

## 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 本 田 大 祐

論 文 題 目


The ALS/FTLD-related RNA-binding proteins TDP-43 and FUS have common downstream RNA targets in cortical neurons

(ALS/FTLDに関連するRNA結合蛋白であるTDP-43とFUSは  
大脳皮質神経細胞において標的RNAを共有する)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 高橋雅英 


名古屋大学教授

委 員 阿部健治 

名古屋大学教授

委 員 木山博資 

名古屋大学教授

指導教授 相文元 

## 論文審査の結果の要旨

今回、マウス大脳皮質神経細胞を用いた TDP-43 発現抑制モデルにおけるトランスクリプトームを解析し、FUS 発現抑制モデルでの結果との比較検討を行い、TDP-43 及び FUS の共通する標的遺伝子群を検索した。TDP 発現抑制群と FUS 発現抑制群において、有意な変化をしたもののうち、遺伝子発現については 51 個の遺伝子が共通しており、Tgfbr1 や Stx1a 等の遺伝子が含まれていた。選択的スプライシングについては、61 個のエクソンが共通しており、Camk2a のエクソン 4 等が含まれていた。本研究の結果、TDP-43 及び FUS の発現抑制によって共通して遺伝子発現や選択的スプライシングが変化する分子群が存在し、その内に神経機能に深く関与する分子が含まれることが明らかとなった。これは TDP-43 や FUS の機能喪失が ALS/FTLD における神経変性の原因となる可能性を支持する結果であった。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TDP-43、FUS 共に正常神経細胞では主に核内に局在するが、ALS/FTLD の病的神経細胞においては核から消失し細胞質の封入体に蓄積するという病理所見がみられる。このことから、TDP-43 及び FUS の核内における生理的な機能喪失の側面と、凝集体形成による毒性機能獲得の側面の両者が想定しうる。本研究においては機能喪失の側面に着目してモデル神経細胞を作成し、検討を行った。
2. TARDBP、FUS ともに変異の多くがミスセンス変異であるが、TARDBP においては C 末端のプリオン様ドメイン、FUS においては 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という機能部位に変異が集中している。
3. TDP-43 及び FUS は相互に類似した分子構造を持つ RNA 結合タンパクであり、転写、選択的スプライシング、RNA 輸送、RNA の安定化等の RNA 代謝調節の様々な段階に関与している。TDP-43 のコンセンサス配列は (UG) リピートとされ、一方 FUS は非特異的に広範な結合パターンを示すが、本研究の結果から TDP-43 と FUS が神経機能に関わる標的分子を共有することが明らかとなった。

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評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	本田 大祐
試験担当者	主査	高橋雅夫  門和尾  木山博資 		
	指導教授	宇田文也 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ALS/FTLD病態において想定されるTDP-43及びFUSの関与について
2. 家族性ALS/FTLDにおけるTARDBPおよびFUS遺伝子変異について
3. TDP-43とFUSの機能及びの結合配列の異同について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。