

## 新潟脳神経研究会特別例会の御案内

日時：令和6年2月8日(木) 17:00～18:00

場所：新潟医療人育成センター4階ホール

### 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の分子病理とその制御 — TDP-43, TBK1 を中心に —



山中 宏二 先生

名古屋大学環境医学研究所・病態神経科学分野 教授  
一般社団法人 日本神経科学学会 理事長

運動神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）では、RNA結合タンパク質である TDP-43 の病巣への蓄積が病理学的特徴として知られている。TDP-43 は通常、核に優位に局在するが、ALS や前頭側頭葉変性症（FTLD）の病巣では、核から脱出して細胞質に異常局在し、タンパク質のリン酸化、切断、凝集がみられ、TDP-43 病理（TDP-43 pathology）と呼ばれている。最近、構造生物学的解析により、TDP-43-N 末端領域が TDP-43 単量体・多量体状態を制御することが注目されている。我々は、ALS 死後脳や TDP-43 単量体変異体の解析を通じて、ALS において TDP-43 の単量体化が、TDP-43 病理形成の上流に位置する重要な分子イベントであることを見出した。一方、ALS の発症に関して多くのメカニズムが提唱されており、その一つとして小胞体・ミトコンドリア接触部（MAM）の異常が関与していることを我々は見出してきた。ALS 原因遺伝子産物である TBK1 に着目して解析すると、ALS 患者の脳・脊髄組織では TBK1 の活性化が顕著に低下していた。また、MAM を遺伝的に破綻させたマウスにおいても TBK1 活性低下が認められたことから、ALS における MAM の破綻が TBK1 の活性低下を惹起すると考えられる。さらに、MAM を破綻させたマウスでは TBK1 の活性低下に伴い、ストレス依存性に運動機能障害を呈した。したがって、MAM が TBK1 の活性化を介して運動神経細胞のストレス応答に寄与しており、ALS では MAM の破綻に伴って TBK1 の活性が低下することが運動神経変性につながっていることが示唆される。これらの結果から、TBK1 の活性維持や単量体 TDP-43 の除去が ALS の新たな治療標的として期待される。

Reference: Oiwa et al. Science Advances (2023), Watanabe et al. PNAS (2023)

どうぞ奮ってご参加ください。

（担当：脳研究所 脳神経内科学分野）

