

分野： 生命科学・医学系

キーワード： 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭葉変性症 (FTLD)

筋萎縮性側索硬化症(ALS)を引き起こすタンパク質の新機能を発見 ～新たな治療法開発に期待～

【研究成果のポイント】

- ◆ 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ※1、前頭側頭葉変性症 (FTLD) ※2 の原因タンパク質である TDP-43 の新たな機能を発見。
- ◆ 神経細胞の軸索では、TDP-43 が細胞内のタンパク質合成装置であるリボソームの機能維持に重要な働きをしていることがわかった。
- ◆ ALS や FTLD の発症機構の解明が進み、新たな治療法開発に繋がることが期待される。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科 長野清一准教授（神経内科学）（元国立精神・神経医療研究センター（NCNP）神経研究所疾病研究第五部 室長）および国立精神・神経医療研究センター（NCNP）神経研究所疾病研究第五部 荒木敏之部長らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭葉変性症 (FTLD) の発症に関わるタンパク質である TDP-43 が神経細胞の軸索局所でのリボソームのタンパク質合成機能を調節していることを明らかにしました。さらに、その軸索での機能の障害が ALS、FTLD の発症に関連する可能性を見出しました。

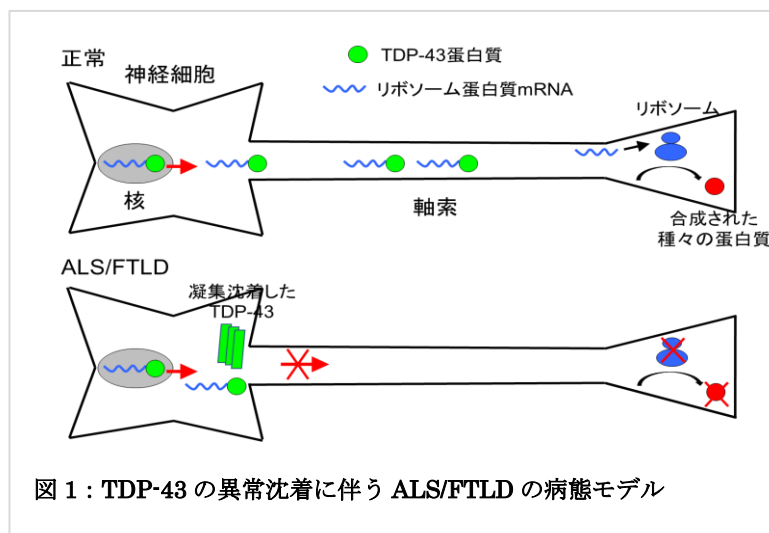


図1：TDP-43の異常沈着に伴うALS/FTLDの病態モデル

ALS および FTLD は、それぞれ運動神経、大脳皮質神経の障害により全身の筋力低下や筋肉のやせ（萎縮）、および認知症を起こす神経疾患です。これらの疾患ではいずれも TDP-43 と呼ばれるタンパク質が神経細胞内を中心に異常にたまっている（沈着している）ことが分かっていました。しかしながら、TDP-43 が神経細胞においてどのように機能しているのか、また、TDP-43 の沈着によってどのようにして ALS や FTLD が引き起こされるのかは不明でした。

TDP-43 は、メッセンジャーRNA (mRNA) と結合する性質を持っており、数多くの mRNA と結合し細胞内での成熟や輸送に働くことが示されています。今回、研究グループは、神経細胞の軸索に着目し、TDP-43 により軸索へ輸送される重要な mRNA として、リボソームタンパク質をコードする mRNA (リボソームタンパク質 mRNA) を同定しました。TDP-43 が、軸索にリボソームタンパク質 mRNA を運ぶことで、軸索で作られるリボソームタンパク質の量を保ち、そのことが軸索で種々のタンパク質を合成するために必要なリボソームの数を維持し、神経細胞の形態や機能を保つことに繋がることが明らかになりました (図1)。今回の成果により、ALS、FTLD のより詳細な発症機構の理解が進み、それを基にした新たな治療法の開発が行われることが期待されます。

本研究成果は日本時間 2020 年 8 月 16 日に、英国の学術雑誌「Acta Neuropathologica」オンライン版に掲載されました。

❖ 研究の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および前頭側頭葉変性症 (FTLD) は現在のところ根本的な治療が困難な神経疾患です。大部分の ALS 患者さんと半数程度の FTLD 患者さんでは神経細胞を中心に TDP-43 が核から消失し細胞質に異常に沈着することが報告されています。

TDP-43 は RNA (リボ核酸) 結合タンパク質です。RNA 結合タンパク質は、RNA に結合してその機能や局在を調節するタンパク質であり、TDP-43 は細胞核内の遺伝子からの mRNA の生成や成熟 (スプライシング)、成熟した mRNA の細胞質への輸送など、RNA の代謝に関わる色々な機能を持っていることが知られています。

神経細胞は軸索あるいは樹状突起と呼ばれる突起 (神経突起) を持つことが特徴であり、このような神経突起を介して神経細胞どうしがネットワークを形成し互いに情報をやり取りしています。神経突起の形態や機能を維持するためにそこには種々の必要な物質が輸送されていますが、mRNA も神経突起に運ばれてそこでタンパク質を合成するために使われています。一般に、タンパク質は、核の近く・細胞の中心付近で作られることが多いのですが、神経細胞は、長い突起を伸ばす特徴的な形と情報伝達の機能を維持するために、突起の先のほうでもタンパク質を作っています。特に神経突起が新たなネットワークを形成するときや神経突起が損傷を受けた後に再生するときには、軸索内にある mRNA から即座にタンパク質を合成していち早く対応することが重要となります。mRNA が神経突起に運ばれる際には、RNA 結合タンパク質と結合して RNA 顆粒と呼ばれる複合体を形成して輸送されることが分かっています。この RNA 顆粒の神経突起への輸送が何らかの原因で障害されると神経突起の形態や機能に異常が生じ、ひいては神経細胞全体の機能障害や細胞死が起こることになります。

本研究グループは TDP-43 が神経細胞内で異常に沈着すると正常な RNA 顆粒を形成できず、必要な mRNA を神経突起、特に長い神経突起である軸索に輸送することができなくなり、その結果神経細胞の障害を起こして ALS や FTLD を発症するのではないかと考え、TDP-43 により軸索に運ばれる mRNA の探索を行いました。

❖ 本研究の成果

本研究グループはまず、培養した神経細胞から軸索部分のみを採取する方法を確立し、その方法を用いて TDP-43 を減少させた神経細胞の軸索で減少する mRNA をマイクロアレイ法により探索しました。その結果、いろいろなリボソームタンパク質をコードする mRNA が、有意に減少する遺伝子群として見つかりました。

リボソームタンパク質は、mRNA からタンパク質を作る (これを「翻訳」といいます) のに必須の細胞内合成装置であるリボソームを構成しているタンパク質であり、リボソームによるタンパク質全体の翻訳効率に大きな影響を与えています。このリボソームタンパク質の mRNA を培養神経細胞を用いて詳しく解析したところ、リボソームタンパク質 mRNA は軸索内で TDP-43 と同じ場所に顆粒状に存在すること、リボソームタンパク質 mRNA と

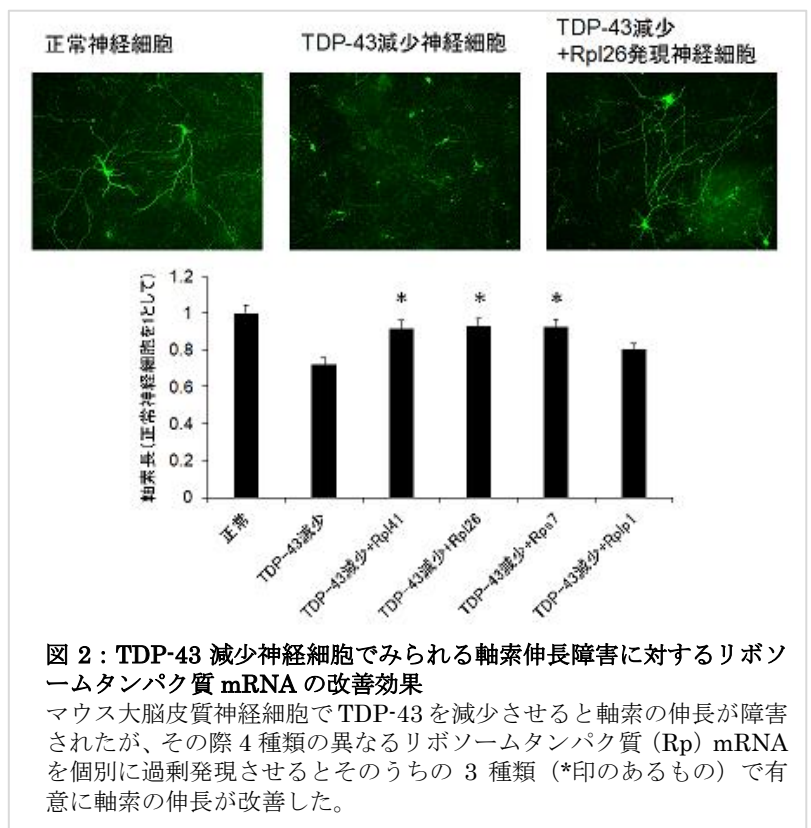


図 2 : TDP-43 減少神経細胞でみられる軸索伸長障害に対するリボソームタンパク質 mRNA の改善効果

マウス大脳皮質神経細胞で TDP-43 を減少させると軸索の伸長が障害されたが、その際 4 種類の異なるリボソームタンパク質 (Rp) mRNA を個別に過剰発現させるとそのうちの 3 種類 (*印のあるもの) で有意に軸索の伸長が改善した。

TDP-43 は互いに結合していること、TDP-43 の減少によりリボソームタンパク質 mRNA を含む顆粒の軸索への

輸送が減少することがわかりました。また軸索に輸送されたリボソームタンパク質 mRNA は神経細胞への刺激により軸索内でリボソームタンパク質へと翻訳され、リボソームの翻訳機能の維持に重要な役割を果たしていることもわかりました。

次に培養神経細胞やマウスの脳内の神経細胞で TDP-43 を減少させると徐々に軸索の伸長が悪くなってきますが、その際同時にいくつかのリボソームタンパク質 mRNA を過剰に発現させたところ、リボソームタンパク質の回復により軸索の伸長が改善することが確認できました (図 2)。さらに TDP-43 の異常沈着を認める ALS 患者さんの脳組織で主に運動神経の軸索が走行している部位を調べたところ、複数のリボソームタンパク質 mRNA が減少していることが見いだされました。

以上により **TDP-43 は神経細胞でリボソームタンパク質 mRNA を軸索に輸送する働きを持ち、それにより軸索内でリボソームタンパク質を供給してリボソームによる翻訳機能を維持していること、その機能が障害されると軸索での種々のタンパク質の合成がうまくいかず軸索の伸長が阻害されること、この TDP-43 によるリボソームタンパク質 mRNA の軸索輸送の障害が ALS および FTLD の発症と関連していると推測されることがわかりました (図 1)。**

❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

これまで、TDP-43 の異常凝集を伴う ALS、FTLD の発症原因は不明な点が多くありましたが、本研究によりそれが神経軸索におけるリボソームを介した局所翻訳機能の低下と関連する可能性が示唆されました。今後リボソームタンパク質 mRNA の軸索への輸送やそこでのリボソームタンパク質への翻訳、軸索でのリボソームの機能そのものを上昇させるような薬剤の同定により、新たな作用機序に基づく ALS および FTLD の根本的な治療法の開発が可能となることが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2020 年 8 月 16 日 (日) (日本時間) に英国科学誌「Acta Neuropathologica」(オンライン) に掲載されました。

【タイトル】

“TDP-43 transports ribosomal protein mRNA to regulate axonal local translation in neuronal axons.”

【著者名】

Seiichi Nagano^{1,2}, Junki Jinnō², Rehab F. Abdelhamid², Yinshi Jin^{2,3}, Megumi Shibata¹, Shohei Watanabe¹, Sachiko Hirokawa⁴, Masatoyo Nishizawa⁵, Kenji Sakimura⁶, Osamu Onodera⁵, Hironori Okada⁷, Takashi Okada⁸, Yuko Saito⁹, Junko Takahashi-Fujigasaki¹⁰, Shigeo Murayama¹⁰, Shuji Wakatsuki¹, Hideki Mochizuki² and Toshiyuki Araki¹

【所属】

1. 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所 疾病研究第五部
2. 大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学
3. 吉林大学 中日聯誼病院 神経内科
4. 新潟大学 脳研究所 分子神経疾患資源解析学
5. 新潟大学 脳研究所 脳神経内科学
6. 新潟大学 脳研究所 細胞神経生物学
7. 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部
8. 東京大学 医科学研究所 遺伝子細胞治療センター 分子遺伝医学
9. 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) NCNP 病院
10. 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター



本研究結果は、日本学術振興会・科学研究費補助金「基盤研究(C)」、日本学術振興会・科学研究費補助金「新学術領域研究(学術研究支援基盤形成)」、日本医療研究開発機構「橋渡し研究戦略的推進プログラム 大阪大学拠点 シーズ A」「難治性疾患実用化研究事業」、精神・神経科学振興財団および国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費などの支援を受けて行われました。

❖ 用語説明

※1 筋萎縮性側索硬化症 (ALS: Amyotrophic lateral sclerosis)

運動神経が障害され、体を動かすのに必要な筋肉が徐々に痩せていく神経変性疾患の一つ。

※2 前頭側頭葉変性症 (FTLD: Frontotemporal lobar degeneration)

神経細胞の変性や脱落により、人格変化や行動障害、言語障害などの症状を特徴とする、神経変性疾患。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

長野清一 (ながの せいいち)

大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学 准教授

TEL: 06-6879-3571

Email: nagano(a)neuro.med.osaka-u.ac.jp

荒木敏之 (あらかし としゆき)

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第5部

TEL: 042-346-1716

Email: taraki(a)ncnp.go.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3388 FAX: 06-6879-3399

Email: medpr(a)office.med.osaka-u.ac.jp

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 総務課広報係

Tel: 042-341-2711 (代表) Fax: 042-344-6745

Email: ncnp-kouhou(a)ncnp.go.jp

※Email は上記アドレス(a)の部分を@に変えてご使用ください。