

75 新規病因遺伝子 *ERBB4* を基軸とする ALS の分子病態解明

高橋 祐二

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子 *ERBB4* は Neuregulin をリガンドとする受容体型チロシンリン酸化酵素であり、軸索伸長や神経筋接合部形成など、運動神経に重要な機能を司っている。ErbB4 は膜貫通部位と細胞内ドメインの選択的スプライシングによるアイソフォームが存在する。本研究の目的は、ErbB4 の病原性変異による運動神経細胞死のメカニズムを明らかにして、ALS の病態解明と病態抑制治療に向けた分子標的を同定することである。各アイソフォームの野生型・変異型発現ベクターを構築した。HEK293 由来野生型・変異型 ErbB4 定常発現細胞を構築し、免疫細胞化学により発現を確認した。神経細胞由来初代培養細胞への野生型・変異型発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入実験系を構築した。野生型 ErbB4 を導入した初代培養細胞では軸索伸長の促進傾向が見られ、特に核移行型のアイソフォームにおいて促進効果が顕著だった。一方、変異型 ErbB4 の導入実験では、野生型と比較して軸索伸長機能障害が認められ、特に、細胞質移行型のアイソフォームで顕著であった。ErbB4 の機能障害が、軸索伸長機構の障害を介して運動神経細胞死をもたらす可能性が示唆された。

## 野生型 ErbB4 各アイソフォームの HEK293 細胞における発現

