

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 高 木 伸 之 介


論 文 題 目


RNP2 of RNA Recognition Motif 1 Plays a Central Role  
in the Aberrant Modification of TDP-43


(RNA 認識モチーフ 1 の RNP2 は、TDP-43 の異常修飾において  
中心的役割を果たす)

論文審査担当者

主 査 員 名古屋大学教授 若林 俊彦 

委 員 名古屋大学教授 高川 剛一 

委 員 名古屋大学教授 門 弘 健治 

指 導 教 授 名古屋大学教授 相 文 江 元 

## 論文審査の結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、ユビキチン陽性、タウ陰性の封入体を形成する疾患である。2006年 ALS と FTLD のユビキチン陽性封入体の主要構成蛋白が TDP-43 であることが報告され、現在これらの疾患は TDP-43 プロテイノパチーという単一スペクトラムの疾患と考えられている。

TDP-43 は通常核に存在するが、TDP-43 プロテイノパチー患者の神経細胞では、細胞質に移行し、C 末断片で構成される凝集体が認められる。さらに異常に凝集した TDP-43 は C 末の複数の場所でリン酸化修飾を受けることが分かっている。

しかし、病的修飾の原因や TDP-43 のどの部分が凝集体形成に重要かについては、まだ分かっていない

本研究では、RNA 結合モチーフ 1 (RRM1) の RNP2 が、TDP-43 プロテイノパチーにおける TDP-43 の病的修飾に重要な役割を演ずることを示した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 培養細胞における TDP-43 の C 末断片の長さによる生化学的特性の違いについて多角的に検討した。RNP2 の存在の有無により、不溶化、リン酸化、ユビキチン化が異なることを示した。
2. RNP2 欠損変異体過剰発現により、ALS で認められる特徴を示す凝集体が再現されることを示した。
3. RNP2 欠損変異体は、ALS で認められるような 25kDa 以下の C 末断片と C 末領域にて結合し、不溶化を促進することを示した。
4. RNP2 欠損変異体は RNA 結合能を失っていることを示し、内因性 TDP-43 が RNase により不溶化することを示した。

本研究は筋萎縮性側索硬化症の病態解明のために、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと判断した。