

遺伝性精神疾患の治療基盤開発にむけた神経変性機構の解析

七浦仁紀

奈良県立医科大学 脳神経内科

【研究の背景】

前頭側頭型認知症(FTD)等の認知症・精神神経疾患は、細胞内にタンパク質の凝集体が出現して神経変性が進行し、根本的な治療法はない。また FTD は、重篤な神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)と分子メカニズムが共通する同一スペクトラム上の疾患として知られる。近年、FTD/ALS 関連遺伝子の研究から、低複雑性(low-complexity : LC)ドメインを持つ RNA 結合タンパク質の相分離異常が病的なアミロイド様線維形成に重要であること、また相分離を制御する因子についても注目されている。これまでに FTD/ALS の原因として最も多い C9orf72 遺伝子変異において、相分離制御因子の機能が阻害される分子メカニズムを明らかにした¹⁾。C9orf72 遺伝子変異をもつ FTD/ALS は、FUS や TDP-43 等の RNA 結合タンパク質の凝集体が形成される点で、他の原因による FTD/ALS と共通の分子病態が背景にあることが推測され、そのメカニズム解明が望まれている。

【目 的】

FTD/ALS における相分離制御因子および破綻要因に注目し、認知症・精神神経疾患における神経変性機序解明、治療薬開発へつなげることを目的とする。

【方 法】

FUS などの FTD/ALS 関連タンパク質の LC ドメインがゲルを形成する性質を利用した、hydrogel binding assay と呼ばれる生化学的手法により相分離の評価を行った。GFP および mCherry タグを付加した LC ドメインについて、大腸菌発現系を用いてリコンビナントタンパク質を発現・精製した。得られた mCherry 融合 LC タンパク質溶液をソニケーション・濃縮してハイドロゲルドロップレットを作製し、GFP 融合 LC タンパク質との結合を共焦点顕微鏡にて観察した。さらに、Kap β 2 などの相分離制御因子を添加して、GFP 信号強度の変化を測定することで、相分離制御能を定量的に評価した。

【結 果】

FTD/ALS 関連タンパク質 FUS、TDP-43、hnRNPA2 の LC ドメインによる hydrogel binding assay では、遺伝子変異による相分離性の変化がみられた。また、疾患感受性遺伝子として報告されている ZNF512B や、疾患特異的 iPS 細胞由来の運動ニューロンの RNA-seq データから、Zinc finger domain (ZNF) に着目した。GFP タグを付加した ZNF のリコンビナントタンパク質を精製し、同様の評価を行ったところ、ZNF が FUS、TDP-43、hnRNPA2 の LC ハイドロゲルと結合することが明らかとなり、さらに ZNF による LC ドメインポリマー伸長抑制効果が示唆された。

【考 察】

本研究により、FTD/ALS 関連タンパク質の疾患関連変異による相分離性への影響が明らかとなった。さらに、ZNF の LC

ハイドロゲル結合能およびLCドメインポリマー伸長抑制効果がみられたことから、ZNFがLCドメインポリマーを認識し、相分離制御因子として機能することが示唆された。本研究結果は共著者として国際誌に報告した²⁾。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で得られた相分離異常とその制御に関する知見は、FTD/ALSをはじめとする認知症・精神神経疾患の病態解明および治療法開発への基盤となることが期待される。

【参考・引用文献】

1. **Nanaura H**, Kawamukai H, Fujiwara A, Uehara T, Aiba Y, Nakanishi M, Shiota T, Hibino M, Wiriyasermkul P, Kikuchi S, Nagata R, Matsubayashi M, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Morikawa N, Iguchi N, Kiriyama T, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, Oda T, Kodera N, Toma-Fukai S, Sato M, Taguchi H, Nagamori S, Shoji O, Ishimori K, Matsumura H, Sugie K, Saio T, Yoshizawa T, Mori E. C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. *Nat Commun* 2021; 12: 5301.
2. Iguchi N, Isozumi N, Hattori Y, Imamura T, Yokoyama T, So M, **Nanaura H**, Kiriyama T, Eura N, Yamaoka M, Iwasa N, Shiota T, Nakanishi M, Konishi N, Ito H, Takeuchi A, Mori M, Ohki S, Kumeta H, Koga H, Watabe M, Mabuchi T, Kanemura S, Okumura M, Tanaka Y, Morishima K, Sugiyama M, Ide F, Matsumura H, Yoshizawa T, Ota I, Suzuki N, Aoki M, Yamashiro Y, Saio T, Sugie K, Mori E. Zinc finger domains bind low-complexity domain polymers. *Nat Commun* 2025; 16: 8922.