

「前頭側頭葉変性症 ショウジョウバエモデルの開発と病態解明・治療法開発」

Elucidation of the pathomechanisms and development of a therapy for frontotemporal lobar degeneration (FTLD) using newly-established *Drosophila* models

永井 義隆

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部
室長，医学博士

1990 年大阪大学医学部医学科卒業。1995 年大阪大学大学院医学系研究科修了。(医学博士)。1997 年米国デューク大学博士研究員，2001 年大阪大学大学院医学系研究科助手，2007 年同准教授を経て，2008 年 10 月より現職。

NAGAI, Yoshitaka, MD, PhD

Section Chief, Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

1990 Graduated from Osaka University Medical School. 1995 Ph.D. from Osaka University Graduate School of Medicine. 1997 Postdoctoral fellow, Duke University Medical Center. 2001 Assistant Professor, at Osaka University Graduate School of Medicine, 2007 Associate Professor. 2008- Present position.

■ 研究内容

アルツハイマー病，パーキンソン病など多くの神経変性疾患において，分子遺伝学的研究から発症原因分子が同定され，それに基づいた病態解明・治療法開発研究が進んでいる。一方，変性型認知症のうちアルツハイマー病に次いで多い前頭側頭葉変性症 (FTLD) の発症原因は長らく不明であったが，近年，発症原因となるキー分子として TDP-43 及び FUS が発見され，ようやく分子レベルの研究が始まった。本研究では FTLD に対して，疾患モデルとしての十分な実績があり，簡便で世代時間が短くかつ遺伝学的・薬剤スクリーニングに優れているショウジョウバエに着目して FTLD モデルを開発し，FTLD の病態解明・治療法開発を目指す。発症原因キー分子である TDP-43 あるいは FUS の異常凝集・蓄積による神経毒性獲得 (gain of function) と局在異常による機能喪失 (loss of function) の両面のメカニズムが病態に寄与するという考えに基づいて，包括的な研究を展開する。まず，TDP-43/FUS を発現するあるいは機能欠損した FTLD ショウジョウバエモデルを開発する。そして，遺伝学的スクリーニングやマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析などによりその分子病態メカニズムを解明する。名古屋大学グループとの連携により，ショウジョウバエ

モデルから得られた知見を，マウスモデルや FTLD 患者脳検体を用いて検証する。さらに，薬剤スクリーニングにより治療薬候補の探索を行い，マウスモデルでの検証を経て，治療薬の開発を目指す。

■ Research works

Molecular genetic studies have unveiled key molecules responsible for most neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and research toward understanding their pathogenesis and developing therapies is in progress. Recently, TDP-43 and FUS, RNA-binding proteins, have been identified as key molecules responsible for frontotemporal lobar degeneration (FTLD), the second most common neurodegenerative dementia, and hence molecular-based research on FTLD has just started. In this project, toward elucidation of the pathomechanisms and development of a therapy for FTLD, we employ *Drosophila melanogaster* to model FTLD, taking advantage of its short life-span and suitability for genetic and drug screening. Based on our hypothesis that both toxic gain of function triggered by aggregation of TDP-43 or FUS, as well as their loss of function caused by mislocalization contribute to the pathogenesis of FTLD, we will establish both *Drosophila* models expressing TDP-43 or FUS, as well as those deficient in TDP-43 or FUS. By combination of genetic screening and gene expression analyses, we will elucidate the candidate genes involved in the pathomechanisms of FTLD. We will then validate our data obtained from the *Drosophila* models, by comparing them with data from FTLD patients and mouse models in collaboration with the Nagoya University group. We will also screen chemical compound libraries using our *Drosophila* models, and further evaluate the therapeutic efficacy of candidate chemical compounds using FTLD mouse models, toward developing a therapy for FTLD.