

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動神経に選択的な細胞死がおこる神経変性疾患であり、約 10 %は遺伝性に発症する。ALS の運動神経細胞では、ミトコンドリアや小胞体などのオルガネラが傷害される。本研究では、これらのオルガネラの連関に関わる小胞体・ミトコンドリア膜間領域（MAM: mitochondria-associated membranes）に着目した。

MAM は小胞体やミトコンドリアの機能維持に重要であることが指摘され、また MAM 特異的な Sigma-1 受容体 (Sig1R) タンパク質をコードする *SIGMAR1* 遺伝子の劣性変異が若年性 ALS を発症する。*SIGMAR1* 遺伝子の変異に伴う ALS では、Sig1R が IP₃R3 を介した細胞内 Ca²⁺制御能の欠失、すなわち MAM における Sig1R の機能喪失 (loss-of-function) の機序により引き起こされていることが示唆された。

さらに、Sig1R の機能喪失は、SOD1 変異による遺伝性 ALS モデルマウスの発症時期を加速し、生存期間を短縮した。Sig1R の欠失および SOD1 変異モデルにおいては、MAM の異常化が共通機序としてみられたことから、*SIGMAR1*-ALS と SOD1-ALS における運動神経変性は一部共通した機序によって惹起されると考えられた。

A scheme for MAM dysfunction in *SIGMAR1*- and SOD1-ALS

