS モデルマウスにおける TBK1 の部分欠損の影響が解析されてきました。しかし、TBK1 を完全に欠損した ALS モデルマウスについては、これまでに報告がありませんでした。

研究グループは、SOD1遺伝子変異[注 4)]を持つ ALS モデルマウスを用いて TBK1 を完全に欠損したマウスを作製しました。このマウスでは発症時期が早まった一方で、罹病期間が延長しました。腰髄ではミクログリアの活性化が抑制され、単離したミクログリアの遺伝子発現解析では免疫応答に関与する遺伝子の発現が低下していました。本研究は、TBK1 が ALS の病態において、病期や細胞の種類によって異なる役割を果たしている可能性を示すものです。TBK1 による細胞の防御機構が治療標的となりうることを報告した先行研究と合わせ、ALS の治療戦略を考えるうえで、TBK1 の機能を細胞種ごとに捉える必要性を示唆しています。

本研究成果は、2026 年 10 月 27 日付で国際医学誌『Acta Neuropathologica Communications』に掲載されました。

【研究背景と内容】



本研究の概要図

ALS は、運動神経細胞に細胞死が起こる進行性の神経変性疾患です。生存中央値は約 2−4 年であり、根治的な治療法が存在しないことから、詳細な病態の解明と、それに基づいた新たな治療法の開発が強く望まれています。ALS 症例の約 10%は遺伝性であり、*TBK1* は遺伝性 ALS の原因遺伝子として同定されています。*TBK1* 変異を持つ ALS 患者では TBK1 のタンパク質量や機能の低下が知られており、TBK1 の機能不全が ALS の発症に繋がると考えられています。本研究グループは、運動神経細胞内の TBK1 がインターフェロン β を介して、不要なタンパク質の分解に関わる免疫プロテアソームの産生を促し、TBK1 が運動神経細胞保護に作用することを明らかにしました（Sakai et al. 2026 EMBO Rep. 2026 年 10 月 13 日プレスリリース）。さらに、TBK1 を部分的に欠損した ALS モデルマウスにおいて、発症時期が早まる一方で生存期間が延長することが報告されています（Brenner et al. 2019; Gerbino et al. 2020）。発症時期が早まる原因として、オートファジー[注 5)]や、当研究室が報告したタンパク質分解の不調によって運動神経細胞の細胞死が加速することが考えられています。一方、疾患の進行期には、グリア細胞の一種であるミクログリアやアストロサイト[注 6)]の活性化が抑えられることが報告されています。活性化したグリア細胞は、中枢神経内の環境を維持する機能が低下し、運動神経細胞に悪影響を及ぼすことで、ALS の病態を悪化させる可能性があると考えられています。

TBK1 が運動神経細胞の機能維持に重要である一方、グリア細胞の活性化を介して ALS の病態進行にも関与する可能性が示されました。しかし、TBK1 を完全に欠損した ALS モデルマウスでの検討は行われておらず、TBK1 の機能が ALS 病態に及ぼす影響の全体像は明らかになっていませんでした。そこで本研究では、TBK1 を完全に欠損した ALS モデルマウスを用い、特にグリア細胞の活性化や機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的としました。

TBK1 を単独で完全欠損したマウスは胎生致死となります。そこで本研究では、TBK1 と炎症性タンパク質である TNF（腫瘍壊死因子）[注 7)]を同時に完全欠損させたダブルノックアウトマウスを樹立し、野生型マウスと同様に約 2 年間生存することを確認しました。次に SOD1変異を発現し、ALS モデル動物として広く用いられている $SOD1^{G93A}$ マウス（G93A マウス）とダブルノックアウトマウスを交配し、TBK1 と TNF を完全に欠損した ALS モデルマウス（G-DKO マウス）を作製しました。このマウスを、TNF のみを完全に欠損した ALS モデルマウス（G-TKO マウス）と比較しました。その結果、G-DKO マウスでは発症時期が早まったものの、生存期間には変化が認められませんでした。一方、発症から病態末期までの罹病期間が約 18 日間延長しました（図 1）。

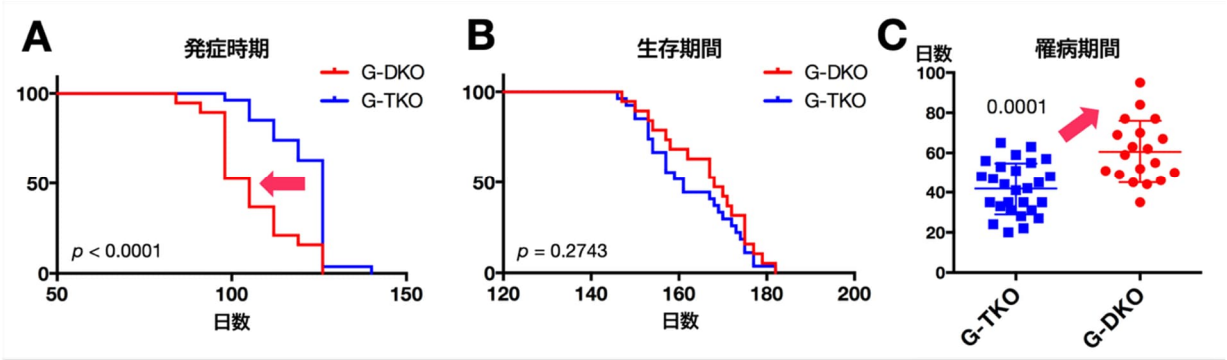


図 1　TBK1 完全欠損 ALS モデルマウスにおける罹病期間の延長

罹病期間が延長した原因を明らかにするため、病態末期の腰髄を解析しました。その結果、G-DKO マウスでは、G93A マウスや G-TKO マウスと比較して、ミクログリアの活性化が抑制されていました（図2）。一方、アストロサイトには明らかな変化が認められませんでした。

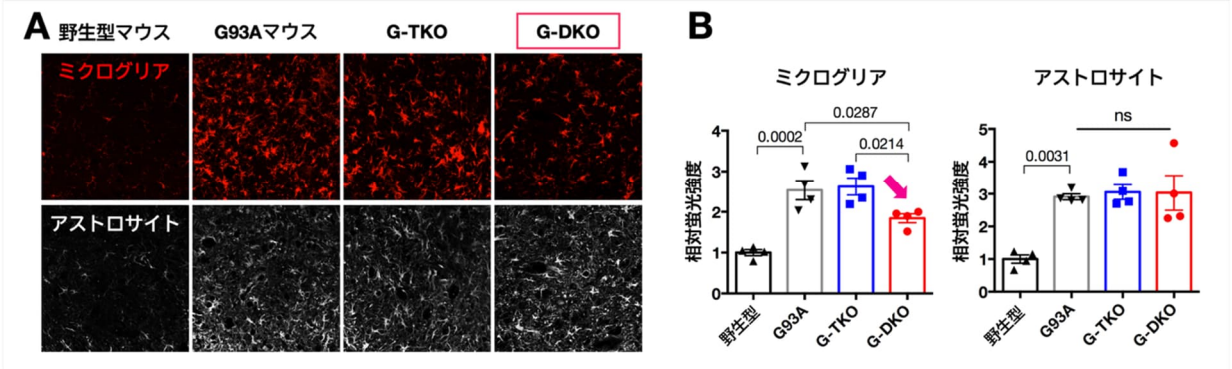
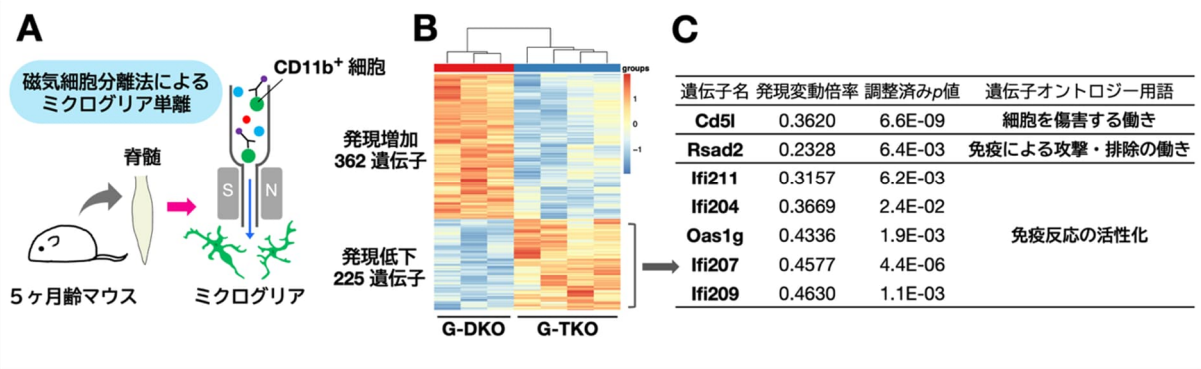


図2　TBK1 完全欠損 ALS モデルマウスの腰髄におけるミクログリア活性化の抑制

さらに、ミクログリアにおける遺伝子発現の変化を調べるため、5 カ月齢の G-DKO マウスおよび G-TKO マウスの脊髄からミクログリアを単離し、RNA シークエンス解析[注 8)]を行いました。（図3A）。その結果、G-DKO マウスでは G-TKO マウスと比較して、362 遺伝子の発現が上昇し、225 遺伝子の発現が低下していました（図3B）。これらの遺伝子について、働きや機能に着目した遺伝子オントロジー解析（GO 解析）[注 9)]を行ったところ、発現が低下した遺伝子には、免疫反応や細胞傷害に関連するものが多く含まれていました。特に、*Rsad2* や *Ifi204* といったインターフェロン応答に関与する遺伝子の発現が

大きく低下していました(図3C)。インターフェロン応答はミクログリアの活性化に関与することが知られており、ALS 病態においても重要な役割を担うと考えられます。



遺伝子名	発現変動倍率	調整済みp値	遺伝子オントロジー用語
Cd5l	0.3620	6.6E-09	細胞を傷害する働き
Rsad2	0.2328	6.4E-03	免疫による攻撃・排除の働き
Ifi211	0.3157	6.2E-03	
Ifi204	0.3669	2.4E-02	
Oas1g	0.4336	1.9E-03	免疫反応の活性化
Ifi207	0.4577	4.4E-06	
Ifi209	0.4630	1.1E-03	

図3　TBK1 完全欠損 ALS モデルマウスの腰髄におけるミクログリア活性化の抑制

【成果の意義】

本研究により、TBK1 の完全欠損が ALS モデルマウスの罹病期間を延長し、ミクログリアの活性化を抑制することが明らかとなりました。 本研究結果は、TBK1 が ALS の病態において、病期や細胞の種類によって異なる役割を果たしている可能性を示すものです。TBK1 を起点とする細胞の防御機構が治療標的となりうることを報告した先行研究と合わせ、ALS の治療戦略を考えるうえで、TBK1 の機能を細胞種ごとに捉える必要性を示唆しています。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金(JP25K23900, JP18H2740, JP22H00467)、難治性疾患実用化研究事業(研究課題名:ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の原因究明・病態理解とマルチオミクス創薬を目的とする解析拠点の発展的運営: JP23ek0109678, JP26ek0109881)・脳神経科学統合プログラム(研究課題名:神経炎症に着目した認知症・神経変性疾患の分子病態解明と治療シーズ開発、ALS 多階層病態メカニズムの解明と治療法開発: JP24wm0425014, JP25wm0625301)(日本医療研究開発機構(AMED))の助成を受けて実施されました。

【用語説明】

注1)TBK1(TANK 結合キナーゼ 1):
他のタンパク質をリン酸化することでその働きを調節し、細胞内の不要な物質の分解や免疫反応の調節などに関わるタンパク質。

注2)ミクログリア:
グリア細胞の一種であり、主に免疫応答に関与している。異常タンパク質や病原体などを認識することより活性化し、形態が変化する。活性化したミクログリアは死細胞の除去や炎症を引き起こすタンパク質の放出などを行う。

注3)グリア細胞:
神経系を構成する神経細胞以外の細胞の総称。中枢神経系(脳および脊髄)では、ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなどが含まれる。その総数は神経細胞よりはるかに多く、中枢神経系内の環境維持や神経細胞の支持に寄与している。

注4）SOD1遺伝子:
SOD1 は活性酸素を除去する酵素の遺伝子で、その変異は ALS の原因遺伝子として最初に同定された。変異 SOD1 は異常なタンパク質として蓄積し、運動神経細胞の変性を引き起こす。この変異遺伝子を発現させたマウスは、ALS モデルとして広く使われている。

注 5）オートファジー:
細胞内の不要になったタンパク質や傷ついた構造物を分解し、再利用する仕組み。細胞の健康な状態を維持するために重要な働きを担う。

注 6）アストロサイト:
グリア細胞の一種。神経細胞への栄養供給や周囲の環境の維持など、神経細胞が正常に働くためのさまざまな役割を担う。

注 7）TNF（腫瘍壊死因子）:
主に免疫細胞から産生されるタンパク質で、炎症反応や免疫反応の調節に関わる。過剰に産生されると、組織の炎症や細胞の障害を引き起こす場合がある。また、TNF 受容体を介して細胞死を誘導することがあり、TBK1 はこの細胞死を抑制する役割を担っている。

注 8）RNA シークエンス解析:
次世代シーケンサーを用いて細胞や組織における遺伝子の配列情報を網羅的に読み取る手法。遺伝子の発現量の変化を定量的に解析することができる。

注 9）遺伝子オントロジー解析（GO 解析）:
遺伝子をその働きや役割に基づいて分類し、特定の機能に関連する遺伝子が多く含まれているかを調べる解析方法。多数の遺伝子の発現変化から、どのような生物学的な働きが関係しているかを推測するために用いられる。

【論文情報】

雑誌名:Acta Neuropathologica Communications
論文タイトル:Complete TBK1 deletion attenuates microglial activation and slows disease progression in SOD1-ALS model mice
著 者 :Mai Horiuchi[1,2], Seiji Watanabe[1,2,3], Okiru Komine[1,2], Mayuko Shimada[4], Hiroyuki Konishi[5], Tomoo Ogi[6,7,8,9] and Koji Yamanaka[1,2,8,9,10]*

1. Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan.
2. Department of Neuroscience and Pathobiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan.
3 Department of Life Science, Faculty of Medicine, Shimane University, Izumo, Shimane 693-8501, Japan.
4 Genome Maintenance Industry-Academia Collaborative Chair, Nagoya University, Aichi, Japan.

5 Division of Neuroanatomy, Department of Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan.
6 Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan.
7 Department of Human Genetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan.
8 Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University, Aichi, Japan
9 Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Nagoya University, Aichi, Japan.
10 Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Aichi, Japan.
*Corresponding author.

DOI:10.1186/s40478-026-02474-w

MAKE NEW STANDARDS.
東海国立大学機構
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/