

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、上位および下位の運動ニューロン変性により、全身の筋力が低下する神経難病である。依然として病態が解明しておらず、治療法も確立していない。これには、実際の ALS 病態を反映したモデル動物の開発が重要である。ほとんどの ALS の変性部位では *TARDBP* 遺伝子がコードする TDP-43 が不溶化して蓄積しており、また稀ではあるが、*TARDBP* 遺伝子に点変異が見つかることもある。今回我々は、新たな ALS モデル動物の開発を目指し、ゲノム編集によって *Tardbp* 遺伝子に点変異を挿入した遺伝子改変マウスを作製し、約 1 年に渡って表現型を解析した。その結果、ホモ接合体において生後 4 ヶ月程度から上位運動ニューロン症状が認められ、10 ヶ月程度から下位運動ニューロン症状が観察された。ヘテロ接合体においても、ホモ接合体に比べ経過は緩徐であるが、やはり同様の症状を呈することが分かった。今後は、運動機能の定量化や病理学的解析を行って ALS 病態との類似性を検証し、汎用性の高い新規モデル動物として確立する。

Tardbp 点変異マウスに認められる clasping 姿勢
(右の同胞野生型には認められない clasping が、左のホモ接合体に認められる)

