

## 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子である TDP-43 に結合し、病的な TDP-43 凝集体の形成を抑制する分子を発見

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (注 1) は、運動神経細胞 (注 2) の細胞死による運動機能の低下を主症状とする神経変性疾患です。TDP-43 は ALS の主要な原因遺伝子です。ALS 患者の運動神経細胞では、TDP-43 蛋白質 (注 3) が異常な凝集体を形成し、この凝集体が神経細胞に細胞死を誘導し、ALS が発症します。新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野の高橋雅彦准教授、藤井雅寛教授らの研究グループは、ストレスにさらされた細胞において、USP10 蛋白質 (注 4) と G3BP1 蛋白質 (注 5) が TDP-43 に結合し、異常な TDP-43 凝集体の形成を抑制することを発見しました。USP10 の発現が低下した細胞では、TDP-43 は細胞質内で不溶性の凝集体を形成しました。一方、ALS 患者の脊髄病変部の TDP-43 凝集体は、USP10 陰性であり、USP10 との結合を逃れた TDP-43 が病的な凝集体を形成していることが示唆されました。

### 【本研究成果のポイント】

- 細胞質の TDP-43 は USP10 と G3BP1 に結合した。この結合により、ストレス下の TDP-43 は、細胞質の蛋白質凝集体であるストレス顆粒 (注 6) とアグリソーム (注 7) に局在した。
- RNA (注 8) と結合できない TDP-43 の変異体は、USP10/G3BP1 に結合できなかった。USP10/G3BP1 に結合できない TDP-43 の変異体は、ストレス顆粒やアグリソームとは異なる、USP10/G3BP1 陰性の異常な凝集体を形成した。
- USP10 の発現が低下すると、ストレス下の TDP-43 は細胞質に不溶性の異常な凝集体を形成した。
- ALS 患者の TDP-43 凝集体の多くは USP10 を含んでいなかった。

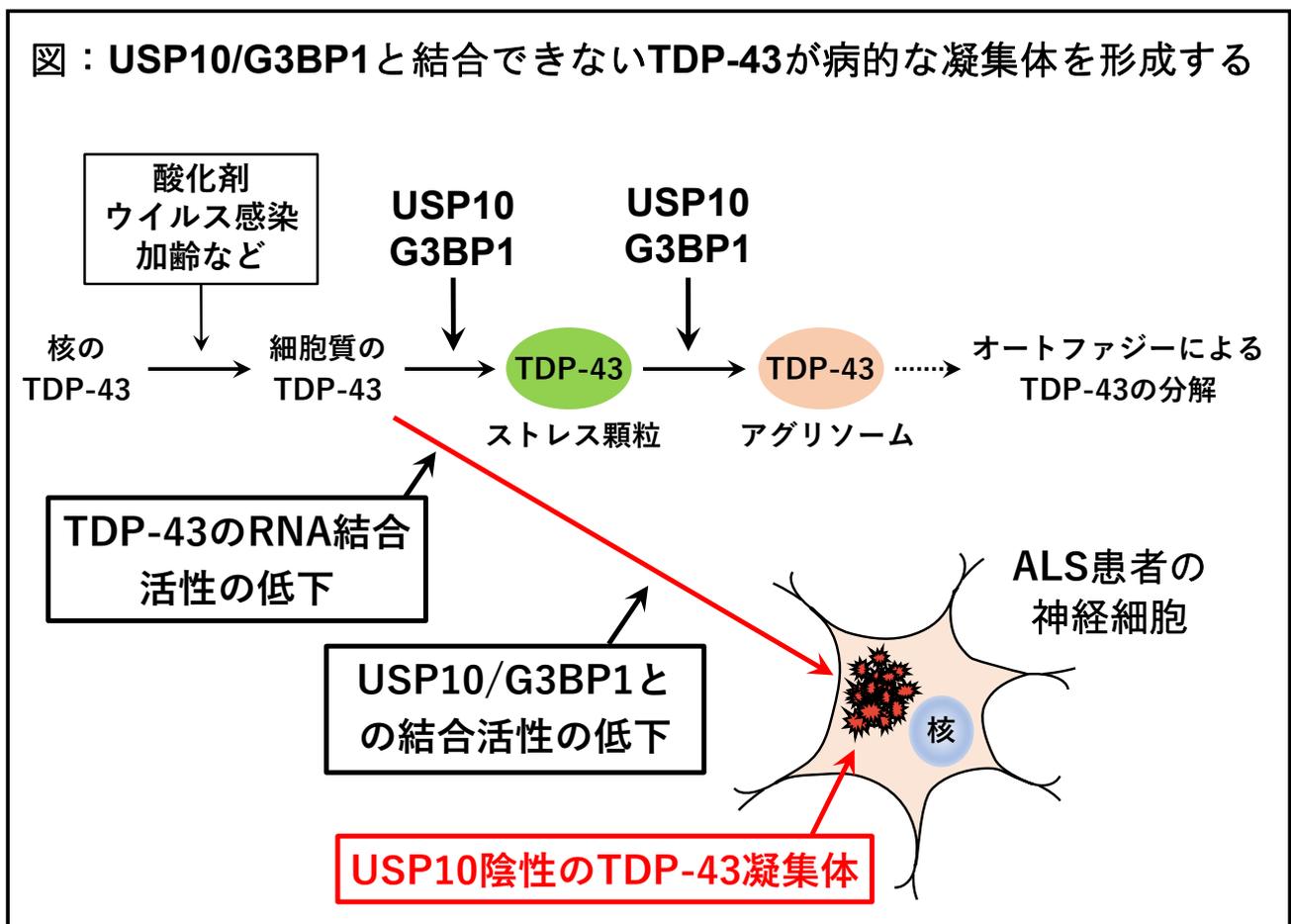
### I. 研究の背景

ALS は、運動神経細胞の細胞死を特徴とする致死性の神経変性疾患です。TDP-43 は、ALS の主たる原因遺伝子です。TDP-43 は、ALS の運動神経細胞の細胞質で、異常な蛋白質凝集体を形成し、この TDP-43 凝集体が神経細胞に細胞死を引き起こし、ALS を発症させます。しかしながら、ALS 患者の運動神経細胞で TDP-43 の凝集体がどのように形成されるのかはまだ不明です。

### II. 研究の概要

定常状態では、TDP-43 は細胞の核に局在しています。細胞にストレスを加えると (プロテア

ソーム阻害剤の処理など)、TDP-43 の一部が細胞質に移動し、まずストレス顆粒に、次いでアグリソームに局在しました (図)。アグリソームに局在した TDP-43 は、オートファジーによって分解されることが報告されています。細胞質の TDP-43 は、2 つの蛋白質 (USP10 と G3BP1) に結合し、ストレス顆粒とアグリソームに局在しました。TDP-43 が USP10/G3BP1 に結合するためには、TDP-43 が RNA に結合することが必要であり、RNA に結合できない TDP-43 の変異体は USP10/G3BP1 に結合できませんでした。重要なことは、RNA/USP10/G3BP1 に結合できない TDP-43 の変異体は、細胞質で異常な USP10 陰性の凝集体を形成したことです。さらに、USP10 の発現を低下させても、TDP-43 は細胞質内で不溶性の凝集体を形成しました。一方、ALS 患者の神経細胞では、TDP-43 凝集体のほとんどに USP10 が含まれていませんでした。ALS 患者では TDP-43 の RNA 結合活性が低下していることが報告されています。したがって、今回の研究は、ALS 患者の TDP-43 は RNA 結合活性が低下し、USP10/G3BP1 と結合できないために、病的な TDP-43 凝集体を形成していることを示唆しています。



### Ⅲ. 研究の成果

日本での ALS 患者数はおよそ 1 万人です。現在のところ ALS に対して効果的な治療薬は開発されていません。本研究は、USP10 の活性化剤が治療薬として有望であることを示しています。

### Ⅳ. 今後の展開

今後は、USP10 を活性化する薬剤の開発を進めていきます。また、ALS 以外の神経変性疾患においても、病原性蛋白質の凝集に USP10 が関与しているかどうかを解析する予定です。

## V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2022年1月10日、Molecular and Cellular Biology 誌（インパクトファクター：4.272）のオンライン速報版に掲載されました。

論文タイトル：USP10 inhibits aberrant cytoplasmic aggregation of TDP-43 by promoting stress granule clearance

著者：Masahiko Takahashi, Hiroki Kitaura, Akiyoshi Kakita, Taichi Kakihana, Yoshinori Katsuragi, Osamu Onodera, Yuriko Iwakura, Hiroyuki Nawa, Masaaki Komatsu, Masahiro Fujii

doi: 10.1128/MCB.00393-21

### 用語の説明

#### 注 1：筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

運動神経細胞の機能低下による筋萎縮と筋力低下を特徴とする神経変性疾患です。症状は急速に進行し、発症から死亡までの平均期間はおよそ 3.5 年です。

#### 注 2：運動神経細胞

脳や脊髄に存在し、神経突起を筋肉に延ばし、脳や脊髄からの指令を筋肉に伝える神経細胞です。

#### 注 3：TDP-43 蛋白質

家族性および孤発性 ALS の原因遺伝子です。RNA に結合し、スプライシングなどの RNA の機能に関与しています。TDP-43 蛋白質は通常は核内に発現していますが、ALS 患者の神経細胞では、細胞質内に凝集体を形成しています。この TDP-43 の凝集体が、ALS を発症させると考えられています。

#### 注 4：USP10 蛋白質

脱ユビキチン化酵素活性を持つ蛋白質の 1 つです。脱ユビキチン化酵素は蛋白質に付加されたユビキチンを除去します。ユビキチンは 76 個のアミノ酸からなる蛋白質です。ユビキチンが付加された蛋白質は蛋白質の機能が変化します。例えば、ユビキチン化された蛋白質は、プロテアソームやオートファジーによる蛋白質分解を受けやすくなります。また、ユビキチン化された蛋白質はシグナル伝達にも関与します。

#### 注 5：G3BP1 蛋白質

RNA に結合する蛋白質で、ストレス顆粒の形成に必須です。

#### 注 6：ストレス顆粒

種々のストレスやウイルス感染などにより、細胞質内に形成される RNA と蛋白質の複合体です。細胞死を阻害する活性や抗ウイルス活性を持ちます。

#### 注 7：アグリソーム

細胞の蛋白質分解活性が低下したときに、細胞質の中心体の近くに形成されるユビキチン化蛋白質の凝集体です。

#### 注 8：RNA

RNA はリボースを糖成分とする核酸です。mRNA（メッセンジャーRNA）は DNA から読み取られた遺伝子情報をもとに蛋白質合成を行います。



**本件に関するお問い合わせ先**

新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野

教授 藤井 雅寛 (ふじい まさひろ)

E-mail : [fujiimas@med.niigata-u.ac.jp](mailto:fujiimas@med.niigata-u.ac.jp)