

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～

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）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。吉林大学中日聯誼病院神経内科のYinshi Jinがこの研究に参加している。

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を明らかにしました（図1）。

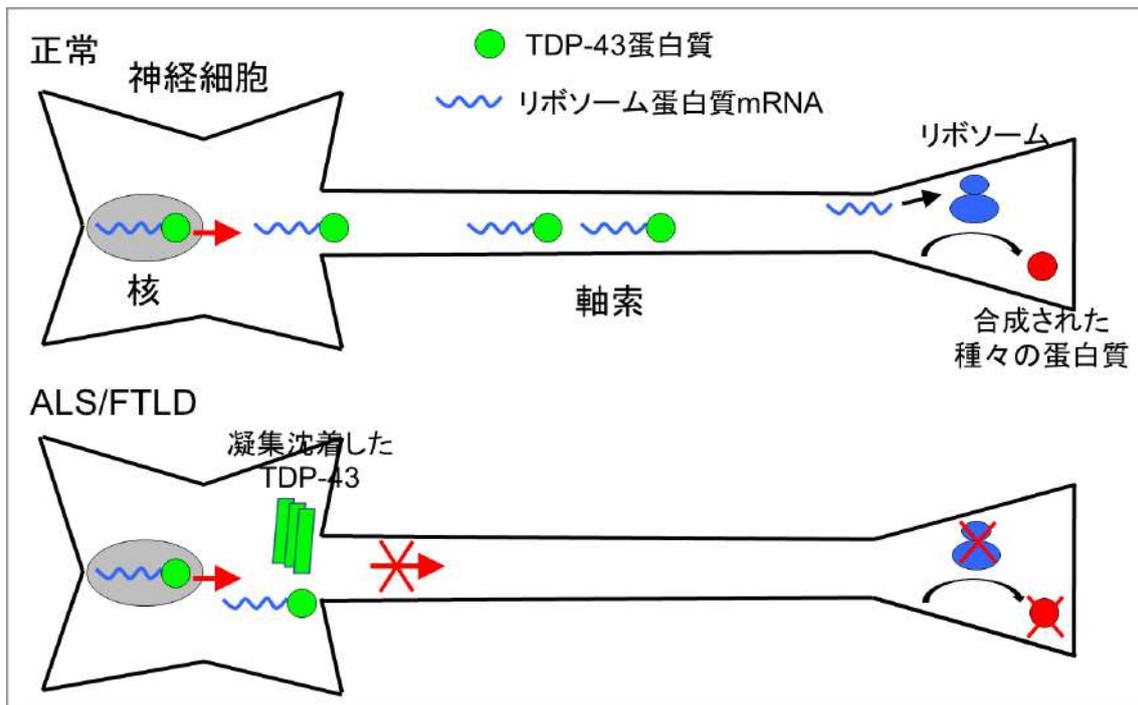


図1:TDP-43の異常沈着に伴うALS/FTLDの病態モデル

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。

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を培養神経細胞に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。

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。

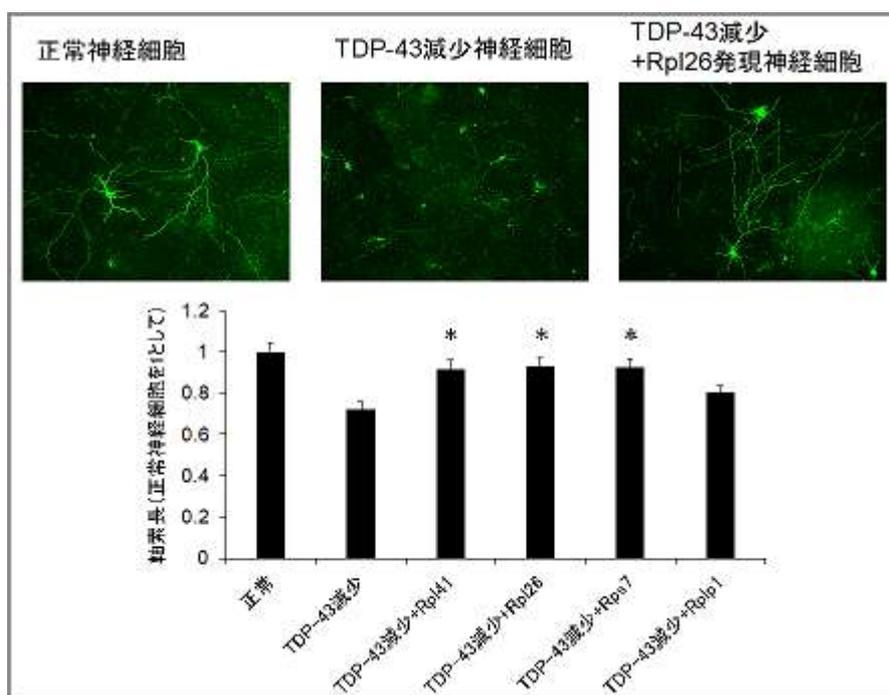


図2:TDP-43減少神経細胞でみられる軸索伸長障害に対するリボソームタンパク質mRNAの改善効果

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。

論文情報

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

雑誌: Acta Neuropathologica

URL <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-020-02205-y>

日本語原文

<https://www.ncnp.go.jp/topics/2020/20200828.html>

文 JST 客観日本編集部

