

TDP-43 の量調節の破綻が ALS 発症に関与

～新しい ALS 病態仮説の提唱～

新潟大学研究推進機構超域大学院（専門分野：神経内科学）の小山哲秀（こやま あきひで）助教、脳研究所神経内科学分野の須貝章弘（すがい あきひろ）医師、脳研究所分子神経疾患資源解析学分野の加藤泰介（かとう たいすけ）特別研究員、脳研究所神経内科学分野の小野寺理（おのでら おさむ）教授らの研究チームは、ALS 病態の新たな発症メカニズムを明らかにしました。本研究の成果は *Nucleic Acids Research* 誌（Impact Factor 9.112）に掲載予定です。（オンラインは平成28年6月3日に掲載）

● 研究成果のポイント

1. ALS の原因となっているタンパク質 (TDP-43) の量が厳密に調節されていることと、その機構を明らかにしました。
2. ALS 患者では、ALS の原因となっているタンパク質 (TDP-43) が過剰に産生されていることを示しました。

● 研究の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動神経細胞が選択的に障害される難病疾患です。細胞は核と細胞質に分かれます。ALS では、核タンパク質である TDP-43 (Transactivation responsive region DNA-binding protein of 43KDa) が、細胞質で凝集し、核からは消失します。しかし、その原因は分かっていません。

TDP-43 タンパク質は、増えると凝集しやすくなり、細胞にとって害になります。そこで、TDP-43 タンパク質の量は、増えすぎないように厳密に管理されています。しかし、ALS の細胞で TDP-43 タンパク質の量制御がどのようになっているのか全くわかっていませんでした。さらに、その制御機構についても詳細は不明でした。TDP-43 の制御機構は新しい治療法開発のターゲットになる可能性があります。

● 研究の概要

タンパク質の設計図である mRNA は、スプライシングという機構で、一つの遺伝子から複数の mRNA が産生されます。mRNA のスプライシングは核で起こりますが、タンパク質を産生するためには細胞質に移動する必要があります。

TDP-43 タンパク質は、核で TDP-43 の mRNA に直接作用し、スプライシングを制御して、その mRNA の量と、細胞内での場所を調節することで、タンパク質の量を調整していることを明らかにしました。具体的には、TDP-43 タンパク質が足りない時は、mRNA を細胞質に移動し、タンパク質を産生していました。一方 TDP-43 が過剰な時は、mRNA を核に留めるか、もしくは分解して

TDP-43 タンパク質の量を減らしていました。

次に、ALS 患者さんの神経細胞で検討した結果、ALS 患者さんでは、TDP-43 の mRNA が増加、特にタンパク質を産生する場である細胞質で増加していることを明らかにしました（図 1）。

この知見から、次の事が明らかになりました。正常な場合は、量調節機構が働くことで TDP-43 のタンパク質量は適量に調節されています。しかし、ALS 患者さんでは、核の中の TDP-43 が少ないことで、常に TDP-43 が足りない状態と判断され、あやまって TDP-43 タンパク質を作り続けてしまっていると推定されます（図 2）。結果として TDP-43 タンパク質が過剰となり、細胞死を来すと想定されます。

● 今後の展望

本研究により、ALS では、その原因タンパク質 TDP-43 の量調節が亢進状態になっていることが解りました。これは本症の進行に関与すると考えます。今後、この亢進状態に陥っている TDP-43 の産生を制御することをターゲットとした治療法の開発を進めていきます。

● 研究成果の公表

この研究成果は “ Increased cytoplasmic *TARDBP* mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43 ” のタイトルで、Nucleic Acids Research 誌に掲載予定です。（平成 28 年 6 月 3 日オンライン掲載）

【本件に関するお問い合わせ先】

新潟大学脳研究所神経内科学分野

教授 小野寺 理（おのでら おさむ）

Email: onodera@bri.niigata-u.ac.jp

図 1

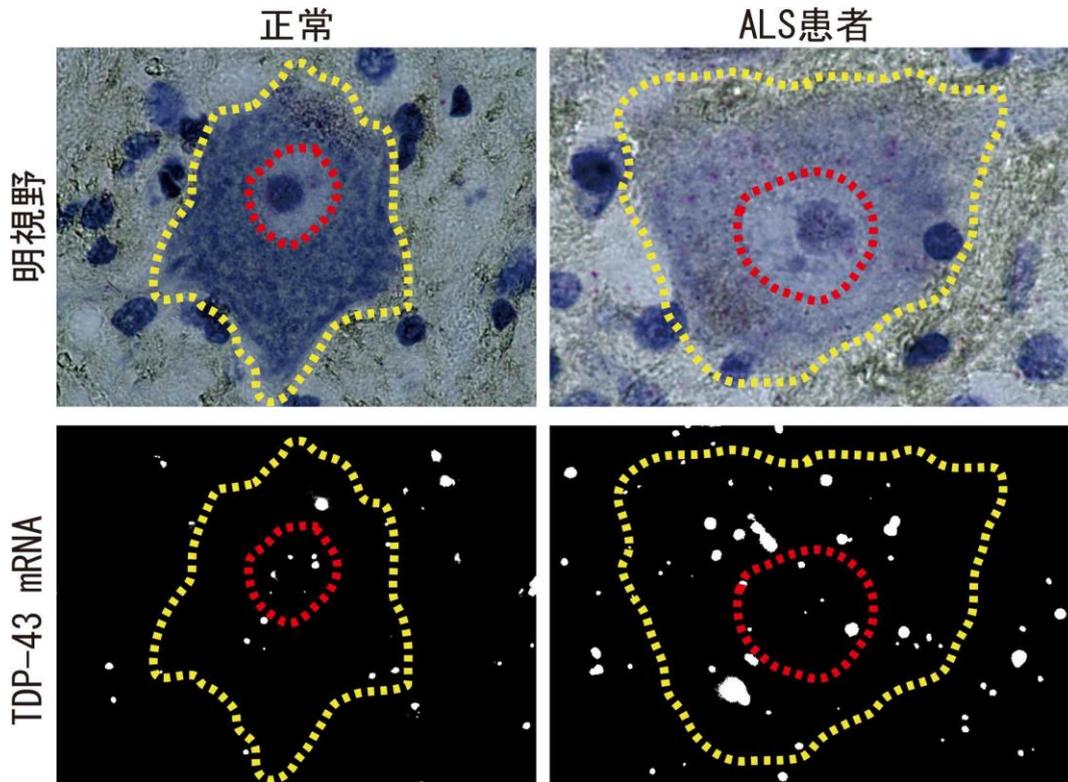


図 1 運動神経細胞における TDP-43 mRNA の分布
赤点線で囲った部分が核、黄色点線で囲った部分が細胞質を示す。
ALS 患者さんでは、細胞質中の TDP-43 mRNA (下段、白ドット) が増加していることが分かる。

図 2

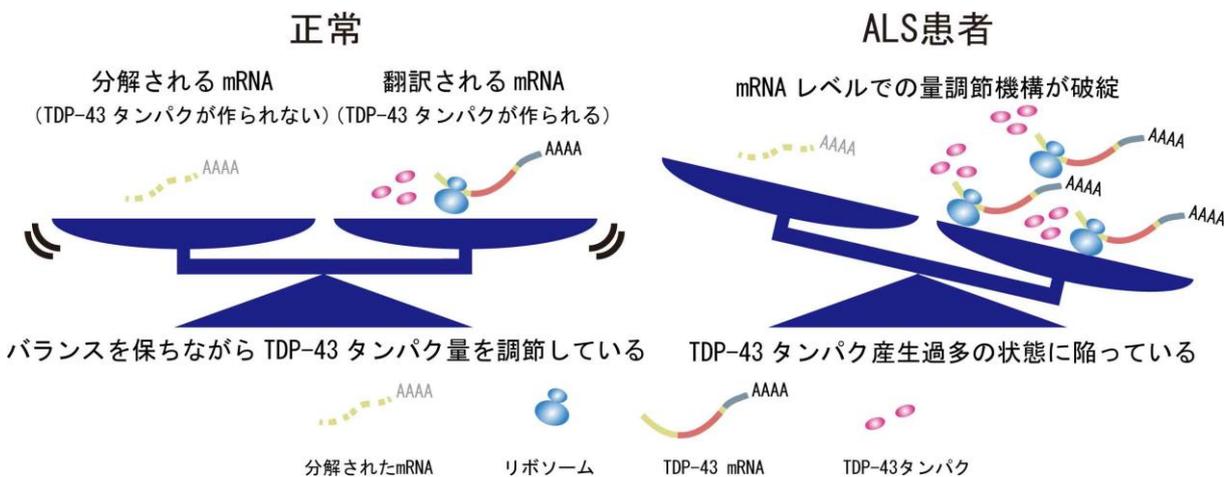


図 2 本論文で提唱する新しい ALS 病態モデル
正常な場合、分解される mRNA と、分解されずタンパクに翻訳される mRNA がバランスを保つことで、TDP-43 蛋白量を適量に調節している。一方、ALS 患者さんでは、mRNA レベルでの量調節機構が破綻し、TDP-43 タンパク量が過剰になることが、ALS 病態の背景にあると示唆された。