



Title	RGMa collapses the neuronal actin barrier against disease-implicated protein and exacerbates ALS
Author(s)	白石, 直之
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/95952">https://hdl.handle.net/11094/95952</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	白石 直之
論文題名 Title	RGMa collapses the neuronal actin barrier against disease-implicated protein and exacerbates ALS (RGMaは疾患関連タンパク質に対する神経細胞のアクチンバリアを破壊し、ALSを悪化させる)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>RGMaは軸索ガイダンス因子の一つであり、軸索の成長を阻害するような作用を示す分子である。近年、このRGMaと様々な神経疾患との関連が報告されており、治療ターゲットとなる可能性が示唆されている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、上位・下位運動ニューロンが選択的にかつ進行性に変性、消失する疾患で、有効な治療法はなく予後不良である。エフリンやセマフォリンといった軸索ガイダンス因子との関連が報告されているが、RGMaに関する報告はない。そこでALSにおけるRGMaとの関連を明らかにし治療可能性について検証することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>1, ALSとRGMaの関連性の確認</p> <p>ALS含む様々な神経疾患の髄液を採取し、ELISAで髄液中のRGMa濃度を測定したところ、ALSで有意に上昇していた。ALS患者間でのサブグループ解析では、髄液中のRGMa濃度と呼吸機能は相関していた。</p> <p>2, ALS model mouseに対しての抗RGMa抗体の効果の検証</p> <p>ALSのモデル動物として広く使用されているSOD1 G93Aトランスジェニックマウス(mSOD1)に、抗RGMa抗体もしくは抗コントロール抗体を、6週齢から完全な麻痺に至るまで週2回腹腔内投与した。体重、運動機能、生存率を評価したところ、抗RGMa抗体投与群でいずれも有意な改善を示した。また105日齢時での脊髄前角細胞において、抗RGMa抗体投与群では、ユビキチン陽性タンパクや変異型SOD1タンパクの凝集体が有意に減少していた。</p> <p>3, RGMaの細胞骨格への作用の検証</p> <p>ALSの発症機序の一つに細胞骨格の異常がある。遠位軸索でのフィラメント状アクチン(Fアクチン)の伸長の遅延はALSの病態に関与することが知られている。またRGMaのpathwayにはsmall GTPaseを介した経路がありアクチン動態を制御する。アクチン制御にはコフィリンが重要な役割を示し、活性化コフィリンはFアクチンを単量体アクチン(Gアクチン)に変化させる。WTや抗体を投与したmSOD1のIn Vivoでの実験や、RGMaや抗体を投与したrat primary neuronを用いたIn vitroの実験により、アクチン動態が変化し、コフィリンの脱リン酸化およびFアクチンの脱重合が見られた。</p> <p>4, RGMaの病原性タンパクの細胞内への取り込みの検証</p> <p>神経変性疾患ではプリオン仮説と呼ばれる、病原性の凝集体タンパク質が細胞から細胞へと伝播するとされている。そのうちの一つにエンドサイトーシスの経路があり、Fアクチンが関わっている。RGMaのシグナルがFアクチンを崩壊させ病原性タンパクの取り込みを増加させると仮説をたて検証した。Rat primary neuronにrecombinant SOD1 G93Aタンパク質を投与し、RGMaや抗RGMa抗体との反応を評価したところ、RGMa投与で取り込みが増え、抗RGMa抗体投与でこの効果が阻害された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>ALSでは髄液中のRGMa濃度が増加しており、neogenin受容体を介しSmall GTPaseのpathwayを活性化させ、コフィリンの脱リン酸化およびFアクチンの脱重合を起こす。これにより、病原性タンパク質の細胞内への取り込みが増えることでALSの病態に関与することがわかった。またこの効果は抗RGMa抗体投与により阻害されることから、抗RGMa抗体はALSの治療ターゲットとなることが示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 白石 直之			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	大阪大学准教授	奥野 龍祐
	副 査	大阪大学教授	貴島 晴彦
	副 査	大阪大学教授	河原 行郎
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は致死性の神経変性疾患であり原因の一つにアクチン動態の異常がある。軸索ガイダンス因子の一つとして知られるReplusive guidance molecule A (RGMa) は、受容体であるNeogenin1 (NEO1) と結合しアクチン動態を制御する作用を有する。</p> <p>本研究では、ALSやALSモデル動物の髄液においてRGMa濃度が上昇し、またNEO1の局在も変化していることからRGMa/NEO1 pathwayがALSの病態に関与していることが示唆された。またこのRGMaはアクチン動態において、神経細胞のフィラメント状アクチンを脱重合させ、細胞外の異常なタンパク質の取り込みを増加させることがわかり、ALSにおいて全く新しいメカニズムの発見に至った。さらに抗RGMa抗体はこの効果を阻害し、ALSにおいて新しい治療ターゲットとなる可能性が示されている。</p> <p>本研究ではALSにおいて一定の成果をおさめており、学位に値するものと認める。</p>			