

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	今 泉 研 人
主 論 文 題 名 Pathogenic Mutation of TDP-43 Impairs RNA Processing in a Cell Type-Specific Manner: Implications for the Pathogenesis of ALS/FTLD (TDP-43の変異は細胞種特異的にRNAプロセスを障害する: 筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉変性症の病態メカニズムへの考察)				
(内 容 の 要 旨) <i>TARDBP</i>遺伝子にコードされるTransactivating response element DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) は、RNA結合タンパク質として知られ、スプライシング、ポリアデニル化などのRNA制御において中心的な役割を担う。<i>TARDBP</i>遺伝子変異によるTDP-43の機能喪失は筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) や前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration: FTLD) の病態に深く関与していることが知られている。しかし、変異TDP-43がRNA制御に具体的にどのような影響を及ぼすかは、十分に検討されていない。さらに、TDP-43は神経系にとどまらず様々な臓器に発現しているものの、変異TDP-43は神経細胞のみに障害を引き起こす。このTDP-43関連病態の細胞種特異性についてはほとんど研究されていない。本研究では、FTLDを引き起こすTDP-43変異 (K263E) に着目し、この変異を持つヒト人工多能性幹細胞 (iPS細胞) をゲノム編集によって作成した。このiPS細胞から大脳皮質神経細胞を誘導し、RNAシーケンス解析を行うことで、遺伝子発現、スプライシング、ポリアデニル化などのRNA制御の変化を多角的かつ網羅的に捉えた。変異型TDP-43は、<i>STMN2</i>遺伝子、<i>UNC13A</i>遺伝子などALS/FTLD病態に深く関与することが知られている遺伝子のRNAプロセス異常を引き起こすことが確認された。さらに、変異型TDP-43によって引き起こされるこれらのRNAプロセス異常は全て、TDP-43ノックダウンにより誘発されるものと極めて類似しており、変異によるTDP-43機能障害を強く示唆した。興味深いことに、iPS細胞や神経前駆細胞などの非神経細胞においては、変異型TDP-43によるRNAプロセス異常は観察されなかった。一方で、TDP-43ノックダウンは非神経細胞においても神経細胞と同様にRNAプロセスに障害をもたらす。これらのことから、K263E変異型TDP-43は神経細胞特異的にRNAプロセス障害をもたらすことが示された。 本研究は、変異型TDP-43によって引き起こされるRNAプロセス障害の特徴を明らかにし、ALS/FTLDの病態におけるTDP-43機能障害の細胞種特異性を示すものである。				