



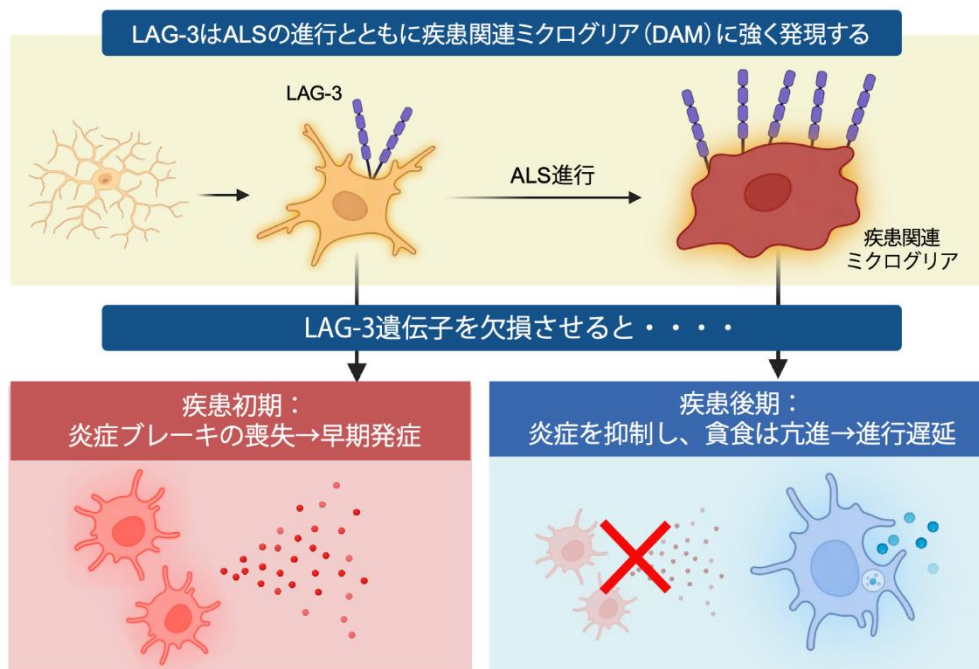
2026 年 7 月 16 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学

免疫チェックポイント分子 LAG-3 が ALS における ミクログリアの機能を病期依存的に制御することを発見 －炎症と貪食を別々に制御する新たな因子の同定－

慶應義塾大学薬学部薬理学講座の森崎祐太 助教、三澤日出巳 教授らは、名古屋大学環境医学研究所の山中宏二 教授、小峯起 講師らとの共同研究により、免疫チェックポイント分子「LAG-3」が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）におけるミクログリアの機能を病気の進行段階に応じて切り替えるスイッチとして働くことを発見しました。LAG-3 を欠損させた ALS モデルマウスでは発症が早まる一方、その後の病態進行は緩やかになりました。研究の結果、この一見矛盾する変化は、LAG-3 がミクログリアの「炎症」と「貪食（不要物の掃除）」という二つの機能を病期に応じて別々に制御しているために生じることが明らかになりました。今回の発見は、免疫チェックポイント分子を標的として、病期に合わせてミクログリアの働きを選択的に調節する、新たな ALS 治療戦略や神経変性疾患治療の開発につながることで期待されます。本研究成果は、2026 年 6 月 25 日に国際学術誌 *Journal of Neuroinflammation* に掲載されました。



1. 本研究のポイント

- ・免疫チェックポイント分子 LAG-3 が、ALS モデルマウスの脊髄ミクログリアで病気の進行とともに増加し、「疾患関連ミクログリア (DAM)」と呼ばれる活性化状態で強く発現することを発見しました。
- ・LAG-3 を欠損させると、ALS モデルマウスでは発症が早まる一方で、発症後の進行は遅延するという、二相性の表現型を示しました。
- ・LAG-3 は、ミクログリアの「炎症」と「食食」という機能を病期に応じて別々に制御していました。病期後期では、LAG-3 欠損によりミクログリアの炎症機能が抑えられる一方で食食機能は増強され、脊髄全体の環境改善もみられました。
- ・免疫チェックポイント分子を標的とし、病期に合わせてミクログリアの機能を選択的に調節するという、神経変性疾患に対する新たな治療戦略の可能性を示しました。

2. 研究の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動神経が選択的に障害され、全身の筋力が低下していく重篤な神経変性疾患です。神経細胞そのものの障害に加えて、脳・脊髄の免疫細胞であるミクログリア (※1) が引き起こす神経炎症 (※2) が、病気の進行を左右する重要な要因として注目されています。ミクログリアは、病気の進行に伴ってその性質を動的に変化させ、初期には神経を保護する一方、後期には慢性的な炎症を起こす機能不全状態へと移行することが知られていますが、この病期依存的な機能の切り替えを制御する分子は長らく不明でした。

近年、神経変性疾患のミクログリアは「疾患関連ミクログリア (DAM) (※3)」と呼ばれる共通の活性化状態をとることが明らかになっています。DAM は「食食」「脂質代謝」「炎症」といった機能的に異なるモジュール (機能単位) の集合体であり、これらが独立に制御されうると考えられていますが、何がミクログリアをこの DAM 状態へと移行させ、その機能を決めているのかは、十分に分かっていません。一方、もともと T 細胞の働きを抑える「免疫チェックポイント分子」が、神経変性におけるミクログリアの制御因子として注目されつつあります。研究グループはこれまでに、免疫チェックポイント分子の一つである LAG-3 (※4) がミクログリアに発現し、炎症を抑える働きをもつことを報告してきました。しかし、LAG-3 が ALS の進行過程でミクログリアの機能を能動的に制御しているか、またその働きが病期によって変わるのかは明らかではありませんでした。

3. 研究の内容・成果

研究グループは、ALS モデルマウス (※5) を用いて、脊髄での LAG-3 の発現を解析しました。その結果、LAG-3 は病気の進行に伴って脊髄ミクログリアで増加し、特に病期後期で顕著に上昇していました (図 1A)。さらに、脊髄から単離したミクログリアの遺伝子発現を網羅的に解析したところ、LAG-3 を多く発現するミクログリアは、活性化した DAM の特徴を示していました (図 1B)。すなわち、LAG-3 の発現量は DAM 状態のよい指標であることが分かりました。

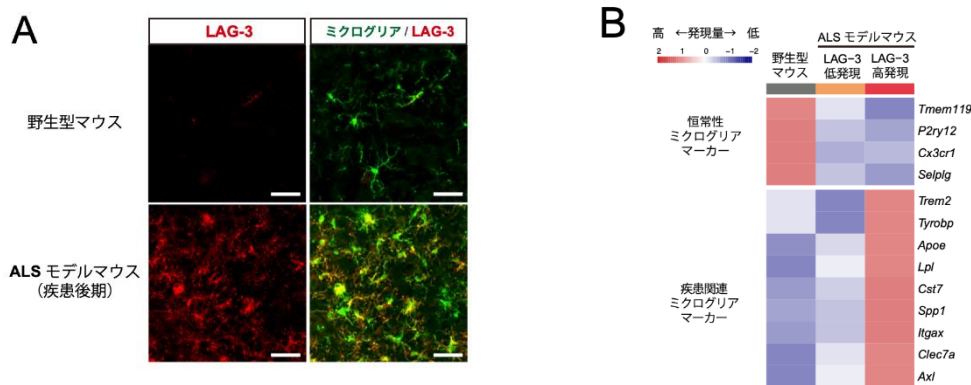


図 1:LAG-3 は ALS 脊髄ミクログリアで病気の進行とともに増加し、DAM 状態で強く発現する

LAG-3 を欠損させた ALS モデルマウスを解析したところ、発症は早まる一方で、発症後の進行（罹病期間）は有意に延長していました（図 2A, B）。脊髄の運動神経の数を調べると、病期初期には LAG-3 欠損マウスの方が減少していましたが、後期には逆に LAG-3 欠損マウスの方が多く保たれており（図 2C）、行動・病理の両面で一貫した二相性が確認されました。

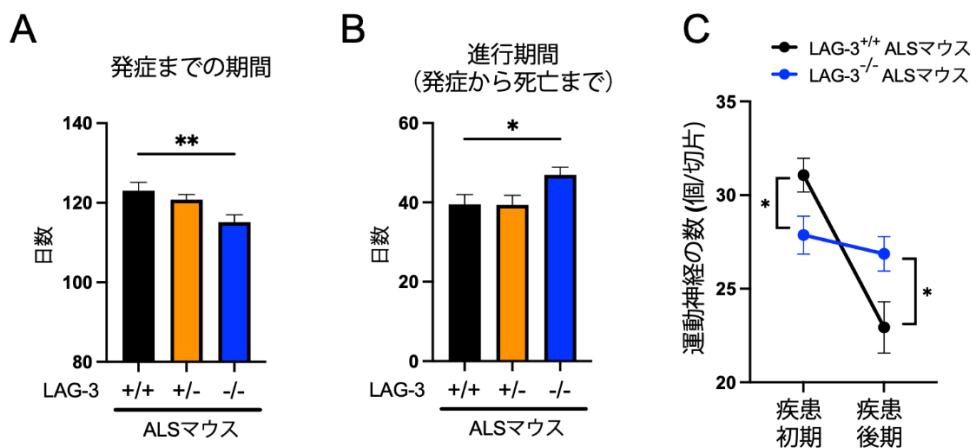


図 2:LAG-3 欠損は「発症は早く、進行は緩やか」という二相性の表現型を示す

単離したミクログリアの遺伝子発現を病期ごとに詳しく解析した結果、病期後期の LAG-3 欠損ミクログリアでは、DAM 関連遺伝子のうち、炎症に関わる遺伝子（*Clec7a* など）の上昇が抑えられる一方、食食に関わる遺伝子（*Axl* など）は保たれていました（図 3A）。実際に、単離したミクログリアの食食能を調べると、疾患後期の LAG-3 欠損ミクログリアは正常型より高い食食能を示しました（図 3B）。つまり LAG-3 は、本来は一体的に進む DAM の「炎症」と「食食」という機能を切り分けて制御していました。また脊髄全体の網羅的遺伝子解析では、LAG-3 欠損により炎症・免疫応答が抑えられる一方、低下していたエネルギー代謝（酸化的リン酸化）に関わる遺伝子発現が回復しており、進行が緩やかになった分子基盤を示していました。

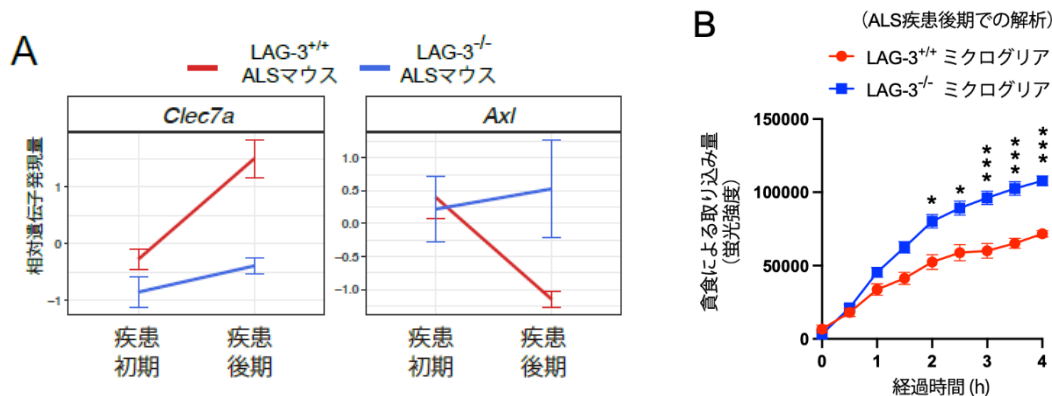


図 3: LAG-3 は「炎症」と「食食」を ALS 病期に応じて別々に制御する

4. 今後の展開

本研究は、免疫チェックポイント分子がミクログリアの活性化を「ひとまとまり」としてではなく、炎症・食食といった個々の機能モジュール単位で制御していることを示しました。これは、病期に合わせて特定の免疫チェックポイント分子を制御することで、神経炎症を悪化させずに食食などの有益な機能だけを高める、という新たな ALS 治療戦略の可能性を示唆しています。

5. 論文情報

【タイトル】 Immune checkpoint LAG-3 governs stage-dependent and disease-associated microglial modules in ALS model mice

【著者名】 Yuta Morisaki, Nanaka Nomura, Motoki Ohshima, Miruto Matsuda, Okiru Komine, Takashi Okuda, Koji Yamanaka, Hidemi Misawa

【掲載誌】 : Journal of Neuroinflammation

【DOI】 10.1186/s12974-026-03919-8

<用語説明>

(※1) ミクログリア：脳・脊髄に存在するグリア細胞の一種で、中枢神経系の免疫細胞として、環境の監視、不要物の食食（除去）、炎症応答などを担う。

(※2) 神経炎症：脳・脊髄でグリア細胞が過剰に活性化し、炎症性分子の放出などを通じて神経細胞に有害な環境が生じる現象。ALS をはじめとする神経変性疾患で病態の進行に関わると考えられる一方、状況によっては神経を保護する応答も存在する。

(※3) 疾患関連ミクログリア (DAM : disease-associated microglia) : アルツハイマー病や ALS など様々な神経変性疾患で共通して現れるミクログリアの活性化状態。食食・脂質代謝・炎症などに関わる遺伝子の発現が上昇し、平常時の目印となる遺伝子の発現が低下する。

(※4) 免疫チェックポイント分子 LAG-3 : 免疫チェックポイント分子は、免疫応答にブレーキをかける働きをもつ受容体の総称で、がん免疫療法の標的としても知られる。LAG-3 (リンパ球活性化遺伝子 3、CD223) はその一つで、もともと T 細胞で同定されたが、近年ミクログリアに

も発現し、その機能を制御することが分かってきた。

(※5) ALS モデルマウス (SOD1^{G93A} マウス) : 家族性 ALS の原因遺伝子の一つであるヒト変異 SOD1 (Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ 1) 遺伝子を導入した遺伝子組換えマウス。運動神経の変性や筋力低下など、ヒト ALS に類似した病態を示し、ALS 研究に広く用いられている。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 薬理学講座

教授 三澤 日出巳 / 助教 森崎 祐太

TEL : 03-5400-2675

E-mail : hmisawa@keio.jp / morisaki-yt@keio.jp

<本リリースの配信元>

慶應義塾広報室 (寺西)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課 (三場)

TEL : 052-744-2228 FAX : 052-744-2785

E-mail : iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/