

<特集「神経・精神疾患の基礎研究 Now」>

## 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) / 前頭側頭型認知症 (FTD) 発症における 液・液相分離を介した非膜性構造体の関与

渡邊 義久\*, 木村 友

京都府立医科大学大学院医学研究科基礎老化学

### Involvement of Non-membrane-bound Compartments Organized by Liquid-liquid Phase Separation in the Onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Frontotemporal Dementia (FTD)

Yoshihisa Watanabe and Tomo Kimura

*Department of Basic Geriatrics,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と前頭側頭型認知症 (FTD) は原因遺伝子が次々と同定され、共通の分子基盤をもつ疾患スペクトラムであることが明らかになった。それぞれの原因遺伝子の機能解析により、発症原因は多様であり、様々な細胞機能の障害によって引き起こされることが示唆されている。しかし、発症原因となるタンパク質や RNA の凝集化が様々な機能障害の原因となっており、この凝集化メカニズムには共通するプロセスが存在する可能性がある。本総説では、最近注目されている液・液相分離という現象に基づいて、ALS/FTD 発症のメカニズムに関する最近の知見を概説する。

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 前頭側頭型認知症 (FTD), 神経変性, 液・液相分離 (LLPS).

#### Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) have been revealed to be part of a disease spectrum with a common molecular basis through the identification of causative genes. Functional analyses of these causative genes suggest that the causes of onset are diverse and are triggered by various cellular dysfunctions. However, the aggregation of proteins and RNAs, which is implicated in the onset of these diseases, is a key factor leading to various functional impairments, and there may be common processes underlying this aggregation mechanism. In this review, we summarize the latest findings on the mechanisms of ALS/FTD onset, focusing on the recently highlighted phenomenon of liquid-liquid phase separation.

**Key Words:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Frontotemporal dementia (FTD), Neurodegeneration, Liquid-liquid phase separation (LLPS).

令和 6 年 8 月 23 日受付 令和 6 年 9 月 10 日受理

\*連絡先 渡邊義久 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

y-watana@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.10.665

## 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) / 前頭側頭型認知症 (FTD)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、1869 年にフランスの神経科医 Jean-Martin Charcot によって初めて報告された、運動ニューロンの進行性変性を示す神経変性疾患である。ALS は運動ニューロン、特に脊髄前角細胞や皮質運動ニューロンが変性し、これに伴って筋力低下や筋萎縮が進行する。症状は穏やかに進行するが、最終的には呼吸機能が損なわれ、致命的となる。ALS 患者の 95% は孤発例であり、家族性 ALS は約 5% であるが、非常に多くの原因遺伝子が報告されてきている<sup>1)</sup>。一方、前頭側頭型認知症 (FTD) は、19 世紀末から 20 世紀初頭にかけて精神科医 Arnold Pick によって報告され、前頭・側頭葉の萎縮を呈し、特異な言語症状や精神症状を示す一連の症例である。欧米では、FTD は 30% が家族歴を有することが報告されている<sup>1)</sup>。FTD 患者の一部において、ALS と遺

伝的、病的、臨床的な共通点が明らかになり、現在では両疾患の間に連続的なスペクトラムが存在すると考えられている。これまでの遺伝子解析により、両疾患で少なくとも 50 以上の原因遺伝子が同定されており、これらの遺伝子の機能からも発症原因が多様であることが示唆されている (図 1)。

### ALS/FTD の病態仮説

1993 年に、家族性 ALS の原因遺伝子が初めて同定され、Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) のエクソン 2 とエクソン 4 に複数のミスセンス変異が発見された<sup>2)</sup>。SOD1 は活性酸素の除去を担う重要な抗酸化酵素であり、これらの変異によってタンパク質の構造に変化が生じ、易凝集性になる。発見当初は、変異による酵素活性の低下が活性酸素の蓄積を引き起こし、それが細胞死を誘発する可能性が考えられていた。しかし、SOD1 のノックアウトマウスでは 6 ヶ月齢まで運動ニューロンに異常が認め

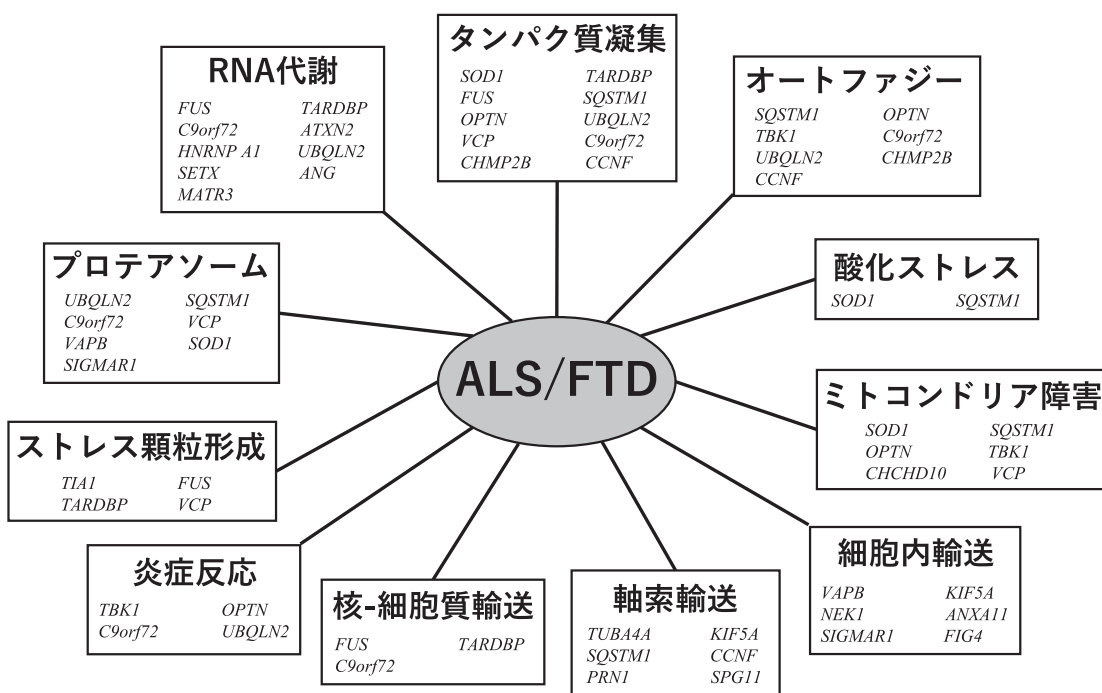


図 1 ALS/FTD 発症に関連する遺伝子とその機能  
ALS/FTD の原因遺伝子やリスク因子とそれぞれの細胞内機能を示した。

られなかったことや<sup>3)</sup>、G93A-ALS 変異 SOD1 トランスジェニックマウスが脊髄の運動ニューロンで障害を示したことから<sup>4)</sup>、変異により SOD1 が細胞毒性を獲得する (gain-of-function) が発症機序と考えられている。変異 SOD1 の異常構造体や凝集体が細胞内に蓄積し、これらが小胞体ストレス応答やオートファジーなどのタンパク質品質管理やミトコンドリアなどの軸索輸送に障害を引き起こす<sup>5)</sup>。

一方、孤発性 ALS/FTD 患者で認められるユビキチン陽性封入体の主要な構成タンパク質について生化学的解析が行われ、TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が含まれていることが明らかになった<sup>6)7)</sup>。さらに、2008 年には家族性 ALS の中で SOD1 に変異が見つからなかった症例において、TDP-43 遺伝子の変異が発見された<sup>8)9)</sup>。通常、TDP-43 は核内に局在するタンパク質で、遺伝子の転写制御やスプライシングに関与しているが、患者では TDP-43 を含む封入体が細胞質で形成され、核内の TDP-43 は消失する<sup>7)</sup>。従って、核内 TDP-43 の機能喪失や異常タンパク質の蓄積による機能障害などが疾患発症の機序として考えられている。また、2009 年には RNA 結合タンパク質 FUS が家族性 ALS の原因遺伝子として同定され<sup>10)11)</sup>、TDP-43 によく似た構造をしていることから、類似した機能を持つと考えられる。これらのタンパク質は、酸化ストレスや熱ストレスなど様々なストレス刺激によって形成される細胞内構造体である「ストレス顆粒」に RNA と共に含まれる。ストレス顆粒は細胞保護のためにプロテオスタシスの維持に寄与する。興味深いことに、ストレス顆粒形成に関与するタンパク質 TIA-1 のプリオン様ドメインの変異も、ALS/FTD やウエランダー遠位型ミオパチーといった神経変性疾患の発症に関連することから<sup>12)13)</sup>、ストレス顆粒形成の障害も疾患発症の一因であると考えられる。ストレス顆粒には多くの mRNA 分子も含まれており、RNA 代謝の場としても機能する。最近の研究では、ALS/FTD の発症原因の一つである C9orf72 遺伝子のイントロン内 GGGGCC (グアニン四重鎖)

繰り返し配列の異常な伸長が、翻訳産物によるタンパク質毒性だけでなく、RNA 自体に毒性があることも明らかとなり、RNA 代謝障害も発症原因の一つと考えられている<sup>14)</sup>。

さらに ALS/FTD の疾患ゲノム解析により、複数の原因遺伝子が明らかになっており、この中にはオートファジー関連因子も含まれる。例えば、OPTN と p62 はオートファジーレセプターとして働き、タンパク質凝集体や障害ミトコンドリアなどの選択的オートファジー分解に関与する。また、TBK1 は OPTN や p62 をリン酸化することで、分解活性の調節を行う。UBQLN2 はプロテアソームやユビキチンリガーゼと結合するタンパク質で、プロテアソームやオートファジーを介したプロテオスタシスに関与している。このようなことから、上述の易凝集性タンパク質と同様に、分解機能の低下によって不要なタンパク質やオルガネラが蓄積することも発症に関与していると考えられる。

以上のように、ALS/FTD の発症メカニズムは、アルツハイマー病やパーキンソン病などの他の神経変性疾患と比較して非常に複雑であり (図 1)、治療ターゲットもそれぞれの発症原因に応じて変える必要があるかもしれない。

## 液・液相分離

細胞内には、核やミトコンドリア、ゴルジ体などの膜で隔離され特定の機能を行う細胞小器官だけでなく、膜がないにも関わらず特定のタンパク質や RNA などが濃縮して機能する領域も存在する。最近では、このような領域を「膜のないオルガネラ」と呼んでおり、最もよく知られているものとして核小体やストレス顆粒がある。核小体は RNA やタンパク質が核内に集合した非膜性構造体で、リボソーム RNA の転写を活発に行っている。核小体は 1~3  $\mu\text{m}$  の大きさで、細胞分裂のたびに崩壊と形成を繰り返す。ストレス顆粒は、熱ストレスや酸化ストレスなどに応答し細胞質で形成される約 100nm の非膜性構造体で、ストレス下でのタンパク質合成を抑制するために形成される。そして、ストレスから回復すると構造体は消失し、

タンパク質合成は再開される<sup>15)</sup>。

このような非膜性構造体は、液・液相分離 (Liquid-Liquid Phase Separation, LLPS) によって形成される。液・液相分離とは溶液が均等に混じり合わず、二つの相に分離する現象である。古くから物理化学の分野では知られていたが、細胞内でもこの現象により様々な細胞機能の制御が行われていることが明らかになりつつあり、サイエンス誌の2018年の「Breakthrough of the Year」に選ばれるなど、近年生命科学分野でも注目を集めている。

液・液相分離による構造体は、図2のように形成される。様々なシグナルや修飾、足場の形成などによって、タンパク質や核酸分子間の多価相互作用により多数の分子が重層的に結合

し、メッシュ状のネットワークを構築することで大きな構造体が形成される。このような構造体は、Liquid droplet (液滴) や Condensate (濃縮物)、Coacervate (コアセルベート) と呼ばれる。そして、これら構造体は流動的で可逆性があり、細胞機能に応じて形成と消失を繰り返す。

### 液・液相分離による細胞機能の制御

前述のように、液・液相分離による非膜性構造体形成は、細胞の様々な機能の制御に関与している (図2)。核内には、核小体以外にも複数の非膜性構造体が存在し、例えば核スペckルやパラスペckルと呼ばれる構造体はRNAとタンパク質から構成され、転写やスプライシ

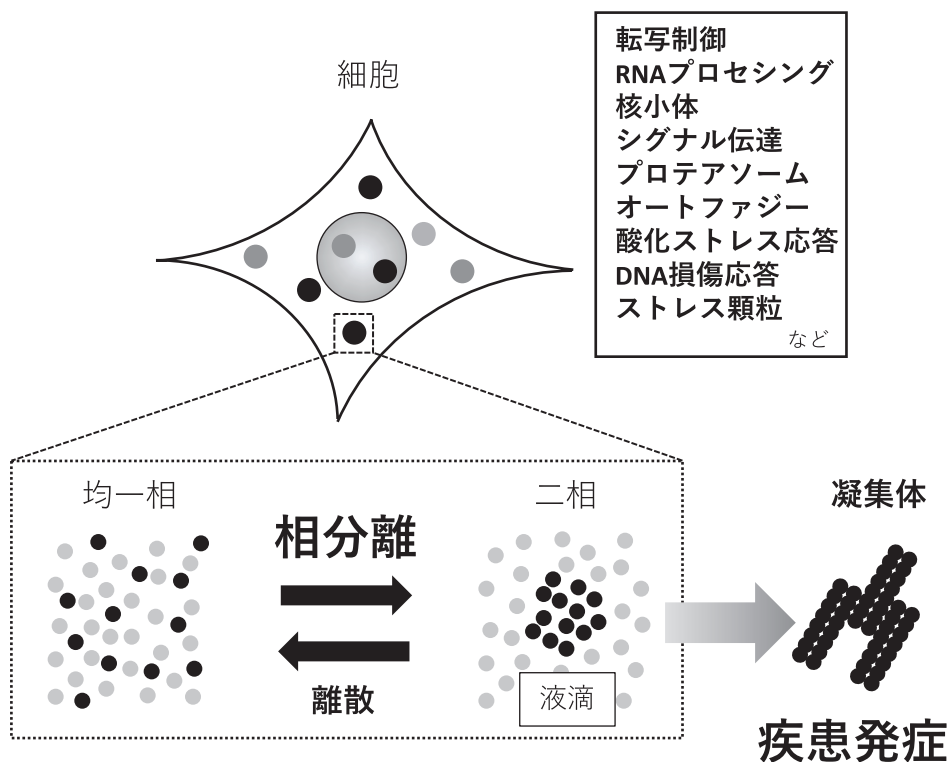


図2 液・液相分離の概念と細胞内機能

細胞内で均一に分布する分子が多価相互作用により特定の場集まり、二相に分離することで様々な細胞機能を制御する。そして、機能を果たすと分子は分散する。このような構造体は非膜性オルガネラとも呼ばれている。しかし、変異や疾患の要因となる環境下では、相分離で形成された構造体が不可逆的な凝集を起し、細胞内に蓄積することで疾患を発症する可能性がある。

ング、クロマチン制御、RNAの核外輸送などを制御している<sup>16)</sup>。また、細胞分裂の際に紡錘体を形成する中心体も液・液相分離を介して出現と消失を繰り返す。

様々なストレスによっても非膜性構造体は形成される。例えば、飢餓ストレスなどにより形成されるオートファジーの始動複合体 (PAS) は液・液相分離により形成されることや<sup>17)</sup>、酸化ストレス応答においては液・液相分離による p62-body の形成が、酸化ストレス応答のマスター転写因子 NRF2 の活性を調節することが明らかになっている<sup>18)</sup>。さらに、オートファジー以外にもユビキチン・プロテアソーム系では、ユビキチン化タンパク質とプロテアソームの液・液相分離によって凝集化や分解の制御を行っており、分解の終了や脱ユビキチンされると構造物は消失する<sup>19)</sup>。

### ALS/FTD 発症における 液・液相分離の関与

昨今の研究から、液・液相分離による非膜性オルガネラの形成が細胞の多くの機能制御に重要であることが明らかになりつつあるが、一方で液・液相分離の破綻や平衡状態の偏りが神経変性疾患やがんの要因となることも示唆されている。ALS/FTD 発症における液・液相分離の関与は、2015年に複数の研究グループにより報告された。ALS/FTD 関連タンパク質である FUS は、核に局在する RNA 結合タンパク質で、N 末端側に天然変性領域を持っている。ALS/FTD 患者の病理所見では、FUS が細胞質に凝集体を形成することが知られている。*in vitro* での生化学的解析により、FUS は液滴から凝集体へ移行し、ALS/FTD 変異の FUS ではこの移行が促進されることが示された<sup>20)</sup>。TDP-43 を含む他の RNA 結合タンパク質も同様の特徴を持ち、ストレス顆粒で会合することが明らかになった<sup>21)</sup>。前述のように、ストレス顆粒は様々なストレスからの防御機構として機能し、タンパク質合成の停止のために RNA や RNA 結合タンパク質が一過的に相分離を起こす。通

常、ストレスから解放されるとこれらの分子は分散して、ストレス顆粒は消失するが、FUS や TDP-43 などに変異があると病的なストレス顆粒が形成され、その結果、細胞質内で異常な凝集体を形成し、疾患を発症する可能性が示唆されている<sup>22)</sup>。実際、前述の TIA-1 の ALS/FTD 変異細胞では、酸化ストレスによりストレス顆粒の形成は起こるものの、ストレスから解放された後もストレス顆粒が消失せず、不可逆的な凝集化が進行していると考えられる<sup>12)</sup>。

ALS/FTD 変異 C9orf72 においても液・液相分離による異常な凝集体が観察されている。前述のように、C9orf72 遺伝子のイントロン 1 内の GGGGCC の繰り返し配列の異常な伸長 (数百~数千リピート) が家族性および孤発性 ALS/FTD で認められている<sup>23)</sup>。この伸長により、転写産物が核内に凝集して蓄積する RNA 毒性や、リピート RNA 領域から翻訳されるジペプチドリピータンパク質 (プロリン-アルギニンまたはグリシン-アルギニン) の凝集によるタンパク質毒性が疾患発症と関連付けられている<sup>23)24)</sup>。このような異常な RNA やジペプチドリピータンパク質が液・液相分離を介して凝集することも明らかになり<sup>25-27)</sup>、液・液相分離を制御する因子 (タンパク質や RNA) を ALS/FTD の治療ターゲットとして開発が進められている。

### おわりに

本稿では ALS/FTD 発症における液・液相分離の関わりについての最近の知見を概説した。しかし、パーキンソン病 ( $\alpha$ -シヌクレイン) やアルツハイマー病 (タウ)、ポリグルタミン病など、多くの神経変性疾患でも同様のメカニズムが関与していることも報告されている<sup>28)</sup>。このことから、液・液相分離から疾患発症に至る詳細なプロセスを解明することが、神経変性疾患の病因解明や予防・治療法の開発につながる可能性があると考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。



## 文 献

- 1) Turner MR, Al-Chalabi A, Chio A, Hardiman O, Kiernan MC, Rohrer JD, Rowe J, Seeley W, Talbot K. Genetic screening in sporadic ALS and FTD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88: 1042-1044, 2017.
- 2) Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362: 59-62, 1993.
- 3) Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, Kowall NW, Ferrante RJ, Siwek DF, Wilcox HM, Flood DG, Beal MF, Brown RH, Jr., Scott RW, Snider WD. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nat Genet*, 13: 43-47, 1996.
- 4) Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, Caliendo J, Hentati A, Kwon YW, Deng HX, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science*, 264: 1772-1775, 1994.
- 5) Cook C, Petrucelli L. Genetic Convergence Brings Clarity to the Enigmatic Red Line in ALS. *Neuron*, 101: 1057-1069, 2019.
- 6) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 351: 602-611, 2006.
- 7) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314: 130-133, 2006.
- 8) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 63: 538-542, 2008.
- 9) Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W, Elman LB, Clay D, Wood EM, Chen-Plotkin AS, Martinez-Lage M, Steinbart E, McCluskey L, Grossman M, Neumann M, Wu IL, Yang WS, Kalb R, Galasko DR, Montine TJ, Trojanowski JQ, Lee VM, Schellenberg GD, Yu CE. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol*, 7: 409-416, 2008.
- 10) Kwiatkowski TJ, Jr., Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH, Jr. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 323: 1205-1208, 2009.
- 11) Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Bellerocche J, Gallo JM, Miller CC, Shaw CE. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*, 323: 1208-1211, 2009.
- 12) Mackenzie IR, Nicholson AM, Sarkar M, Messing J, Purice MD, Pottier C, Annu K, Baker M, Perkerson RB, Kurti A, Matchett BJ, Mittag T, Temirov J, Hsiung GR, Krieger C, Murray ME, Kato M, Fryer JD, Petrucelli L, Zinman L, Weintraub S, Mesulam M, Keith J, Zivkovic SA, Hirsch-Reinshagen V, Roos RP, Züchner S, Graff-Radford NR, Petersen RC, Caselli RJ, Wszolek ZK, Finger E, Lippa C, Lacomis D, Stewart H, Dickson DW, Kim HJ, Rogaeva E, Bigio E, Boylan KB, Taylor JP, Rademakers R. TIA1 Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Promote Phase Separation and Alter Stress Granule Dynamics. *Neuron*, 95: 808-816.e809, 2017.
- 13) Hackman P, Sarparanta J, Lehtinen S, Vihola A, Evilä A, Jonson PH, Luque H, Kere J, Screen M, Chinnery PF, Åhlberg G, Edström L, Udd B. Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1. *Ann Neurol*, 73: 500-509, 2013.

- 14) Mori K, Gotoh S, Uozumi R, Miyamoto T, Akamine S, Kawabe Y, Tagami S, Ikeda M. RNA Dysmetabolism and Repeat-Associated Non-AUG Translation in Frontotemporal Lobar Degeneration/Amyotrophic Lateral Sclerosis due to C9orf72 Hexanucleotide Repeat Expansion. *Jma j*, 6: 9-15, 2023.
- 15) Putnam A, Thomas L, Seydoux G. RNA granules: functional compartments or incidental condensates? *Genes Dev*, 37: 354-376, 2023.
- 16) Giudice J, Jiang H. Splicing regulation through biomolecular condensates and membraneless organelles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024.
- 17) Fujioka Y, Alam JM, Noshiro D, Mouri K, Ando T, Okada Y, May AI, Knorr RL, Suzuki K, Ohsumi Y, Noda NN. Phase separation organizes the site of autophagosome formation. *Nature*, 578: 301-305, 2020.
- 18) Yang Y, Willis TL, Button RW, Strang CJ, Fu Y, Wen X, Grayson PRC, Evans T, Siphthorpe RJ, Roberts SL, Hu B, Zhang J, Lu B, Luo S. Cytoplasmic DAXX drives SQSTM1/p62 phase condensation to activate Nrf2-mediated stress response. *Nat Commun*, 10: 3759, 2019.
- 19) Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernández-Busnadiego R, Tanaka K, Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. *Nature*, 578: 296-300, 2020.
- 20) Patel A, Lee HO, Jawerth L, Maharana S, Jahn M, Hein MY, Stoyanov S, Mahamid J, Saha S, Franzmann TM, Pozniakovski A, Poser I, Maghelli N, Royer LA, Weigert M, Myers EW, Grill S, Drechsel D, Hyman AA, Alberti S. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell*, 162: 1066-1077, 2015.
- 21) Taylor JP, Brown RH, Jr., Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*, 539: 197-206, 2016.
- 22) Lin Y, Protter DS, Rosen MK, Parker R. Formation and Maturation of Phase-Separated Liquid Droplets by RNA-Binding Proteins. *Mol Cell*, 60: 208-219, 2015.
- 23) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72: 245-256, 2011.
- 24) Mori K, Weng SM, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C, Edbauer D. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS. *Science*, 339: 1335-1338, 2013.
- 25) Jafarinia H, van der Giessen E, Onck PR. Phase Separation of Toxic Dipeptide Repeat Proteins Related to C9orf72 ALS/FTD. *Biophys J*, 119: 843-851, 2020.
- 26) Lee KH, Zhang P, Kim HJ, Mitrea DM, Sarkar M, Freibaum BD, Cika J, Coughlin M, Messing J, Molliex A, Maxwell BA, Kim NC, Temirov J, Moore J, Kolaitis RM, Shaw TI, Bai B, Peng J, Kriwacki RW, Taylor JP. C9orf72 Dipeptide Repeats Impair the Assembly, Dynamics, and Function of Membrane-Less Organelles. *Cell*, 167: 774-788.e717, 2016.
- 27) Fay MM, Anderson PJ, Ivanov P. ALS/FTD-Associated C9ORF72 Repeat RNA Promotes Phase Transitions In Vitro and in Cells. *Cell Rep*, 21: 3573-3584, 2017.
- 28) Zbinden A, Pérez-Berlanga M, De Rossi P, Polymenidou M. Phase Separation and Neurodegenerative Diseases: A Disturbance in the Force. *Dev Cell*, 55: 45-68, 2020.

## 著者プロフィール



## 渡邊 義久 Yoshihisa Watanabe

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科基礎老化学・講師

略 歴：2003年3月 京都府立医科大学大学院 修了

2003年4月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター 助手

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科基礎老化学 助教

2013年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科基礎老化学 講師

専門分野：神経変性疾患, 神経科学

- 主な業績：1. Matsuki A, Watanabe Y, Hashimoto S, Hoshino A, Matoba S. Cathepsin L prevents the accumulation of alpha-synuclein fibrils in the cell. *Genes Cells*, **29**: 328-336, 2024.
2. Watanabe Y, Taguchi K, Tanaka M. Roles of Stress Response in Autophagy Processes and Aging-Related Diseases. *Int J Mol Sci*, **24**: 13804, 2023.
3. Watanabe Y, Taguchi K, Tanaka M. Ubiquitin, Autophagy and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, **9**: 2022, 2020.
4. Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M.  $\alpha$ -Synuclein Promotes Maturation of Immature Juxtglomerular Neurons in the Mouse Olfactory Bulb. *Mol Neurobiol*, **57**: 1291-1304, 2020.
5. Watanabe Y, Tsujimura A, Taguchi K, Tanaka M. HSF1 stress response pathway regulates autophagy receptor SQSTM1/p62-associated proteostasis. *Autophagy*, **13**: 133-148, 2017.

## 著者プロフィール



## 木村 友 Tomo Kimura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科基礎老化学・大学院生

略 歴：2023年3月 高知大学理工学部 化学生命理工学科 卒業

2023年4月 京都府立医科大学大学院修士課程 入学

専門分野：神経変性疾患, 分子生物学