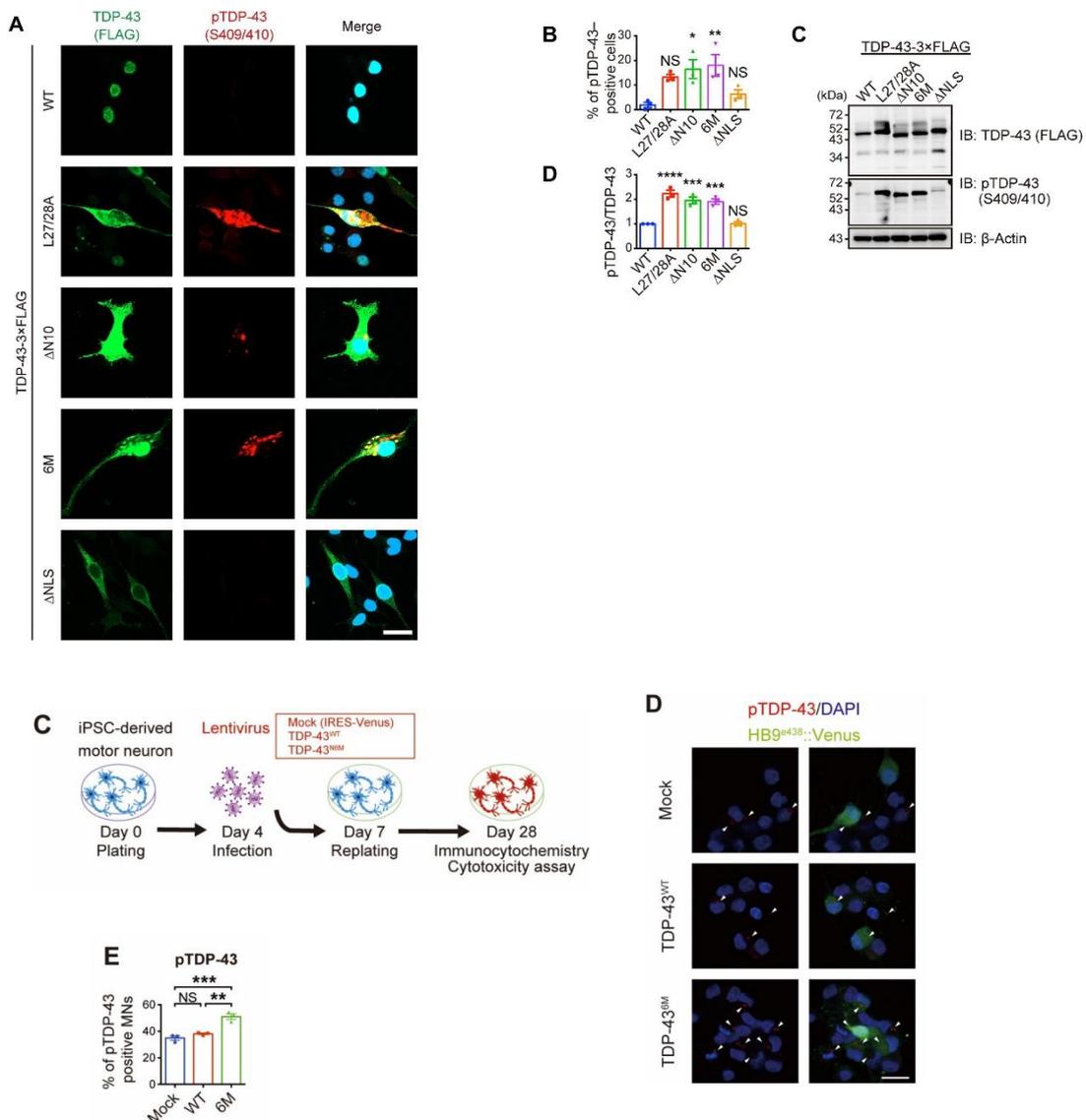


Q1. TDP-43 の Monomerization/Multimerization とリン酸化の関係に関して、因果関係を示すような実験はあるのか？

A1. 紹介した論文(Kotaro Oiwa *et al.Sci. Adv.*9,eadf6895(2023))では、NDD-TDP-43 変異体が Neuro2a 細胞において自身のリン酸化を誘導するかどうかを免疫・WB で調べており、その結果  $\Delta$ NLS を除くすべての変異体においてリン酸化 TDP-43 陽性であることが示されました(上側の図 A~D)。同様に、iPSC 由来の運動ニューロンにおいても、TDP-436M(NDD-TDP-43 変異体の一つ)の発現はリン酸化 TDP-43 陽性細胞質凝集体の形成を誘導したという結果があります(下側の図 C~E)。なお、S409/410 のリン酸化を見ています。



この結果によって、TDP-43 の二量化/多量化の障害が TDP-43 の S409/410 におけるリン酸化を促すことが示唆されます。

ただ、TDP-43 のリン酸化は S409/410 以外にも認められることがわかっており、TDP-43 の過剰リン酸化が condensate の形成を抑制することを示唆する論文(Grujic da Silva, Lara A., et al. *The EMBO journal* 41.8 (2022))もあります。総じて、リン酸化と TDP-43 異常の関係はまだ議論されている段階だと思われます。

Q2. TDP-43 の二量化/多量化の障害とフィブリルの形成に関して、何かしらの関係をしらべた研究はあるのか

A2. 調べた範囲だと見つかりませんでした。紹介した論文では NDD-TDP-43 の変異体が正常な TDP-43 を巻き込んで凝集することを示唆する結果がありますが、サルコシル不溶画分で抽出されたという結果にとどまっており、フィブリルではなくアモルファス凝集である可能性を排除できていないというリミテーションがあります。