

〈シンポジウム 35—1〉運動ニューロン疾患の分子病態の解明と治療法開発への展望

TDP-43 による運動ニューロン変性の分子病態

野中 隆 長谷川成人

(臨床神経 2011;51:1185)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 前頭側頭葉変性症 (FTLD-U), TDP-43, リン酸化, 細胞内蓄積モデル

前頭側頭葉変性症 (FTLD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者脳に出現するユビキチン陽性の細胞内封入体の主要な構成タンパク質として TDP-43 が同定された。TDP-43 は核に局在し、様々な遺伝子の転写制御に関与すると考えられているが、その細胞内蓄積および細胞障害性機構については不明である。私たちは培養細胞などをもちいて、TDP-43 の細胞内凝集体モデルの作製を試みた。

TDP-43 の核移行シグナルおよびその周辺の配列を除去した変異体の発現およびプロテアソーム阻害処理により、細胞内に TDP-43 凝集体が出現した。これらは、私たちが作製した抗リン酸化 TDP-43 特異抗体および市販の抗ユビキチン抗体で染色された。また、患者脳の界面活性剤不溶画分のプロテオミクス解析より、2 種類の TDP-43 の C 末端断片を同定した。これらは、いずれも培養細胞内において、全長の分子よりも凝集性が高いことを確認した。さらに、今回作製した TDP-43

の細胞内凝集体形成モデルを利用して、その凝集体形成を抑制する化合物のスクリーニングをおこない、いくつかの低分子化合物に、培養細胞において TDP-43 の凝集体形成を抑制する活性があることをみいだした。また、このモデルで使用した TDP-43 変異体などを発現するトランスジェニックマウスを作製中であり、一部のマウスにおいて運動機能の異常がみとめられた。

以上の解析より、私たちが構築した細胞内 TDP-43 蓄積モデルは、患者脳にみられる細胞内封入体と性質が類似したモデルであることが判明した。またこのモデルをもちいて、細胞内 TDP-43 凝集体形成を抑制する化合物をみいだした。今後、細胞モデルでスクリーニングした TDP-43 凝集体形成を抑制する化合物について、TDP-43 の蓄積をともなう動物モデルをもちいた試験をおこない、FTLD や ALS の新たな治療薬の開発に取り組んでいきたい。

Abstract

Molecular neuropathology of neurodegeneration by TDP-43

Takashi Nonaka, Ph.D. and Masato Hasegawa, Ph.D.

Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

(Clin Neurol 2011;51:1185)

Key words: ALS, FTLD-U, TDP-43, phosphorylation, Cellular model of TDP-43 aggregation