

<シンポジウム 13>筋萎縮性側索硬化症の病因 TDP-43 および FUS/TLS 研究の最前線

ねらい

座長 独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター 貫名 信行
新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科 西澤 正豊

(臨床神経 2010;50:936)

前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症のユビキチン化された封入体の構成成分として 2006 年に TDP-43 が同定された。TDP-43 は DNA/RNA 結合蛋白であり、通常核に主に分布しているこのタンパク質は疾患脳では細胞質に封入体としてみとめられる。その後 TDP-43 はリン酸化されていることも示され、家族性の症例では TDP-43 の突然変異がみとめられている。このような細胞内蓄積物質の同定からその遺伝子異常の同定、リン酸化などの修飾の同定といった発見のプロセスはアルツハイマー病のタウタンパクや、パーキンソン病の α シヌクレインの研究ときわめて類似しており、その後の研究においてこれらのタンパク質の凝集体形成メカニズムや、モデル動物の作製へと研究が展開してきたことはよく知られており、TDP-43 についても同様の展開が急速に進んでいる。本シンポジウムでは TDP-43 の病態研究について、臨床病理学的検討 (小野寺)、*in vitro* 研究からモデル動物作製 (長

谷川、横田)の現状について最新の知見の紹介をお願いした。

一方、FUS/TLS は最近 ALS6 の遺伝子として同定された RNA 結合蛋白であり、TDP-43 とともにその神経変性病態への関わりに注目が集まっている。ALS6 の病因遺伝子であることが判明する以前から、本邦においてはその機能や神経病態との関わりについては報告がなされており、FUS/TLS がポリグルタミン病の核内封入体結合タンパク質として同定されていたことは、 α シヌクレインがパーキンソン病のレビー小体の構成成分であることが判明する以前にアルツハイマー病脳の不溶性分画に同定されていた (NAC と呼ばれていた) ことを想起させる。本シンポジウムの後半では本邦の FUS/TLS の臨床病理学的検討 (村山) に関する報告とともに、本邦における神経変性にかかわる FUS/TLS 研究の紹介 (貫名) をしたい。