

筋萎縮性側索硬化症と RNA 結合タンパク質 Amyotrophic lateral sclerosis and RNA-binding proteins

河原 行郎
 Yukio Kawahara

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子機能制御学

要約

筋萎縮性側索硬化症は上位および下位の運動ニューロンが選択的に変性し全身の筋力が低下していく神経難病である。近年, TDP-43 や FUS など, 機能や構造に共通性のある RNA 結合タンパク質がその病態に深く関与していることが明らかになってきた。とくに, 変性したニューロンに認められる TDP-43 陽性の封入体は孤発性を含めた大部分の筋萎縮性側索硬化症に共通した病理像であり, TDP-43 は発症および病態の鍵をにぎっている。また, 原因遺伝子がつぎつぎと同定されるようになり, その一部は前頭側頭葉変性症とよばれる痴呆性疾患と同一の疾患スペクトラムにあることも判明してきた。現在, 筋萎縮性側索硬化症においては, RNA 結合タンパク質に共通する機能や標的の制御異常という観点と, これらタンパク質を中心とした凝集体の形成による毒性という観点の両面から研究が進められている。ここでは, 筋萎縮性側索硬化症の研究の最新の動向について, とくに, RNA 結合タンパク質や RNA 代謝にかかわるタンパク質に焦点をあて解説する。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は運動ニューロンが選択的に変性し全身の筋力が低下していく神経難病である。中年期よりのちに発症するケースが多く, いったん発症するとその進行は早く, 多くは数年で呼吸不全にいたる。明らかな遺伝性を示すケースは全体の 1 割ほどで, 多くは孤発性である。1 年間の新規の発症者は人口 10 万人あたり約 1 人で, わが国には 9000 人弱の患者が存在する。依然として根治療法はない。2006 年までは, 遺伝性の筋萎縮性側索硬化症の原因として同定された遺伝子は *SOD1* 遺伝子や *ALS2/Alsin* 遺伝子などが

ざられており, また, 大部分をしめる孤発性の筋萎縮性側索硬化症の発症機構において, これらの原因遺伝子がどこまでかかわっているのかという議論もたえなかった。しかし, 2006 年, TDP-43 (TAR DNA-binding protein of 43 kDa) とよばれる RNA 結合タンパク質が, 変性したニューロンの細胞質の封入体においてユビキチン化, 異常なリン酸化, 断片化などの修飾をうけ蓄積していることが発見され^{1,2)}, これを契機に, 筋萎縮性側索硬化症の研究は大きく進展した。とくに, 次世代シーケンサーの実用化にともない少数の試料からでも変異遺伝子を同定できるようになったことや全エクソン解析が容易になったことにより, 筋萎縮性側索硬化症の発症と関連する遺伝子変異がつぎつぎと報告されるようになった。2009 年以降, 毎年 3~5 個ほどの新規の遺伝子変異が同定されており, 全体では 20 をこえている³⁾。これらのなかには構造的に類似性の高い RNA 結合タンパク質をコードした遺伝子が多く含まれており, RNA 結合タンパク質を介したなんらかの異常が筋萎縮性側索硬化症の発症の鍵をにぎると考えられるようになってきた。

1. 筋萎縮性側索硬化症と TDP-43

TDP-43 が変性したニューロンの細胞質の封入体に蓄積しているという発見は^{1,2)}, 筋萎縮性側索硬化症の研究に多くのパラダイムシフトをもたらした。

その 1 つ目は, 同様の病理像が痴呆性疾患の一種である前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL) の一部にも見いだされたことである。さらに, この発見からまもなく, 頻度はきわめてまれながら, 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症の一部において TDP-43 をコードする *TARDBP* 遺伝子の変異が同定された^{4,5)} (図 1)。このため, 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症の一部はひとつの疾患スペクトラムとしてとらえられるようになり, とくに, TDP-43 陽性の封入体をと

もなうケースは TDP-43 タンパク質症 (TDP-43 proteinopathy) とよばれるようになった。すなわち、筋萎縮性側索硬化症の患者には進行とともに痴呆を呈するケースがあり、また逆に、はじめ痴呆を発症しのちに筋萎縮性側索硬化症の症状を呈する場合もあることから、同じ原因遺伝子をもっているにもかかわらず症状の発症や進行にはばらつきのあることもわかってきた。また、これまで筋萎縮性側索硬化症においては細胞体が多い、軸索が長いなど形態的な特異性を念頭におき運動ニューロンの選択的な脆弱性が考えられてきたが、大脳皮質のニューロンにも脆弱性という観点で類似するニューロンがあることが判明し、これらのニューロンに共通した分子特性を考慮する必要性がでてきた。

2 番目は、*SOD1* 遺伝子の変異が原因で生じる遺伝性筋萎縮性側索硬化症など一部を除き、TDP-43 陽性の封入体は遺伝性あるいは孤発性にかかわらずほとんどの筋萎縮性側索硬化症に共通して認められる病理像であることが見出された点である^{1,2,6)}。これまで、その大部分をしめる孤発性の筋萎縮性側索硬化症については病態にせまる手がかりに乏しかったが、TDP-43 はほとんどの筋萎縮性側索硬化症に共通する発症に關与する鍵タンパク質として認識されるようになった。

3 つ目は、本来、TDP-43 は約 9 割が核に局在しているが、変性したニューロンにおいてはほとんどすべてが細胞質の封入体に蓄積し核から消失しているという病理所見が得られたことである^{1,2)}。したがって、変性したニューロンにおいては、本来、核ではたされている TDP-43 の生理的な機能は喪失しているはずである。このため、封入体を構成する TDP-43 凝集体が毒性を発揮し細胞死にいたるといった毒性の獲得の面と、TDP-43 の機能の異常という面から病態の研究が展開されるようになった。

2. TDP-43 の機能と病態

次世代シーケンサーを駆使した網羅的な解析によれば、TDP-43 は 6000 種以上の RNA の 40,000 以上の部位に結合しているという^{7,8)}。UG 配列の豊富な領域に好んで結合し、結合部位の大部分はイントロンにある^{7,8)}。TDP-43 はこれら標的となる RNA のプロセッシングをさまざまなステップで制御しており、転写、スプライシング、RNA 輸送、RNA の安定化にくわえ、マイクロ RNA の発

現の促進など、その機能は多様である⁹⁻¹¹⁾ (図 2a)。

野生型のヒト TDP-43 を過剰に発現したトランスジェニックマウスは、運動ニューロンの変性により筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈する。また、前頭側頭葉変性症において認められるような大脳皮質のニューロンの変性も認められる¹²⁾。さらに、TDP-43 陽性の封入体が形成され、断片化した TDP-43 の蓄積も認められる。同様に、遺伝性の筋萎縮性側索硬化症において同定された変異型 TDP-43 を発現させたトランスジェニックマウスも、筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈する¹³⁾。これらの所見は、運動ニューロンなど特定のニューロンは TDP-43 の変異の有無にかかわらず、とくに、TDP-43 の過剰な状態に脆弱であることを示唆している。

TDP-43 を介した細胞死の誘導の機構については、さきに述べたように、毒性の獲得と機能の異常という 2 つの考え方がある。まず前者については、TDP-43 は C 末端の領域にプリオン様ドメインを保有しており凝集しやすい性質のあることに由来する^{14,15)} (図 1)。とくに、その断片化により産生される C 末端の断片は凝集の効率が高いため封入体に蓄積しやすいと考えられる (図 2b)。実際に、培養細胞に C 末端の断片だけを発現させると凝集体を形成し細胞死が誘導される¹⁶⁾。また、筋萎縮性側索硬化症において同定されている *TARDBP* 遺伝子の変異のほとんどは C 末端の領域に集中しており、変異が導入されるとさらに安定化し凝集しやすくなることも知られている^{17,18)} (図 1)。さらに、プリオン病のように、ある細胞において凝集した TDP-43 がほかの細胞にも伝搬して凝集を促進する可能性も示唆されている¹⁵⁾。したがって、ヒト TDP-43 を過剰に発現したトランスジェニックマウスのように TDP-43 が凝集しやすい状況となれば、つぎつぎと断片化と凝集体の形成による毒性が運動ニューロンに拡散しうるので、毒性獲得説では凝集体の形成にともなう細胞死の誘導が筋萎縮性側索硬化症の病態の主要な原因ではないかと考える (図 2b)。

一方で、TDP-43 が核から細胞質の封入体へと移行すると、本来、核においてはたしている機能は喪失されることから、TDP-43 による RNA 制御の異常が細胞死の主要な原因であるとする考え方もある (図 2b)。実際、運動ニューロンに特異的な TDP-43 のノックアウトマウスは晩発性に筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈する¹⁹⁾。また、

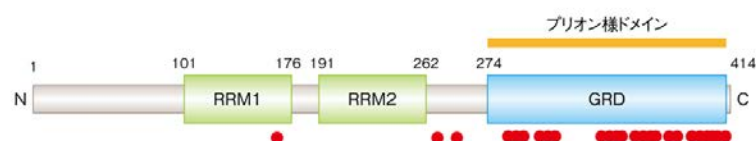


図 1 筋萎縮性側索硬化症または前頭側頭葉変性症において報告されている TDP-43 の変異

変異の位置を赤色の丸で示した。

RRM : RNA 結合モチーフ, GRD : グリシンリッチドメイン。

TDP-43 が細胞質の封入体に移行するまえの段階から RNA 制御に異常をきたしていることを示唆する所見もあることから^{10,20}, 凝集体の形成は細胞死を加速させるものの, 初期的なニューロンの変性の原因は TDP-43 の機能の異常にある可能性が示唆されている. いずれにしても現状では, なぜ運動ニューロンなど特定のニューロンが TDP-43 の過剰な状態に脆弱であるのか, また, 筋萎縮性側索硬化症の患者の運動ニューロンにおいて TDP-43 の代謝に初期的にどのような異常が生じているのかは解決されていない. かりに, TDP-43 の機能の異常が初期的なニューロンの変性の原因であるなら, 特異的な TDP-43 の機能あるいはその標的が運動ニューロンに存在すると予想されることから, これらが同定できれば病態の解明にむけ大きく前進すると考えられる.

3. 筋萎縮性側索硬化症と FET ファミリー

2009 年, 遺伝性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子として *FUS* (fused in sarcoma) 遺伝子が同定された^{21,22} (図 3). この遺伝子の産物 *FUS* は TDP-43 と同様に RNA 結合タンパク質であること, 前頭側頭葉変性症の一部に *FUS* 遺伝子の変異が同定されたことから, 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症の病態には共通して RNA 結合タンパク質が関与するのではないかと考えられるよ

うになった. *FUS* は核により多く局在するが, TDP-43 と比べると細胞質に局在する割合は多い. また, 5500 種以上の RNA の 44,000 以上の部位に結合することが知られており, スプライシングや mRNA の安定化など RNA の機能に多様に関与している²³⁻²⁵. しかしながら, おおまかには TDP-43 とは標的や結合部位は異なっており, 共通する標的はかざられている^{23,24}. 筋萎縮性側索硬化症において同定されている変異は N 末端側のプリオン様ドメインと C 末端側の核局在化シグナルの付近に多い²⁶ (図 3). 核局在化シグナルの側に生じた変異は *FUS* の局在を核から細胞質へと変えることもあり, これらの変異をもつ患者はより早期に発症する傾向にある²⁷. また, TDP-43 と同様に, プリオン様ドメインがあるため凝集体を形成しやすく, *FUS* 遺伝子の変異をともなう筋萎縮性側索硬化症では多くのケースにおいて *FUS* 陽性の封入体が認められる^{21,22}. 一方で, *FUS* 陽性の封入体をもつケースでは TDP-43 の異常をともなわないこと, *FUS* 遺伝子に変異をもたない前頭側頭葉変性症でも *FUS* 陽性の封入体の認められるケースのあることから²⁸, 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症には TDP-43 に依存しない *FUS* を介した発症の病態があると考えられている. 実際, 野生型のヒト *FUS* を過剰に発現するトランスジェニックマウスは麻痺を生じ生後 3 カ月で死にいたる²⁹. また, 変異型

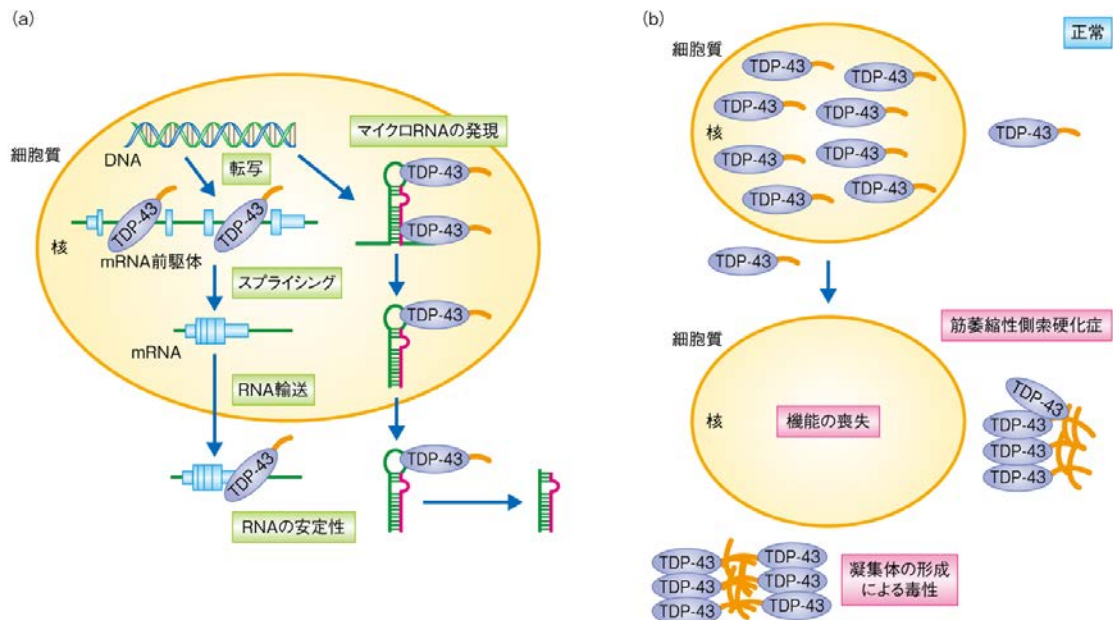


図 2 TDP-43 の機能と TDP-43 を介した細胞死の誘導の機構

(a) TDP-43 は, 転写, スプライシング, RNA 輸送, RNA の安定化, マイクロ RNA の発現 (右側の経路) の促進など, 多様な機能をもつ.

(b) TDP-43 はおもに核に局在しているが, 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症では核から消失し細胞質において凝集する. このため, TDP-43 の核における機能の喪失と, 細胞質における凝集体の形成による毒性により, 複合的に細胞死が引き起こされると考えられている.

TDP-43 のオレンジ色の部分は, プリオン様ドメインを示す.

のヒト FUS の発現を生後から誘導したラットでは生後 70 日で麻痺を生じ死にいたる³⁰⁾. このように, TDP-43 と同様に, モデル動物においては変異の有無にかかわらず FUS の過剰発現により運動ニューロンに症状を呈する.

FUS は構造的に近い TAF15 (TATA-binding protein associated factor 15) と EWSR1 (Ewing sarcoma breakpoint region 1) とともに FET ファミリーを構成する (図 3). これらは構造的に近いだけでなく, さまざまながんにおいて染色体転座の生じやすい領域にあるという点もあわせもつ²⁶⁾. このため, TAF15 遺伝子および EWSR1 遺伝子についても変異解析が進められ, 筋萎縮性側索硬化症において特異的な変異が同定された^{31,32)} (図 3). また, FET ファミリーには共通してプリオン様ドメインが存在するため凝集しやすい傾向にあり, 本来はおもに核に局在している FET ファミリータンパク質は変性したニューロンにおいては細胞質に移行している. このように, TDP-43 と FET ファミリーについては病理像においては相互に排他的であるが, 構造や生理的な機能においては共通点が多く, 筋萎縮性側索硬化症の発症にいたる経路はある程度まで類似しているのではないかと予想される. これに関しても, TDP-43 と FET ファミリーとのあいだには共通した RNA 制御の機能や標的 RNA があり, その制御の異常により筋萎縮性側索硬化症は発症するのではないかと考えたり, 構造的な類似性からともに凝集しやすく, これにより毒性を獲得するのではないかと考え方があ

4. 筋萎縮性側索硬化症とリピート配列の異常な伸長

2010 年から 2011 年にかけて, 筋萎縮性側索硬化症の病態を考えるうえで, さらに重要な発見があいついだ. これまで, 遺伝性脊髄小脳変性症や筋緊張性ジストロフィー

などにおいては特定のリピート配列の異常な伸長が原因であることが知られ, リピート病とよばれてきた. とくに, Huntington 病などではタンパク質コード領域に生じる CAG リピート配列の異常な伸長がポリグルタミン鎖へと翻訳されることから, ポリグルタミン病と総称される. 筋萎縮性側索硬化症はこういったリピート配列の伸長とは無縁と考えられてきたが, 2010 年, ポリグルタミン病の一種である遺伝性脊髄小脳変性症 2 型の原因となる ATXN2 遺伝子 (Ataxin-2 をコードする) の CAG リピート配列が, 筋萎縮性側索硬化症の患者において有意に伸長していることが報告された³³⁾. 健常者はこのリピートの回数が 23 回以下であるのに対し, 遺伝性脊髄小脳変性症 2 型の患者では 34 回以上に伸長している. 一方で, 筋萎縮性側索硬化症の患者ではこの中間の長さ, 27~33 回のリピート数を保有しているケースが有意に多かった. そのうち, Huntington 病や遺伝性脊髄小脳変性症 1 型などほかのリピート病の原因となる遺伝子のリピートの回数と筋萎縮性側索硬化症の発症との相関も解析されたが, 有意な相関は ATXN2 遺伝子のみで認められた³⁴⁾. この結果から, Ataxin-2 が筋萎縮性側索硬化症の発症に関与していると考えられるようになったが, 現状では, CAG リピート配列の中等度の伸長だけで筋萎縮性側索硬化症が発症するかどうかは不明であり, 発症を高める危険因子として認識されている. Ataxin-2 はポリ A 鎖結合タンパク質である PABPC1 と直接に結合することからなんらかの RNA 代謝に関与していると考えられており, また, TDP-43 と Ataxin-2 は RNA を介し結合している^{33,35)}. ショウジョウバエの眼に TDP-43 を過剰に発現させると神経変性が生じるが, ここにさらに Ataxin-2 を過剰に発現させると神経変性は加速することから, Ataxin-2 は TDP-43 を介した神経変性の分子機構を促進する機能があると推測され

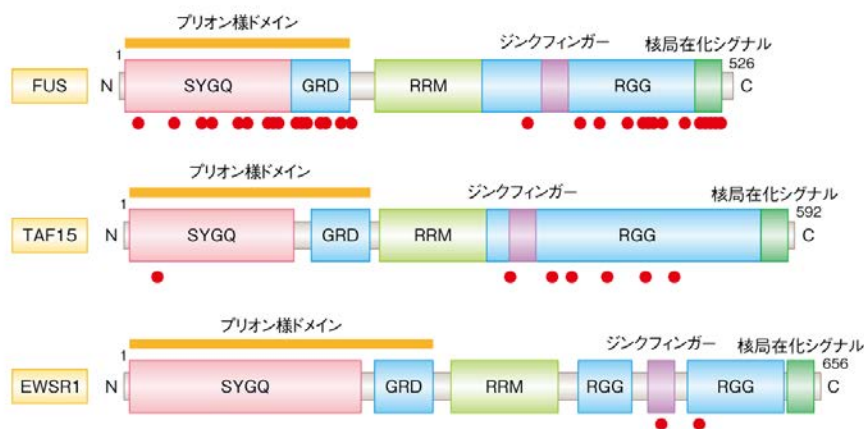


図 3 FET ファミリーの構造と筋萎縮性側索硬化症に特異的な変異

変異の位置を赤色の丸で示した.

SYGQ: セリン・チロシン・グリシン・グルタミンリッチドメイン, GRD: グリシンリッチドメイン, RRM: RNA 結合モチーフ, RGG: アルギニン・グリシン・グリシンリピートリッチドメイン.

ている³³⁾.

2011年, *C9orf72* 遺伝子のイントロンにおける GGGGCC リピート配列の異常な伸長が一部の筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症の原因として同定された^{36,37)}. この遺伝子変異は欧米において比較的多く, 遺伝性筋萎縮性側索硬化症の 30~40%, 孤発性筋萎縮性側索硬化症の 5~8%に認められたが, わが国ではきわめて少数例であったことから強い創始者効果が想定された. 一方, 日本の紀伊半島には筋萎縮性側索硬化症の多発する地域のあることが知られているが, その一部は *C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列の異常な伸長をもつことが確認された³⁸⁾. 長年にわたり, 筋萎縮性側索硬化症の多発する理由についてはさまざまな仮説が提唱されてきた経緯もあり, その原因の一端が明らかになった意義は大きい.

この発見により, 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症とが同じ疾患スペクトラムにあることを再認識することになっただけでなく, 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症がほかのリピート病と共通した発症機構をもつ可能性も考えられるようになった. リピート病では一般に, リピート配列から翻訳されたタンパク質が毒性を発揮する場合と, リピート配列を含む RNA そのものが毒性を発揮する場合とが知られているが, 近年では, いずれのリピート病においてもその両者が複合的に関与していると考えられるようになってきている. 実際に, 筋萎縮性側索

硬化症および前頭側頭葉変性症においては, 当初, *C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列はイントロンにあることからこのリピート配列を含む RNA が毒性を発揮すると考えられ, さまざまな RNA 結合タンパク質を吸着して形成される細胞内構造体である RNA 凝集体 (RNA foci) の観察されることが報告された^{36,37)} (図 4). しかしそのうち, リピート配列に関連し開始コドンである ATG の非存在下にて開始する特殊な形式での翻訳 (repeat-associated non-ATG-initiated translation, RAN 翻訳) 機構を介して, *C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列をもつ領域からタンパク質が発現していることが発見された³⁹⁾ (新着論文レビューでも掲載) (図 4). *C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列が異常に伸長している患者の脳においては, TDP-43 陽性の封入体とともに TDP-43 陰性の封入体も認められるが, この TDP-43 陰性の封入体には GGGGCC リピート配列から翻訳されたタンパク質が凝集していることも明らかになった³⁹⁾. 今後は, *C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列の伸長がどのように TDP-43 の機能や局在に影響するのか, その分子機構が明らかになれば, 筋萎縮性側索硬化症の全般に共通する TDP-43 を介した発症機構の上流にせまることができると期待される.

5. 筋萎縮性側索硬化症と多系統タンパク質症

最近になり, 頻度はきわめてまれではあるが筋萎縮性側

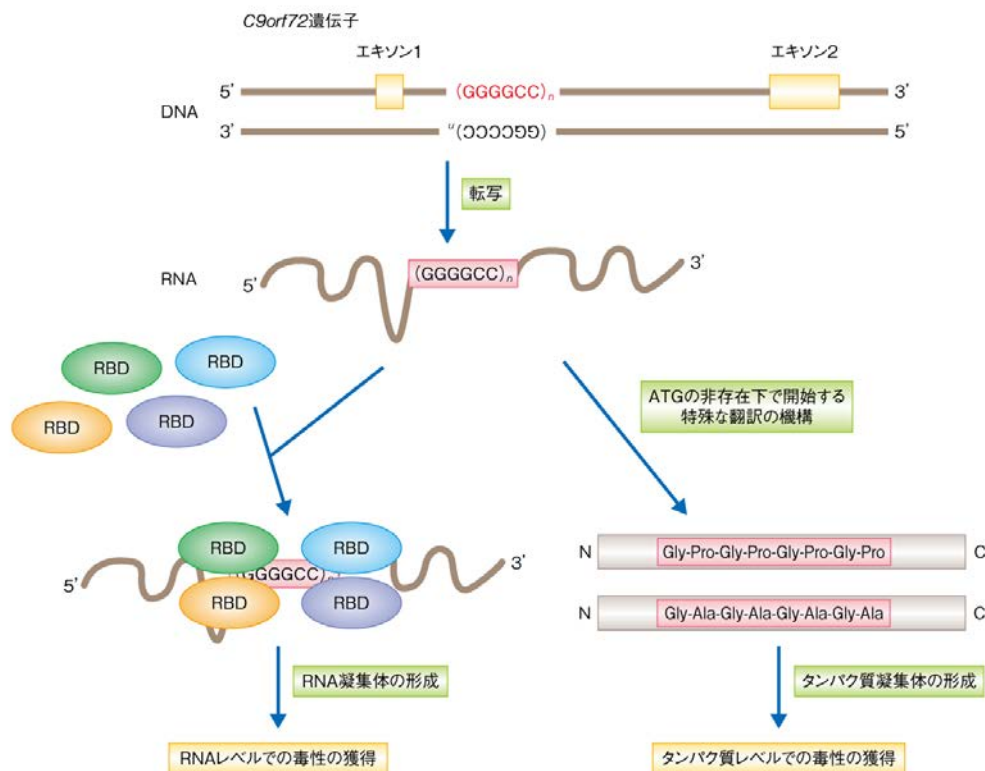


図 4 *C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列の異常な伸長と細胞死の誘導の機構

RBD : RNA 結合タンパク質.



図5 hnRNPA1 および hnRNPA2 の構造と疾患に特異的な変異

変異の位置を赤色の丸で示した。hnRNPA1 における変異は筋萎縮性側索硬化症および多系統タンパク質症, hnRNPA2 における変異は多系統タンパク質症において見い出されている。

RRM: RNA 結合モチーフ, GRD: グリシンリッチドメイン, PLD: プリオン様ドメイン。

索硬化症において新たな RNA 結合タンパク質の変異が同定された⁴⁰⁾ (図5)。もともと、封入体ミオパチーおよび骨 Paget 病に前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症の合併する、常染色体優性遺伝性のまれな疾患があった。この疾患では病変部位に TDP-43 陽性の封入体が観察され、近年、多系統タンパク質症 (multisystem proteinopathy: MSP) とよばれるようになっていく。その原因遺伝子のひとつとして VCP (Valosin-containing protein) 遺伝子が同定されていたが⁴¹⁾、この VCP 遺伝子の変異はそのうち、非複合型筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、封入体ミオパチー、骨 Paget 病の患者からも同定された。さらに最近、多系統タンパク質症の新たな遺伝子変異が RNA 結合タンパク質をコードする *hnRNPA2B1* 遺伝子および *hnRNPA1* 遺伝子において同定された⁴⁰⁾ (図5)。また、多系統タンパク質症だけでなく、筋萎縮性側索硬化症においても *hnRNPA1* 遺伝子の変異が同定されるにいたった⁴⁰⁾。これらの事実は、同じ遺伝子に起因する異常が、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症など神経変性疾患にとどまらず、筋や骨の疾患の病態にも共通している可能性を示唆しており、疾患スペクトラムをさらに広げて考える必要性がでてきた。これらの疾患においては、本来は核に局在し一部は TDP-43 と生理的に結合している hnRNPA1 や hnRNPA2B1 が細胞質の封入体に蓄積しており、この病理像は VCP 遺伝子の変異に起因するケースでも認められる。hnRNPA1 および hnRNPA2B1 は TDP-43 や FET ファミリーと同じくプリオン様ドメインをもっており、このプリオン様ドメインにおける変異により凝集しやすくなる (図5)。また、FUS の局在は正常である一方、TDP-43 陽性の封入体も観察されるが、この封入体における hnRNPA1 や hnRNPA2B1 との共局在は一部にとどまる⁴⁰⁾。このため、*C9orf72* 遺伝子の GGGGCC リピート配列のケースと同様に、hnRNPA1 や hnRNPA2B1 における変異がどのように TDP-43 の機能や局在に影響するのか、今後、その分子機構が明らかとなることを期待したい。

おわりに

これまで、筋萎縮性側索硬化症においては病態に関連するタンパク質がほとんど未知であったことから、仮説主導型の研究が主流であった。しかし、TDP-43 の発見ののち多くの知見が得られるようになり、筋萎縮性側索硬化症という疾患の単位を再考する必要性にせまられるほど、さまざまな疾患と発症の病態が共通している可能性が示唆されるようになってきた。また、TDP-43 を中心として、それより上流に位置するタンパク質や下流にある機構もしだいに解明されつつある。今回は、これら筋萎縮性側索硬化症に関連するすべての遺伝子やタンパク質はとりあげなかったが、このなかには、ADAR2, Senataxin, Angiogenin など RNA 制御に関連するタンパク質や、Ubiquilin-2, p62 (SQSTM1) などユビキチン-プロテアソーム系に関連するタンパク質が含まれている。いずれにしても、大部分をしめる孤発性の筋萎縮性側索硬化症の発症機構を解明するには、TDP-43 の代謝がどのような分子機構により破綻するのかを解明することが鍵をにぎっている。近い将来、これらの問題が解決され治療法および予防法が確立できるよう、筆者自身も尽力したい。

文献

- 1) Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H. et al.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 351, 602-611 (2006)
- 2) Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K. et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314, 130-133 (2006)
- 3) Robberecht, W. & Philips, T.: The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.*, 14,

248-264 (2013)

- 4) Sreedharan, J., Blair, I. P., Tripathi, V. B. et al.: TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 319, 1668-1672 (2008)
- 5) Kabashi, E., Valdmanis, P. N., Dion, P. et al.: *TARDBP* mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.*, 40, 572-574 (2008)
- 6) Mackenzie, I. R., Bigio, E. H., Ince, P. G. et al.: Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with *SOD1* mutations. *Ann. Neurol.*, 61, 427-434 (2007)
- 7) Polymenidou, M., Lagier-Tourenne, C., Hutt, K. R. et al.: Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat. Neurosci.*, 14, 459-468 (2011)
- 8) Tollervey, J. R., Curk, T., Rogelj, B. et al.: Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat. Neurosci.*, 14, 452-458 (2011)
- 9) Buratti, E. & Baralle, F. E.: Characterization and functional implications of the RNA binding properties of nuclear factor TDP-43, a novel splicing regulator of *CFTR* exon 9. *J. Biol. Chem.*, 276, 36337-36343 (2001)
- 10) Ishihara, T., Ariizumi, Y., Shiga, A. et al.: Decreased number of Gemini of coiled bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.*, DOI: 10.1093/hmg/ddt262
- 11) Kawahara, Y. & Mieda-Sato, A.: TDP-43 promotes microRNA biogenesis as a component of the Drosha and Dicer complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 3347-3352 (2012)
- 12) Wils, H., Kleinberger, G., Janssens, J. et al.: TDP-43 transgenic mice develop spastic paralysis and neuronal inclusions characteristic of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 3858-3863 (2010)
- 13) Wegorzewska, I., Bell, S., Cairns, N. J. et al.: TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 18809-18814 (2009)
- 14) Polymenidou, M. & Cleveland, D. W.: Prion-like spread of protein aggregates in neurodegeneration. *J. Exp. Med.*, 209, 889-893 (2012)
- 15) Nonaka, T., Masuda-Suzukake, M., Arai, T. et al.: Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep.*, 4, 124-134 (2013)
- 16) Igaz, L. M., Kwong, L. K., Chen-Plotkin, A. et al.: Expression of TDP-43 C-terminal fragments *in vitro* recapitulates pathological features of TDP-43 proteinopathies. *J. Biol. Chem.*, 284, 8516-8524 (2009)
- 17) Guo, W., Chen, Y., Zhou, X. et al.: An ALS-associated mutation affecting TDP-43 enhances protein aggregation, fibril formation and neurotoxicity. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 18, 822-830 (2011)
- 18) Watanabe, S., Kaneko, K. & Yamanaka, K.: Accelerated disease onset with stabilized familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-linked mutant TDP-43 proteins. *J. Biol. Chem.*, 288, 3641-3654 (2013)
- 19) Iguchi, Y., Katsuno, M., Niwa, J. et al.: Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration. *Brain*, 136, 1371-1782 (2013)
- 20) Nishimoto, Y., Nakagawa, S., Hirose, T. et al.: The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Brain*, 6, 31 (2013)
- 21) Vance, C., Rogelj, B., Hortobagyi, T. et al.: Mutations in *FUS*, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*, 323, 1208-1211 (2009)
- 22) Kwiatkowski, T. J. Jr., Bosco, D. A., Leclerc, A. L. et al.: Mutations in the *FUS/TLS* gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 323, 1205-1208 (2009)
- 23) Lagier-Tourenne, C., Polymenidou, M., Hutt, K. R. et al.: Divergent roles of ALS-linked proteins *FUS/TLS* and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat. Neurosci.*, 15, 1488-1497 (2012)
- 24) Rogelj, B., Easton, L. E., Bogu, G. K. et al.: Widespread binding of *FUS* along nascent RNA regulates alternative splicing in the brain. *Sci. Rep.*, 2, 603 (2012)
- 25) Ishigaki, S., Masuda, A., Fujioka, Y. et al.: Position-dependent *FUS*-RNA interactions regulate alternative splicing events and transcriptions. *Sci. Rep.*, 2, 529 (2012)
- 26) Dormann, D. & Haass, C.: Fused in sarcoma (*FUS*): An oncogene goes awry in neurodegeneration. *Mol. Cell. Neurosci.*, DOI: 10.1016/j.mcn.2013.03.006
- 27) Belzil, V. V., Langlais, J. S., Daoud, H. et al.: Novel *FUS* deletion in a patient with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.*, 69, 653-656 (2012)
- 28) Neumann, M., Rademakers, R., Roeber, S. et al.: A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with *FUS* pathology. *Brain*, 132, 2922-2931 (2009)
- 29) Mitchell, J. C., McGoldrick, P., Vance, C. et al.:

- Overexpression of human wild-type FUS causes progressive motor neuron degeneration in an age- and dose-dependent fashion. *Acta. Neuropathol.*, 125, 273-288 (2013)
- 30) Huang, C., Zhou, H., Tong, J. et al.: FUS transgenic rats develop the phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *PLoS Genet.*, 7, e1002011 (2011)
- 31) Couthouis, J., Hart, M. P., Shorter, J. et al.: A yeast functional screen predicts new candidate ALS disease genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 20881-20890 (2011)
- 32) Couthouis, J., Hart, M. P., Erion, R. et al.: Evaluating the role of the *FUS/TLS*-related gene *EWSR1* in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.*, 21, 2899-2911 (2012)
- 33) Elden, A. C., Kim, H. J., Hart, M. P. et al.: Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*, 466, 1069-1075 (2010)
- 34) Lee, T., Li, Y. R., Chesi, A. et al.: Evaluating the prevalence of polyglutamine repeat expansions in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 76, 2062-2065 (2011)
- 35) Kozlov, G., Safaee, N., Rosenauer, A. et al.: Structural basis of binding of P-body-associated proteins GW182 and ataxin-2 by the Mlle domain of poly(A)-binding protein. *J. Biol. Chem.*, 285, 13599-13606 (2010)
- 36) Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A. et al.: A hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72* is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72, 257-268 (2011)
- 37) DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F. et al.: Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72, 245-256 (2011)
- 38) Ishiura, H., Takahashi, Y., Mitsui, J. et al.: *C9ORF72* repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch. Neurol.*, 69, 1154-1158 (2012)
- 39) Mori, K., Weng, S. M., Arzberger, T. et al.: The *C9orf72* GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS. *Science*, 339, 1335-1338 (2013) [新着論文レビュー]
- 40) Kim, H. J., Kim, N. C., Wang, Y. D. et al.: Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*, 495, 467-473 (2013)
- 41) Watts, G. D., Wymer, J., Kovach, M. J. et al.: Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat. Genet.*, 36, 377-381 (2004)

著者プロフィール

河原 行郎 (Yukio Kawahara)

略歴 : 2004 年 東京大学大学院医学系研究科博士課程 修了, 同年 米国 Wistar Institute ポスドク研究員, 2009 年 大阪大学大学院医学系研究科 テニユアトラック准教授を経て, 2013 年 同 独立准教授.

研究テーマ : RNA の機能や修飾の異常を切り口に, 筋萎縮性側索硬化症など疾患の病態を解明する “RNA 病態学” をメインテーマにあげている.

研究室 URL :

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/rna/index.html>