

## 神経変性疾患におけるリン酸化 TDP-43 の蓄積

東京都精神医学総合研究所 新井哲明

ユビキチン陽性タウ陰性の神経細胞質内封入体(neuronal cytoplasmic inclusion: NCI)は、前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTLD-U)および筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)に共通の病理構造物である。ユビキチンは、細胞内で不要となった蛋白を認識して結合し、プロテアソームによる分解の指標となる分子である。多くの神経変性疾患において、ユビキチン化した蛋白が神経細胞質あるいは核内に凝集し封入体を形成することが知られており、これらにはタウ、 $\alpha$ -シヌクレイン、ポリグルタミンなどが含まれる。一方、FTLD-U および ALS に出現するユビキチン陽性封入体の構成蛋白については長い間不明であった。我々は、患者脳組織のプロテオミクスおよび免疫組織化学的解析により、転写調節因子として知られる TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)をその主要構成成分として同定した(1)。抗 TDP-43 抗体は、FTLD-U の海馬歯状回および前頭・側頭葉皮質に出現する NCI、神経細胞核内封入体(neuronal intranuclear inclusion: NII)、変性神経突起、ALS の脊髄における skein-like inclusion およびグリア細胞質内封入体などを陽性に染色した。蛍光免疫二重染色の結果、これらの TDP-43 陽性構造の一部はユビキチン化されていることが示唆された。FTLD-U の大脳皮質および ALS の脊髄から調製した不溶性画分を免疫プロットで解析すると、正常の TDP-43 に相当する 43kDa のバンドに加え、45 kDa の異常バンドが検出された。この 45 kDa のバンドはサンプルの脱リン酸化処理によって移動度が増加することからリン酸化した TDP-43 であることが示唆された。さらに、我々は、グアムのパーキンソンニズム・認知症複合(Guam parkinsonism-dementia complex: G-PDC)の患者脳においても、同様のリン酸化 TDP-43 の蓄積を見出した(2)。以上から、FTLD-U、ALS、G-PDC は TDP-43 の異常という共通の病理基盤を有する疾患群(proteinopathy of TDP-43)を形成している可能性が示唆された。

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. Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, et al.: TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain* 130:1386-1394, 2007