

## GS05-4 筋萎縮性側索硬化症に関連するシグマ 1 受容体変異体の神経細胞毒性の検討

○篠田 康晴<sup>1</sup>, 田頭 秀章<sup>1</sup>, 福永 浩司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大院薬

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、上位及び下位運動神経の一方あるいは双方の変性・脱落による進行性の神経変性疾患である。近年、ALS の病態として運動神経細胞におけるミトコンドリア機能障害や異常なタンパク質凝集体形成などが注目されている。一方、ある若年性 ALS 家系において、小胞体膜に局在するシャペロンタンパク質シグマ 1 受容体に遺伝子変異 (E102Q) が存在することが報告された。シグマ 1 受容体は、IP<sub>3</sub>受容体と結合しミトコンドリアへの Ca<sup>2+</sup>輸送を調節するタンパク質であるが、ALS 病態におけるシグマ 1 受容体変異体の役割については明らかとなっていない。そこで、N2A 細胞に野生型及び変異型シグマ 1 受容体を過剰発現した後、免疫染色法を用いて細胞内局在を検討した。またこれらの細胞における Ca<sup>2+</sup>輸送、ミトコンドリア障害について検討した。さらに、生化学的手法を用いて ATP 産生及びプロテアソーム活性を評価した。結果として、変異型シグマ 1 受容体は IP<sub>3</sub>受容体から解離し、凝集体を形成した。また、変異型シグマ 1 受容体はミトコンドリアへの Ca<sup>2+</sup>輸送を障害し、ミトコンドリア障害およびプロテアソーム活性の低下を引き起こした。さらに変異型シグマ 1 受容体は、ALS の病理学的特徴の一つである TDP-43 の細胞質への漏出を引き起こした。以上の結果より、変異型シグマ 1 受容体は凝集体の形成を介し Ca<sup>2+</sup>輸送の障害を引き起こすことでミトコンドリア及びプロテアソームの機能低下を引き起こし、TDP-43 の細胞質への漏出やアポトーシスを誘導することが明らかとなった。