

2012年11月9日

理研セミナー@理化学研究所

# 神経変性疾患の患者脳に蓄積する 凝集体の細胞モデル

異常タンパク質は細胞間を伝播するか？

東京都医学総合研究所

認知症プロジェクト・病態細胞生物学研究室

野中 隆

**神経変性疾患**：アルツハイマー病，パーキンソン病，前頭側頭葉変性症，筋萎縮性側索硬化症，ポリグルタミン病，プリオン病など

### 分子病態の共通メカニズム：**コンフォメーション病**

- ◆ 神経変性疾患の多くの場合，脳病変部位に**タンパク質性の細胞内封入体**が形成され，それが**神経細胞を障害**すると考えられている。
- ◆ 細胞内封入体は，各疾患に**特異的なタンパク質の立体構造（コンフォメーション）**が**変化**することにより細胞内で形成される。
- ◆ アルツハイマー病では**タウ**，パーキンソン病では **$\alpha$ シヌクレイン**が，細胞内封入体の主要構成タンパク質として知られている。



最近では，病変が**広がるメカニズム**の一つとして，細胞内封入体が**細胞から細胞**へと**伝播**し，細胞内で**凝集核（シード）**として**機能**する可能性が注目されている。

## 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

- 主として初老期(40~65才)に発症する疾患であり、前頭葉・側頭葉に限局して進行性の変性が生じる。初老期では、アルツハイマー病に次いで頻度が高い認知症である。患者数は、推定2,000~3,000人。
- アルツハイマー病とは異なり、特有の人格障害や行動障害を来す。

主要な症状として.....

- ◆ 常同行動: 毎日決まった時間に決まったことをする、特定の食べ物ばかり好んで食べる、同じメニューの食事ばかり作る。
- ◆ 社会的逸脱行為: 周囲への気配りもなく欲求のおもむくままに行動する。カラオケのマイクを離さず、人に譲らない。高速道路を逆走して追突事故を引き起こす。
- ◆ 病気の進行に伴い、言葉の障害や認知症症状が目立つようになる。

病理学的特徴として.....

- ✓ 患者脳の変性部位に、ユビキチン陽性の細胞内封入体が発見される。
- ✓ その主要な構成タンパク質は不明であった。

## 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

- 筋肉の動きを支配する運動ニューロンが変性することにより、筋肉の萎縮、筋力低下を来す神経変性疾患。進行が早く、約半数が発症後3～5年で呼吸筋麻痺を起こして死亡する難病である。多くは、認知症を伴わない。
- 発症年齢は、50～74才の年齢層に多く見られ、その中でも65～69才がピークとなっている。患者数は、7,000～8,000人。イギリスの有名な宇宙物理学者ホーキング博士も30年来の患者。最近では、クイズダービーの名回答者であった篠沢秀夫さんも患者として知られている。
- 初期の自覚症状として、箸やペンが握りにくい、腕が上がらない、頻繁につまづく、しゃべったり飲み込んだりすることが困難になる等が挙げられる。

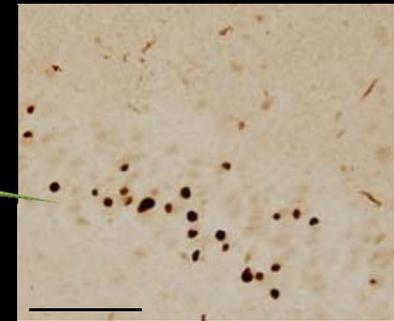
病理学的特徴として.....

- ✓ 脳・脊髄の変性部位に、ユビキチン陽性の細胞内封入体が発見される。
- ✓ その主要な構成タンパク質は不明であった。

ALS患者の一部には、認知症を伴うケースが存在すること、またFTLDの一部の患者は、運動ニューロン障害を示すことが知られており、以前から両疾患の関連性が指摘されていた。

## TDP-43: TAR DNA-binding protein of 43 kDa

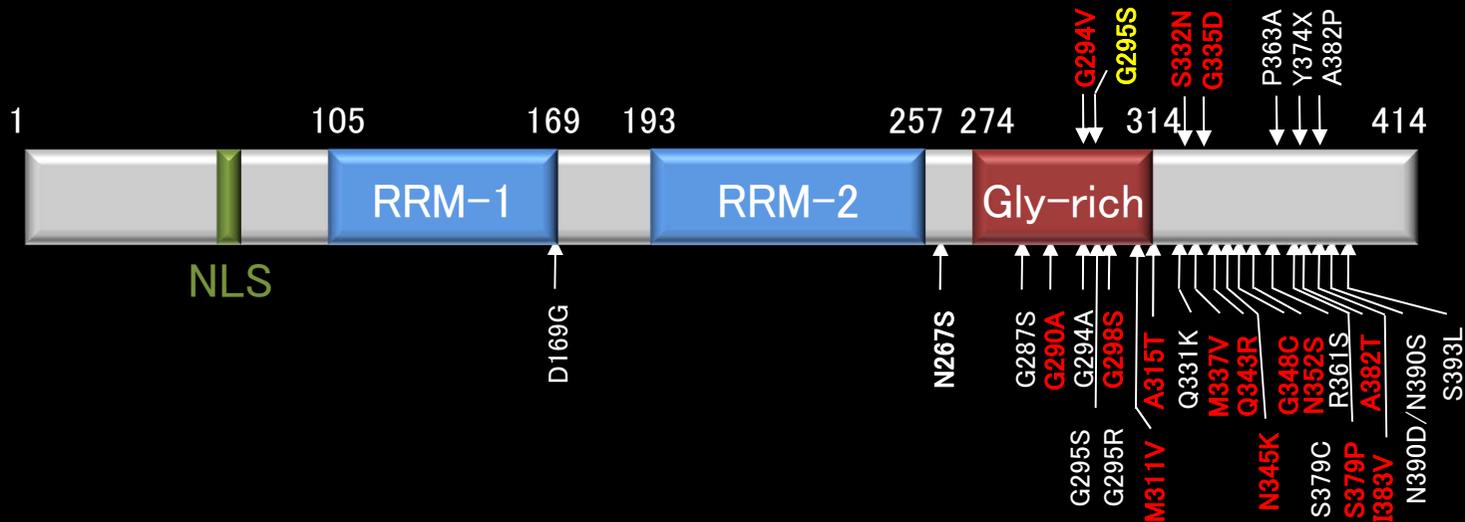
TDP-43は、前頭側頭葉変性症 (FTLD) および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者脳に認められる、ユビキチン陽性細胞内封入体の主要な構成タンパク質である。  
(Arai et al, 2006 & Neumann et al, 2006)



患者脳に見られる  
ユビキチン陽性細胞内封入体



- TDP-43は、核に局在するタンパク質で、転写制御に関与すると考えられている。
- 414アミノ酸からなるポリペプチドで、2つのRNA認識配列 (RRM) およびグリシンに富む領域 (Gly-rich) が存在する。
- 不均一核内リボ核タンパク質 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein: hnRNP) を主としたRNA結合タンパク質の一種であり、スプライシング調節に関与する。
- 嚢胞性線維症の原因遺伝子であるcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) のエクソン9をスキップさせ、スプライシング抑制因子として作用することが知られている。



- 2008年、孤発性および**家族性ALS**患者の遺伝子解析により、TDP-43遺伝子にミスセンス変異が同定された（これまでに約30変異が報告されている）。また2009年、**運動ニューロン障害を伴う家族性FTLD**においてもTDP-43遺伝子にミスセンス変異が同定された。
- これらの遺伝学的解析より、**TDP-43の異常が、FTLDやALSの発症と密接に関連することが示され**、その細胞内蓄積機構や封入体による神経変性機構などを解明することは、非常に重要であると考えられる。そこで、これらを明らかにする目的で、TDP-43の細胞内蓄積モデルの構築に取り組んだ。

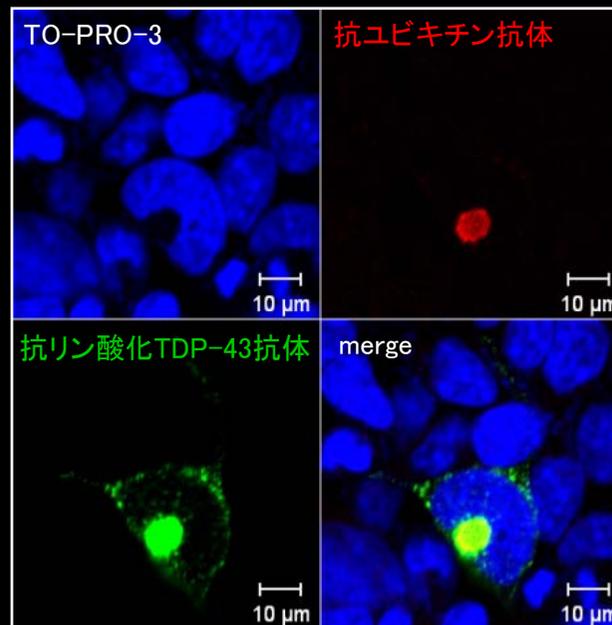
# 培養細胞を用いたTDP-43蓄積モデル(従来型)

患者脳に蓄積するTDP-43の封入体の特徴を培養細胞に再現させる。

→ TDP-43は本来核に局在するタンパク質だが、患者脳では細胞質にも蓄積が見られる。



NLS&187-192欠損変異体

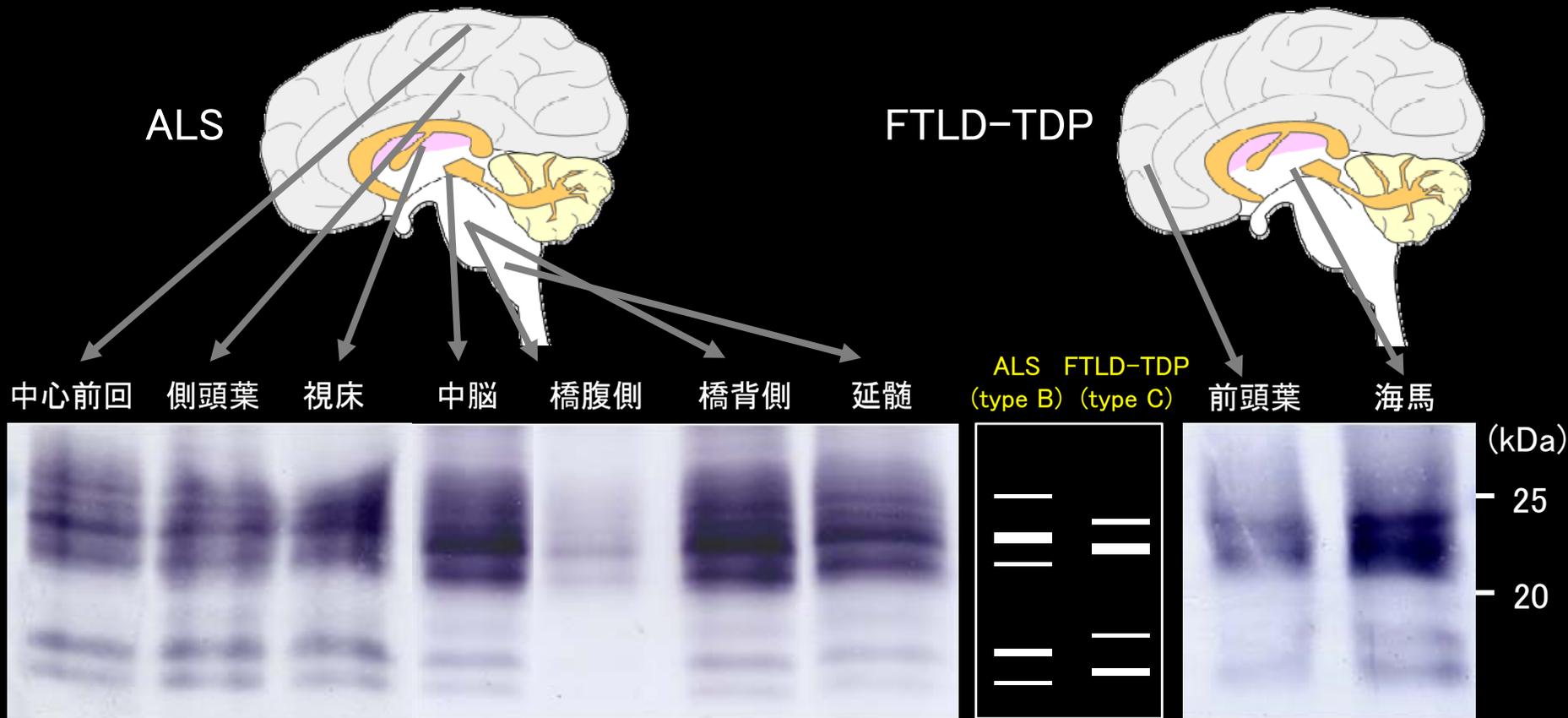


細胞質凝集体

Nonaka et al, *FEBS Lett.* 2009  
Nonaka et al, *Hum. Mol. Genet.* 2009

リン酸化およびユビキチン化されたTDP-43からなる凝集体を再現することができた。

# 患者脳の各部位におけるTDP-43のC末端断片パターンの比較



Tsuji H. et al, *Brain*, 2012

患者脳の異なる複数の部位においても、それぞれの疾患に特徴的なTDP-43の断片化が生じていることが判明した。

- 断片のパターンが異なるということは、凝集体の構造が異なることを意味しており、ある領域で形成されたTDP-43凝集体が他の領域に伝播し、そこでシードとして作用して同じ構造の凝集体が形成されると考えられる。
- 実際の患者脳においても、異常蓄積したTDP-43はプリオン様の性質を有することが示唆される。



東京都臨床医学総合研究所(本駒込)  
東京都神経科学総合研究所(府中)  
東京都精神医学総合研究所(世田谷)



2011年4月1日に一所化し、  
**東京都医学総合研究所**  
**(都医学研)**

となりました。

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6  
京王線・上北沢駅より徒歩15分  
<http://www.igakuken.or.jp>