

総会記事

## 第 188 回東京医科大学医学会総会

日 時：2021 年 11 月 6 日（土）12 時 00 分～  
開 催：ウェビナー開催  
当番分野：分子病理学分野、放射線医学分野

ポスター発表（Zoom 開催）：1-1～1-12、2-1～2-6、3-1～3-12、4-1～4-8、  
5-1～5-7、6-1～6-10、7-1～7-5、8-1～8-9

### 1-1.

筋萎縮性側索硬化症の病態を模倣する化学的にオリゴマー状態を誘導可能な TDP-43 制御システムの樹立

（大学院修士課程 2 年分子病理学分野）

○山中 喜晃

（分子病理学分野）

宮城 碧水、原田裕一郎、金蔵 康介、  
黒田 雅彦

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動神経が障害され、筋肉の萎縮や筋力低下が起こり、発症から 3～5 年で死亡する神経変性疾患である。ALS の病理学的特徴の一つに通常核に存在する蛋白質である TDP-43 が細胞質で形成する封入体が挙げられ、ALS 患者の約 9 割に見られる。近年光遺伝学的手法を用いた研究により TDP-43 の異常な液液相分離が凝集体形成に関連していると示唆されているが、TDP-43 がどのように細胞質に移行し凝集体を形成するのかが未だに解明されておらず、また、光遺伝学的手法には哺乳類を用いた *in vivo* 研究において様々な技術的な問題が存在する。そこで本研究では TDP-43 の封入体形成メカニズムを明らかにするため、小化合物によりオリゴマー化し凝集体を形成する TDP-43 を開発した。TDP-43 のオリゴマー化は小化合物 AP20187 によって誘導され、オリゴマー化した TDP-43 は相分離を起こした後、細胞質内に

誤局在し、細胞毒性を誘導した。オリゴマー化した TDP-43 は野生型 TDP-43、Fused-in-sarcoma（FUS）、TIA1、Sequestosome 1（SQSTM1）/p62 と共に凝集しており、ALS の病態を模倣していた。また TDP-43 内のドメインを欠損させた変異体を作成することにより、TDP-43 の凝集体形成と細胞質での誤局在における N 末端ドメイン、RNA 認識モチーフ、核外移行シグナル、低複雑度領域の役割を明らかにした。家族性 ALS の原因となる TDP-43 の変異体では TDP-43 の凝集性が強化されていた。今回作成した小化合物で TDP-43 の凝集体形成を誘導する実験系は非常に独自性の高い研究であり、生体内で毒性を持たないことは実証済みであり、大量培養や *in vivo* での凝集体形成誘導が可能であるといった利点があることから、今後様々な研究に応用可能である。蛋白質の封入体形成は ALS における TDP-43 のみならず、様々な神経変性疾患においても見られる特徴である事から、封入体形成機構の解明は医学的にも重要な課題である。