

要 旨

呼吸をする、あるいは、食べ物を飲み込む、といった生命活動に欠かすことができない体の動きは、筋肉の伸び縮みを、脳がコントロールすることで生み出されている。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) は、このような脳が発する運動の指令を、最終的に筋肉に手渡す役目を担う神経細胞である「運動ニューロン」が失われ、その結果、筋肉が衰退する神経変性疾患である。本邦では、およそ 9,000 人がこの難病を患っていると推計されており、その 90%以上は、遺伝しない「孤発性」とよばれるタイプである。孤発性 ALS の運動ニューロンには、健康な細胞にはみられない、異常な物質の集積(凝集体)が含まれることが知られていたが、この凝集体の主成分が、TDP-43 と呼ばれるタンパク質であることが 2006 年に見出された(1, 2)。この発見が契機となり、TDP-43 が孤発性 ALS の発症に深く関与している、と考えられるようになった。

TDP-43 は、天然変性領域を含む RNA/DNA 結合タンパク質であり、健康な細胞においては細胞核に豊富に含まれている。一方で、ALS では、TDP-43 は細胞核から消失し、細胞質に移行して凝集体を形成する。細胞核に局在する TDP-43 が、細胞質に移行し凝集するメカニズムは、ほぼ未解明であるが、このメカニズムを詳しく理解できれば、正常に機能していた運動ニューロンが ALS において徐々に機能を失う仕組みを理解できるだけでなく、運動ニューロンの変性を抑制するための手がかりが得られるのではないかと期待されている。

近年、タンパク質の天然変性領域を光操作によって近接させ、相転移させる光遺伝学技術が開発された(3)。この技術を応用して TDP-43 を光操作によって自己会合させると、TDP-43 が、次第に細胞質の濃度を上昇させて、やがて凝集する、といったあたかも ALS で想定されているような現象が再現できることが明らかになった(4-6)。本セミナーでは、この光遺伝学を用いた相転移技術によって新たに見えてきた、運動ニューロンにおける TDP-43 の相転移の仕組みと、TDP-43 の異常な相転移が発揮する細胞毒性のメカニズムについて紹介し、未だ明らかにされていない ALS 病態について議論したい。

参考文献

1. Arai T, et al.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 351, 602–611, 2006.
2. Neumann M, et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. **Science** 314, 130–133, 2006.
3. Shin, Y. et al.: Spatiotemporal control of intracellular phase transitions using light-activated optoDroplets. **Cell** 168, 159–171 e114, 2017.
4. Mann, J. R. et al.: RNA Binding antagonizes neurotoxic phase transitions of TDP-43. **Neuron** 102, 321–338 e328, 2019.
5. Zhang, P. et al. : Chronic optogenetic induction of stress granules is cytotoxic and reveals the evolution of ALS-FTD pathology. **Elife** 8, e39578, 2019.

6. Asakawa K, et al.: Optogenetic modulation of TDP-43 oligomerization accelerates ALS-related pathologies in the spinal motor neurons. *Nature Communications* 11:1004, 2020.