

iCell® Products を用いた TDP43 関連論文リストのご紹介

FUJIFILM Cellular Dynamics Inc. が製造する創薬支援用ヒト iPSC 由来分化細胞である iCell® Products を使用した TDP43 に関連する文献 4 報のご紹介です。概要文右側の二次元コードからご希望の文献へアクセス頂けます。

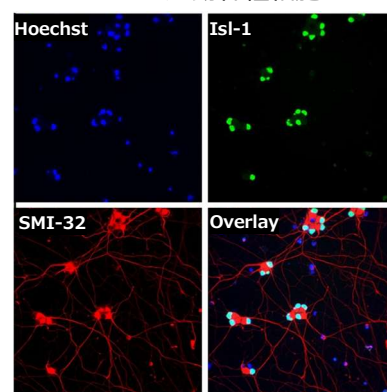
- iCell® Products 各細胞の詳しい細胞性状については右側の二次元コードから弊社 Web ページにてご参照いただけます。



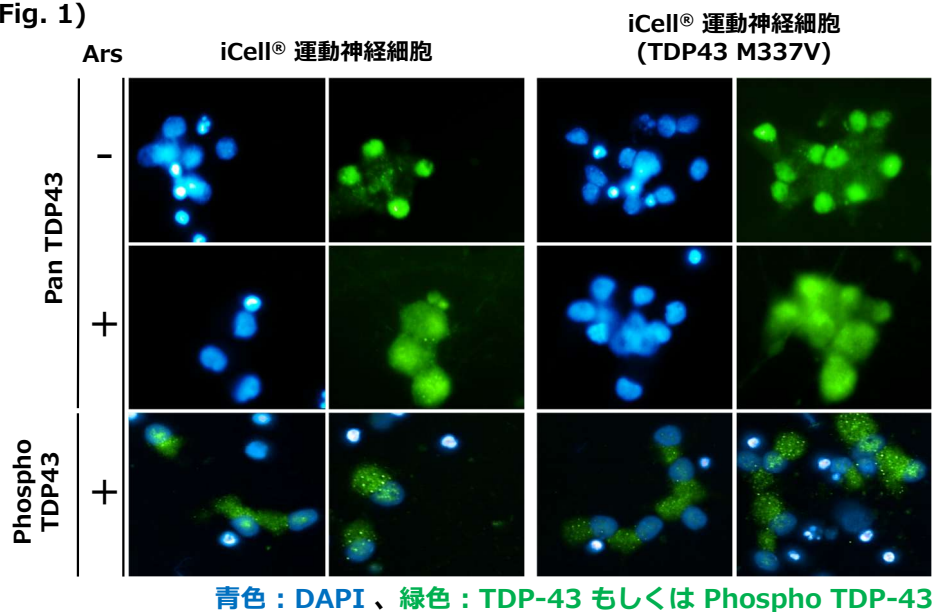
iCell® DDP (ALS モデル) について

iCell® DDP (筋委縮性側索硬化症、ALS モデル) は、ALS の研究対象のひとつの TAR DNA 結合タンパク質 43 (TDP43) 遺伝子のミスセンス変異 (Q331K あるいは M337V) を健常者由来 iPSC 細胞に導入後、運動神経細胞に分化した “engineered” 疾患モデル細胞です。疾患メカニズムの解明から、標的分子の同定、医薬品候補物質のスクリーニング、薬効評価、安全性試験といった創薬研究におけるさまざまなステージでご利用いただけます。現在、iCell® 運動神経細胞 (TDP43 Q331K) と iCell® 運動神経細胞 (TDP43 M337V) の 2 種類がございます。

iCell® 運動神経細胞

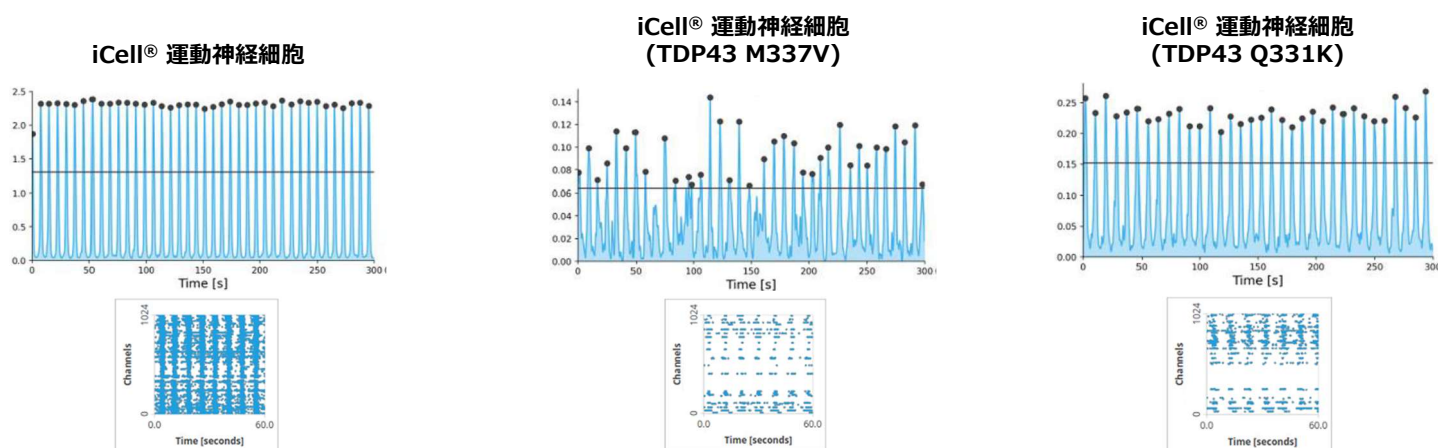


(Fig. 1)



(Fig. 1) iCell® 運動神経細胞と iCell® 運動神経細胞 TDP43 M337V 変異モデルにおける TDP43 およびリン酸化 TDP43 の局在を示す蛍光写真。両運動神経細胞で亜ヒ酸 (Ars) 処置誘発の TDP43 細胞質局在が観察され、特に TDP43 M337V モデルは iCell® 運動神経細胞と比較して細胞質の TDP43 局在が多いことが観察されました。画像は AXXAM 社。

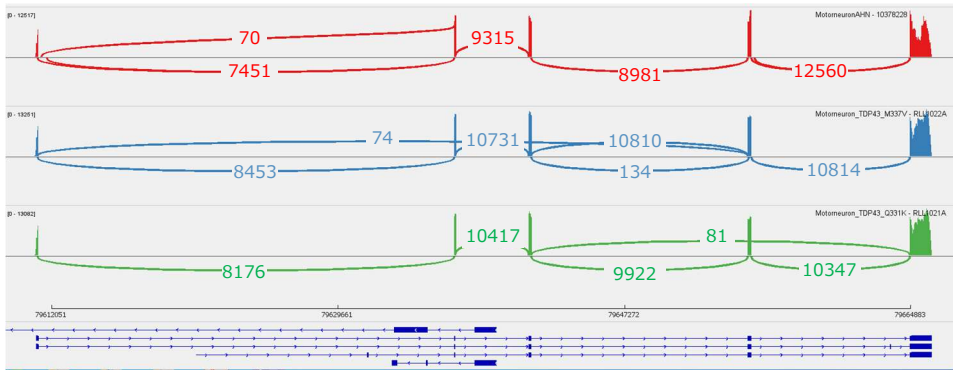
(Fig. 2)



(Fig. 2) iCell® アストロサイト 2.0 共培養下の iCell® 運動神経細胞 (AHN モデル)、iCell® 運動神経細胞 (TDP43 M337V)、および iCell® 運動神経細胞 (TDP43 Q331K) における MEA アッセイの結果比較。両 TDP43 変異モデルは AHN モデルと比較して同期発火頻度が不均一かつ、ピーク強度が低いことが示されました。

(Fig. 3)

AHN, (TDP43 M337V), (TDP43 Q331K)



(Fig. 3) sashimi plot を用いた iCell® 運動神経細胞 (AHN モデル) と (TDP43 M337V) および (TDP43 Q331K) 変異モデルにおける STMN2 遺伝子のスプライシング頻度比較。図の横軸が STMN2 がコードされている DNA の範囲、縦軸がその DNA 配列の転写量を表しており、転写部位 (エキソン) を繋ぐ弧がスプライシングの組み合わせとその mRNA の発現量を表しています。M337V および Q331K 変異モデルの STMN2 遺伝子において、AHN モデルと異なるスプライシングパターンと mRNA の発現が観察されました。

| | | | |
|--|---|---|--|
| <p>iCell® 運動神経細胞</p> <p>iCell® 運動神経細胞 TDP43 M337V</p> <p>iCell® 運動神経細胞 TDP43 Q331K</p> | <p>Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived TDP43 Mutant Neurons Exhibit Consistent Functional Phenotypes Across Multiple Gene Edited Lines Despite Transcriptomic and Splicing Discrepancies</p> <p>(Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021 年 9 月)</p> | <p>本論文では、著者ら作製の TDP43 Q331K ヘテロ変異 iPSC 由来運動神経細胞について、iCell® 運動神経細胞の TDP43 Q331K 変異モデルおよび M337V 変異モデルとの細胞性状比較を目的としています。著者ら作製 TDP43 Q331K 変異モデルと 両 iCell® 運動神経細胞 TDP43 変異モデルは、いずれも神経系発達に関連する遺伝子の発現低下と STMN2 遺伝子のミスプライシングを起こすことが示されました。電気生理活性では、両 iCell® 運動神経細胞 TDP43 変異モデルでより脱分極側にシフトした静止膜電位が観察されました。また、TDP43 変異モデルのミトコンドリア形態および活性酸素産生については、iCell® 運動神経細胞 TDP43 M337V 変異および Q331K 変異モデル特異的な形態のミクログリアが観察され、全ての TDP43 変異運動神経細胞において、コントロールと比較して酸化ストレスおよび活性酸素産生能が高いことが分かりました。さらに、活性酸素産生能は M337V よりも Q331K 変異モデルが顕著に高いことも示されました。以上の結果から、iCell® および著者ら作製運動神経細胞 TDP43 変異モデルは一貫した電気生理学およびミトコンドリア機能の表現型を示すことが明らかになりました。</p> | |
| <p>iCell® GABA 作動性神経細胞</p> | <p>Tau-tubulin kinase 1 phosphorylates TDP43 at disease-relevant sites and exacerbates TDP43 pathology</p> <p>(Neurobiology of Disease, 2021 年 12 月)</p> | <p>本論文では、TDP43 をリン酸化することが報告されているタウチューブリンキナーゼ (TTBK1) について、TDP43 関連病態における TTBK1 の影響性について検証しています。初めに、複数の ALS 患者死後脳由来運動皮質を、健常者群と比較してリン酸化断片化 TDP43 と TTBK1 レベルが有意に上昇していることが示されました。次に、TDP43 および TTBK1 過剰発現 HEK293 細胞において、TTBK1 発現依存的な亜ヒ酸ナトリウム誘導性 TDP43 凝集体のリン酸化、細胞質内における TDP43 の誤局在および TDP43 封入体の増加が認められました。一方で、マウス神経芽腫細胞では、TTBK1 ノックダウン依存的に TDP43 リン酸化と不溶性 TDP43 の減少が確認された他、TDP43 過剰発現 iCell® GABA 作動性神経細胞では、TTBK1 ノックダウン依存的な神経突起退縮と細胞死の抑制が観察されました。以上の結果から、TTBK1 阻害は TDP43 の不溶性化や誤局在を抑制し、TDP43 病理やタウオパチー治療において有用である可能性が示唆されました。</p> | |
| <p>iCell® GABA 作動性神経細胞</p> | <p>Deciphering the interactome of Ataxin-2 and TDP43 in iPSC-derived neurons for potential ALS targets</p> <p>(PLOS ONE, 2024 年 12 月)</p> | <p>本論文では、近年 ALS への関与が指摘されているタンパク質 Ataxin-2 について、TDP43 毒性への関与を検証しています。共免疫沈降法により、TDP43 過剰発現 iCell® GABA 作動性神経細胞および Tar6/6 マウス脳皮質サンプルにおいて Ataxin-2-TDP43 複合体形成が確認されました。次に、TDP43 誘発毒性における Ataxin-2-TDP43 複合体の関与を検証したところ、Ataxin-2 は TDP43 の RNA 認識モチーフ (RRM) ドメインを介して複合体を形成し、Ataxin-2 におけるポリ Q 鎖依存的に結合が増強されることを確認しました。最後に、Ataxin-2-TDP43 相互作用を阻害し得る他の治療標的を同定するために、TDP43 過剰発現時に発現が報告されたタンパク質候補をスクリーニングしたところ、TARDBP 以外では RAN および MTA2 等のタンパク質が発現上昇しており、ALS との関連が指摘されている TAF15 等のタンパク質は発現低下していることが分かりました。以上の結果は、Ataxin-2 が RRM ドメインを介して TDP43 との相互作用および相互作用に関連するタンパク質を同定しており、ALS に対する新しい治療標的の同定に貢献できる可能性があります。</p> | |
| <p>iCell® ミクログリア</p> | <p>Large-scale RNA-Seq mining reveals ciclopirox olamine induces TDP43 cryptic exons</p> <p>(Nature Communications, 2025 年 7 月)</p> | <p>本論文では、著者らが作成した公開アプリケーションである RNA-seq データベース解析システム「SnapMine」を用いて、既存データベース中の RNA-seq データからスプライシング異常によって mRNA 中に組み込まれた「隠れエキソン」と TDP43 変異の相関性を検証することを目的とし、検証の中で抗真菌薬であるシクロピロキサオラミン (CPX) 処置が TDP43 関連隠れエキソン組み込みを誘導することを報告しています。初めに、ALS 患者中での隠れエキソンの存在が報告されている、HDGFL2 mRNA 中の隠れエキソンの平均スプライシング割合が 5% を超えた 55 サンプルのうち、18 サンプルで TDP43 欠損と関係していることが見出されました。次に、CPX 処置後マウス (Th1)T 細胞と TDP43 欠損マウス細胞の同一の遺伝子で隠れエキソンが組み込まれることから、CPX 処置後細胞 (iPSC 由来グルタミン酸作動性神経細胞、PBMC、iCell® ミクログリアおよび繊維芽細胞) の RNA-seq を実施したところ、TDP43 の枯渇および神経細胞と PBMC で隠れエキソンが誘導された一方で、iCell® ミクログリアおよび繊維芽細胞は CPX に耐性があることが観察されました。以上の結果から、SnapMine を用いたデータベース解析により、隠れエキソンおよび TDP43 病理の相関性を見出しが可能です。</p> | |



販売元：富士フイルム和光純薬株式会社

iCell® Products についてのご質問、お見積りはコチラ！



作成日：2026 年 5 月 8 日