

iCell® Products 를 이용한 TDP43 관련 논문 리스트의 소개

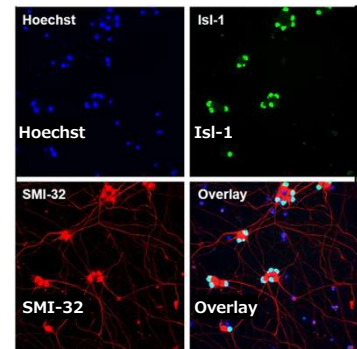
FUJIFILM Cellular Dynamics Inc.가 제조하는 신약 개발 지원용 인간 iPSC 유래 분화 세포인 iCell® Products 를 사용한 TDP43 관련 논문 4편을 소개합니다. 개요 오른쪽에 있는 QR 코드를 통해 원하시는 논문에 접근하실 수 있습니다.

iCell® DDP (ALS 루게릭병 모델) 에 관하여

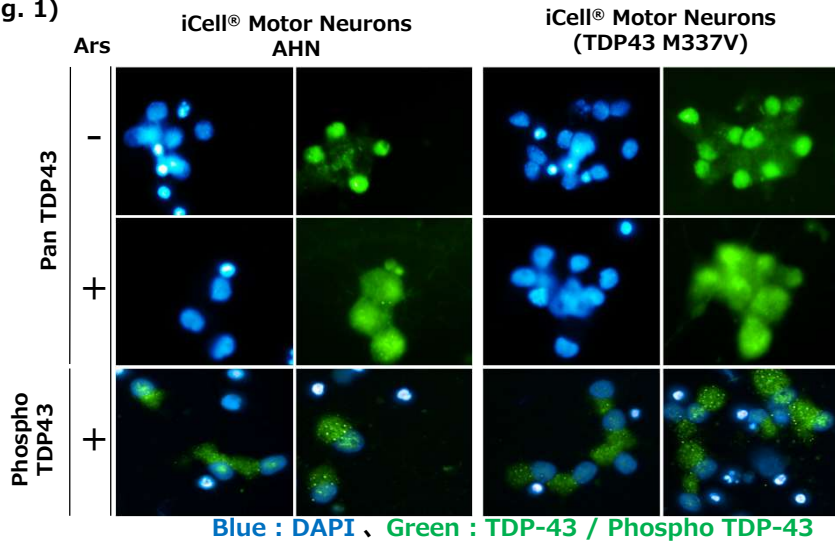
iCell® DDP (근위축성 측삭 경화증, ALS 모델)은 ALS 연구 대상 중 하나인 TAR DNA 결합 단백질 43 (TDP43) 유전자의 미스센스 변이(Q331K 또는 M337V)를 건강한 사람 유래 iPSC 세포에 도입한 후, 운동신경세포로 분화시킨 "engineered" 질환 모델 세포입니다. 질환 메커니즘의 해명부터 표적 분자의 동정, 신약 후보 물질의 스크리닝, 약효 평가, 안전성 시험 등 신약 개발 연구의 다양한 단계에서 활용할 수 있습니다.

현재 iCell® Motor Neurons (TDP43 Q331K)와 iCell® Motor Neurons (TDP43 M337V)의 2종류가 제공되고 있습니다.

iCell® Motor Neurons



(Fig. 1)



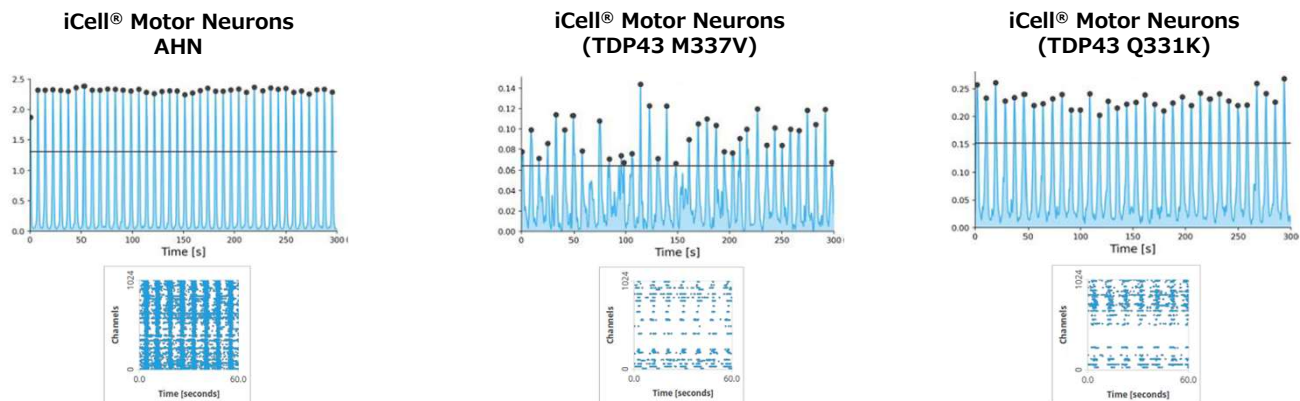
(Fig. 1)

iCell® Motor Neurons (AHN 모델) 와 iCell® Motor Neurons TDP43 M337V 변이 모델에서 TDP43 및 인산화 TDP43의 국소화를 나타내는 형광 사진입니다.

두 운동신경세포에서 아르신(Ars) 처리에 의해 유도된 TDP43 세포질 국소화가 관찰되었으며, 특히 TDP43 M337V 모델은 iCell® Motor Neurons 와 비교했을 때 세포질 내 TDP43 국소화가 더 많이 관찰되었습니다.

이미지 제공: AXXAM 사.

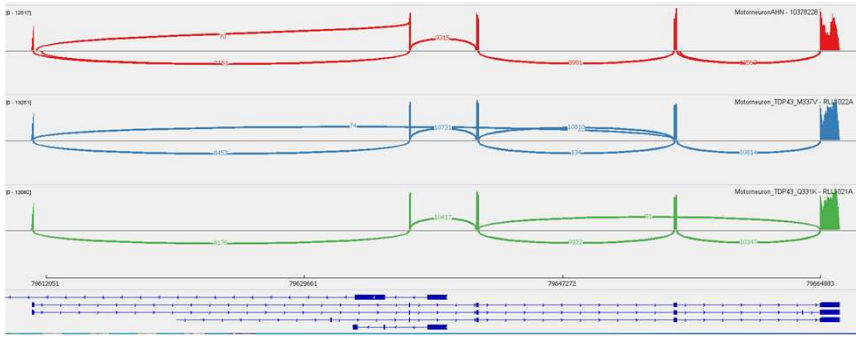
(Fig. 2)



(Fig. 2) iCell® Astrocytes2.0과 공배양한 iCell® Motor Neurons (AHN 모델), iCell® Motor Neurons (TDP43 M337V), 그리고 iCell® Motor Neurons (TDP43 Q331K)에서 MEA 분석 결과 비교입니다. 두 TDP43 변이 모델은 AHN 모델과 비교했을 때 동기 발화 빈도가 불균일하며 피크 강도가 낮은 것으로 나타났습니다.

(Fig. 3)

AHN, (TDP43 M337V), (TDP43 Q331K)



(Fig. 3)

Sashimi plot을 이용한 iCell® Motor Neurons (AHN 모델)와 (TDP43 M337V) 및 (TDP43 Q331K) 변이 모델에서 STMN2 유전자의 스플라이싱 빈도 비교. 그림의 가로축은 STMN2가 코딩되어 있는 DNA 범위를, 세로축은 해당 DNA 서열의 전자량을 나타내며, 전자 부위(엑손)를 연결하는 아치는 스플라이싱 조합과 그 mRNA의 발현량을 의미합니다. M337V 및 Q331K 변이 모델의 STMN2 유전자에서는 AHN 모델과 다른 스플라이싱 패턴과 mRNA 발현이 관찰되었습니다.

iCell® Motor Neurons iCell® Motor Neurons TDP43 M337V iCell® Motor Neurons TDP43 Q331K	Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived TDP43 Mutant Neurons Exhibit Consistent Functional Phenotypes Across Multiple Gene Edited Lines Despite Transcriptomic and Splicing Discrepancies (Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021년 9월)	본 논문에서는 저자들이 제작한 TDP43 Q331K 헤테로 변이 iPSC 유래 운동신경세포에 대하여, iCell® Motor Neurons의 TDP43 Q331K 변이 모델 및 M337V 변이 모델과 세포 형태 비교를 목적으로 하였다. 저자 제작 TDP43 Q331K 변이 모델과 두 iCell® Motor Neurons TDP43 변이 모델 모두 신경계 발달과 관련된 유전자 발현 감소와 STMN2 유전자의 미스스플라이싱을 일으키는 것이 확인되었다. 전기생리학적 활성에서는 두 iCell® Motor Neurons TDP43 변이 모델에서 더 탈분극 쪽으로 이동한 안정막전위가 관찰되었다. 또한, TDP43 변이 모델의 미토콘드리아 형태 및 활성산소 생성에 관해서는, iCell® Motor Neurons TDP43 M337V 변이 및 Q331K 변이 모델 각각 특이적인 형태의 미세아교세포가 관찰되었고, 모든 TDP43 변이 운동신경세포에서 대조군과 비교하여 산화 스트레스 및 활성산소 생성 능력이 높다는 것을 알 수 있었다. 나아가 활성산소 생성 능력은 M337V 변이보다 Q331K 변이 모델이 현저히 높다는 점도 시사되었다. 이상의 결과로부터, iCell® 및 저자 제작 운동신경세포 TDP43 변이 모델은 일관된 전기생리학적 및 미토콘드리아 기능 표현형을 나타낸다는 것이 밝혀졌다.	
iCell® GABANeurons	Tau-tubulin kinase 1 phosphorylates TDP43 at disease-relevant sites and exacerbates TDP43 pathology (Neurobiology of Disease, 2021년 12월)	본 논문에서는 TDP43을 인산화하는 것으로 보고된 타우튜브린 키나아제(TTBK1)에 대하여, TDP43 관련 병태에서 TTBK1의 영향성을 검증하였다. 먼저, 여러 명의 ALS 환자 사후 뇌에서 유래한 운동피질을 건강한 대조군과 비교하였을 때, 인산화 단편화된 TDP43과 TTBK1 수준이 유의하게 증가함이 확인되었다. 다음으로, TDP43 및 TTBK1 과발현 HEK293 세포에서는, TTBK1 발현 의존적인 아수산나트륨 유도성 TDP43 응집체의 인산화, 세포질 내 TDP43의 오위치 및 TDP43 포함체의 증가가 관찰되었다. 반면, 마우스 신경모세포에서는 TTBK1 노크다운 의존적으로 TDP43 인산화와 불용성 TDP43의 감소가 확인되었고, TDP43 과발현 iCell® GABANeurons에서는 TTBK1 노크다운 의존적인 신경돌기 퇴축과 세포사의 억제가 관찰되었다. 이러한 결과들로부터, TTBK1 억제는 TDP43의 불용성화 및 오위치를 억제하며, TDP43 병리 및 타우병증 치료에 유용할 가능성이 제시되었다.	
iCell® GABANeurons	Deciphering the interactome of Ataxin-2 and TDP43 in iPSC-derived neurons for potential ALS targets (PLOS ONE, 2024년 12월)	본 논문에서는 최근 ALS와의 관련성이 제기된 단백질 Ataxin-2가 TDP43 독성에 미치는 영향을 검증하였다. 공동면역침강법을 통해 TDP43 과발현 iCell® GABANeurons와 Tar6/6 마우스 뇌피질 샘플에서 Ataxin-2-TDP43 복합체 형성이 확인되었다. 다음으로, TDP43 유도 독성에서 Ataxin-2-TDP43 복합체의 역할을 검토한 결과, Ataxin-2는 TDP43의 RNA 인식 모티프(RRM) 도메인을 매개로 복합체를 형성하며, Ataxin-2 내 폴리 Q 사슬 의존적으로 결합이 강화됨을 확인하였다. 마지막으로, Ataxin-2-TDP43 상호작용을 차단할 수 있는 다른 치료 표적을 찾기 위해 TDP43 과발현 시 발현이 변화하는 단백질 후보를 스크리닝한 결과, TARDBP 외에 RAN 및 MTA2 등의 단백질 발현이 상승하였고, ALS와 관련성이 보고된 TAF15 등의 단백질은 발현이 감소함을 알 수 있었다. 이상의 결과는 Ataxin-2가 RRM 도메인을 통해 TDP43과 상호작용하며, 이와 관련된 단백질들을 규명함으로써 ALS에 대한 새로운 치료 표적 발굴에 기여할 가능성을 제시한다.	
iCell® Microglia	Large-scale RNA-Seq mining reveals ciclopirox olamine induces TDP43 cryptic exons (Nature Communications, 2025년 7월)	본 논문에서는 저자들이 개발한 공개 애플리케이션인 RNA-seq 데이터베이스 분석 시스템 「SnapMine」을 이용하여, 기존 데이터베이스 내 RNA-seq 데이터에서 스플라이싱 이상에 의해 mRNA에 포함된 「숨겨진 엑손」과 TDP43 변이의 상관성을 검증하는 것을 목적으로 하였으며, 검증 과정에서 항진균제인 시클로피록스 올라민(CPX) 처리로 인해 TDP43 관련 숨겨진 엑손의 삽입이 유도됨을 보고하였다. 먼저, ALS 환자에서 숨겨진 엑손의 존재가 보고된 HDGFL2 mRNA 내 숨겨진 엑손의 평균 스플라이싱 비율이 5%를 초과한 55개 샘플 중 18개 샘플에서 TDP43 결손과 관련이 있음이 발견되었다. 다음으로, CPX 처리 후 마우스(Th1) T 세포와 TDP43 결손 마우스 세포에서 동일 유전자에 숨겨진 엑손이 삽입되는 것을 확인하였고, CPX 처리한 세포(iPSC 유래 클루타메이트 작용성 신경세포, PBMC, iCell® Microglia 및 Fibroblasts)의 RNA-seq 결과, TDP43 고갈과 신경세포 및 PBMC에서 숨겨진 엑손이 유도된 반면, iCell® Microglia 및 Fibroblasts는 CPX에 내성을 보임을 관찰하였다. 이상의 결과로 SnapMine을 이용한 데이터베이스 분석을 통해 숨겨진 엑손과 TDP43 병리의 상관성을 도출할 수 있음을 확인하였다.	

iCell® Products 어플리케이션 ·동영상 라이브러리



Listed products are intended for laboratory research use only, and not to be used for drug, food or human use. Please visit each region's website for product information. This leaflet may contain products that cannot be exported to your country due to regulations. Bulk quote requests for some products are welcomed. Please contact us.

Japan
FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
 1-2, Doshomachi 3-Chome, Chuo-ku, Osaka 540-8605, Japan
 ffwk-cs@wako.com
 labchem-wako.fujifilm.com

Chinese Mainland
FUJIFILM Wako (Guangzhou) Trading Corporation
 Room 3002, 3003, 3011, 30/F., Dong Shan Plaza,
 69 Xian Lie Middle Road, Yuexiu District, Guangzhou, 510095, China
 wkgz.info@fujifilm.com
 labchem.fujifilm-wako.com.cn

The Americas
FUJIFILM Biosciences
 2501 Pullman Street, Santa Ana, CA 92705, USA
 support@silssupport@fujifilm.com
 fujifilmbiosciences.fujifilm.com

Hong Kong SAR
FUJIFILM Wako Chemicals (Hong Kong) Limited
 Units 9-12 and 15-18, Level 28, Tower 1, The Millennium,
 98 How Ming Street, Kwun Tong, Kowloon, Hong Kong
 wkhk.info@fujifilm.com
 labchem.fujifilm-wako.com.cn

Europe, Middle East, and Africa
FUJIFILM Wako Chemicals Europe GmbH
 Fuggerstr 12, 41468 Neuss, Germany
 labchem_wkeu@fujifilm.com
 labchem-wako.fujifilm.com

Other Areas
 fujifilm.com/ffwk/en/about/partners/labchem