

2021年6月29日

新潟大学

筋萎縮性側索硬化症において TDP-43 蛋白質の分解を誘導し、異常な TDP-43 凝集体の形成を抑制する分子メカニズムを解明

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、運動神経細胞が選択的に障害され、筋萎縮と筋力低下を主症状とする致死的な神経変性疾患です。ALS の運動神経細胞では、ユビキチン化 (注 1) された TDP-43 蛋白質 (Ub-TDP-43) (注 2,3) の凝集体が形成されます。この Ub-TDP-43 凝集体が神経細胞に毒性を示し、ALS を発症させます。TDP-43、オプチニューリン (optineurin) (注 4)、TIA1 (注 5) は、いずれも家族性 ALS の原因遺伝子です。新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野の垣花太一助教、藤井雅寛教授らの研究グループは、家族性 ALS 由来のオプチニューリン変異体が TIA1 蛋白質の発現を増加させ、この TIA1 が Ub-TDP-43 蛋白質の分解を抑制し、Ub-TDP-43 蛋白質の病的な凝集体を形成させることを明らかにしました。これらの研究から、正常なオプチニューリンは Ub-TDP-43 凝集体の形成を阻害するが、家族性 ALS 由来のオプチニューリン変異体は Ub-TDP-43 凝集体の形成を促進することが明らかになりました。さらに、家族性 ALS 由来のオプチニューリン変異体は、家族性 ALS の原因遺伝子でもある TIA1 の発現を増加させることで、Ub-TDP-43 の病的な凝集体形成を誘導することを明らかにしました。

【本研究成果のポイント】

- オプチニューリンは Ub-TDP-43 蛋白質の分解を促進し、異常な Ub-TDP-43 凝集体の形成を抑制する。
- 家族性 ALS 由来のオプチニューリン変異体は Ub-TDP-43 蛋白質の分解を阻害し、異常な凝集体形成を促進する。
- TIA1 は Ub-TDP-43 蛋白質の分解を抑制し、異常な凝集体形成を促進する。
- ALS 関連のオプチニューリン変異体を発現させた細胞では、蓄積された Ub-TDP-43 がストレス顆粒 (注 6) に局在し、異常な凝集体形成を開始する。

1. 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、筋萎縮と筋力低下を主症状とする致死的な神経変性疾患です。ALS の運動神経細胞では、ユビキチン化された TDP-

43 蛋白質 (Ub-TDP-43) の凝集体が形成され、この凝集体が神経細胞に毒性を示し、ALS を発症させます。TDP-43、オプチニューリン、TIA1 は、いずれも、家族性 ALS と孤発性 ALS (注 7) の原因遺伝子です。オプチニューリンと TIA1 に変異がある ALS 患者の脳病変部位にも、Ub-TDP-43 の凝集体が観察されており、これら 3 つの ALS 原因遺伝子が同じ分子メカニズムで ALS を発症させていることが示唆されています。しかしながら、Ub-TDP-43 の凝集体形成の仕組みおよび、オプチニューリンと TIA1 が、どのように、TDP-43 凝集体の形成を誘導するのかは不明でした。

II. 研究の概要

当研究グループは、ALS の病的な Ub-TDP-43 蛋白質凝集体の形成を、オプチニューリンと TIA1 が制御していることを発見しました。家族性 ALS 由来のオプチニューリン変異体を発現させた細胞を熱ストレスにさらすと、TIA1 蛋白質の発現量が増加し、この TIA1 が Ub-TDP-43 蛋白質の分解を阻害し、Ub-TDP-43 凝集体の形成を誘導しました (図 1)。同様に、正常なオプチニューリンの発現量が減少した細胞では、TIA1 の発現量が増加し、Ub-TDP-43 蛋白質の分解が阻害され、Ub-TDP-43 蛋白質の凝集体が形成されました。従って、正常なオプチニューリンとは対照的に、ALS 関連のオプチニューリン変異体では TIA1 の発現が抑制されず、その結果、Ub-TDP-43 蛋白質の量が増加し、Ub-TDP-43 の凝集体が誘導されることが明らかになりました。家族性 ALS のオプチニューリン変異体を発現させた細胞では、Ub-TDP-43 が TIA1 とともにストレス顆粒に局在していました。ストレス顆粒は、ストレスによって誘導される蛋白質の凝集体です。これまでの多くの研究で、ストレス顆粒に局在した TDP-43 が病的な TDP-43 凝集体を形成することが示唆されています。当研究グループの結果は、TIA1 が Ub-TDP-43 をストレス顆粒に局在させ、Ub-TDP-43 の分解を阻害していることを示唆しています。これらの結果から、正常なオプチニューリンは、Ub-TDP-43 凝集体の分解を誘導し、異常な凝集体の形成を抑制するが、ALS 患者由来のオプチニューリン変異体は、TIA1 の発現を誘導し、Ub-TDP-43 凝集体の形成を促進することが示されました。

III. 研究の成果

ALS で、Ub-TDP-43 の凝集体がどのように形成されるのかは不明でした。本研究では、正常なオプチニューリンが Ub-TDP-43 凝集体の形成を阻害するのに対し、家族性 ALS 由来のオプチニューリン変異体は、Ub-TDP-43 凝集体の形成を促進することを明らかにしました。さらに、TIA1 の発現増加が病的な Ub-TDP-43 蛋白質凝集体の形成を促進することも判明しました。これらの結果は、オプチニューリンと TIA1 が ALS の治療標的として有望であることを示しています。

用語説明

注 1：ユビキチン化

ユビキチンは 76 アミノ酸から成る蛋白質です。ユビキチンは酵素によって蛋白質に付加され、付加された蛋白質の蛋白分解や機能を調節します。

注 2：TDP-43

TDP-43 遺伝子は家族性 ALS の原因遺伝子の 1 つです。

注 3：ユビキチン化 TDP-43(Ub-TDP-43)

ユビキチン鎖が TDP-43 蛋白質に共有結合している状態を表します。ALS 患者の神経細胞では、Ub-TDP-43 が蛋白質凝集体を形成し、病気の原因になると考えられています。

注 4：オプチニューリン

オプチニューリン遺伝子は ALS の原因遺伝子の一つです。オプチニューリン蛋白質は、転写因子 NF- κ B を介して遺伝子発現を抑制することが知られています。オプチニューリンは炎症応答やオートファジーを調整することが知られています。

注 5：TIA1

TIA1 遺伝子は家族性 ALS の原因遺伝子の 1 つです。TIA1 蛋白質は RNA 結合活性を持ち、ストレス顆粒に局在します。TIA1 はプリオン様の構造を持ち、蛋白質の凝集体形成を促進します。

注 6：ストレス顆粒

ストレス顆粒は、様々なストレスによって細胞質内に誘導される蛋白質の集合体です。ストレス顆粒には、TDP-43 や TIA1 などの RNA 結合蛋白質が数多く含まれています。ストレスが減衰すると、正常なストレス顆粒はオートファジーなどの蛋白質分解機構によって消失します。一方で、病的なストレス顆粒は消失せず、病的な TDP-43 凝集体の形成を開始することが示唆されています。

注 7：孤発性 ALS

家族性（遺伝性）ではない、原因不明の ALS。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野
教授 藤井 雅寛（ふじい まさひろ）

E-mail : fujiimas@med.niigata-u.ac.jp