

CAMD セミナー

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態と治療への展望

—TDP-43 による mRNA 軸索輸送の観点から—

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科

長野 清一 先生

2020 年 1 月 20 日(月) 16:00~17:00

第 1 研究棟 2 階 大会議室

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) およびユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD) では RNA 結合蛋白質 TDP-43 の神経細胞内での局在変化と異常沈着がみられ、その病態との関連が示唆されている。我々は TDP-43 が異常沈着する結果、同蛋白質による神経軸索への特定の mRNA の輸送機能が障害され ALS/FTLD を発症する可能性を考え、その標的 mRNA としてリボソーム蛋白質 (Rp) mRNA を同定した。Rp mRNA は軸索内で TDP-43 と結合・共局在し、TDP-43 がその輸送に関与すること、輸送された Rp mRNA は軸索内で局所翻訳されており、翻訳された Rp は内在性リボソームにアセンブリされることが示唆された。TDP-43 の発現が低下した神経細胞の軸索ではリボソームによる局所蛋白質合成能が低下し軸索伸長障害がみられたが、Rp の発現上昇によりこの障害が是正されることがわかった。

さらに ALS 患者運動神経軸索においては対照群に比し Rp mRNA の発現が低下していた。以上より ALS/FTLD において TDP-43 の局在変化・異常沈着に伴う神経変性機序として、同蛋白質による Rp mRNA 軸索輸送の障害を介した同部位での局所蛋白質合成能の低下が関与することが考えられた。

参考文献

1. Nagano S, Takahashi Y, Yamamoto K, Masutani H, Fujiwara N, Urushitani M, Araki T. A cysteine residue affects the conformational state and neuronal toxicity of mutant SOD1 in mice - Relevance to the pathogenesis of ALS. *Hum Mol Genet* 24, 3427-3439, 2015.

連絡先：認知症先進医療開発センター
分子基盤研究部 里 直行 (内線 6331)