

抄録

TDP-43 の細胞質における神経細胞死誘導機構の解明
Cause of neuronal cell death by TDP-43 in the cytoplasm

北村 朗

北海道大学先端生命科学研究院 細胞機能科学分野 助教

日本学術振興会 国際共同研究加速研究者

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)には様々な原因型が存在するが、本研究では TARDBP を責任遺伝子 (翻訳産物は TDP-43)とする ALS10 の病因解明を目的として下記の三点に着目し研究を行った。第一に、TDP-43 の 25 kDa カルボキシル末端断片 (TDP25)が凝集することで細胞死を引き起こすが、細胞質において配向を持たず形成されたオリゴマーが毒性の元となる可能性について検証した。その結果、秩序ある配向性を持つ TDP25 の凝集体は分子シャペロンである HSP70 の結合性が弱く、配向性を持たない TDP25 の凝集体には HSP70 の結合性が強いことから、配向性の違いが分子シャペロンによる認識度の違いを生むことが示唆された。さらに、このような構造の差異が細胞毒性につながる可能性も考えられる。第二に、TDP25 が凝集する機構について検証したところ、TDP25 の凝集には欠損 RRM2 (RNA と結合する領域の一部)と C 末端のグリシンに富んだ領域 (凝集性が伝播するプリオン様の構造をとる) の両者が必要であることがわかった。第三に、TDP-43 を RNAi によりノックダウン (細胞内のタンパク質存在量を減らす操作) した細胞では、ある RNA X の発現量が減少し、この発現量を外来性発現により校正すると細胞死が抑制できることを明らかにした。以上の結果から、TDP-43 から生成した TDP25 の凝集体が全長の TDP-43 を巻き込み凝集することで細胞質に封入体を形成する。この状態は細胞死を引き起こすが、この時、TDP-43 の標的となる RNA の発現量減少を引き起こすことにより、細胞死の頻度を上げることも考えられる。