



# 前頭側頭型認知症における異常伸長 RNA 蓄積病態の解明と新規治療法開発

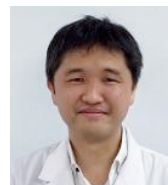
医学系研究科 精神医学

助教 森 康治

[https://researchmap.jp/kmori\\_psy/](https://researchmap.jp/kmori_psy/)

教授 池田 学

[https://researchmap.jp/manabu\\_ikeda](https://researchmap.jp/manabu_ikeda)



## 研究の概要

前頭側頭型認知症（前頭側頭葉変性症）は前頭葉や側頭葉を中心とした神経変性により、行動異常、性格変化、失語症などがみられ、しばしば若年性認知症の原因ともなります。*C9orf72* 遺伝子の異常伸長リピートは前頭側頭型認知症および筋萎縮性側索硬化症の代表的な遺伝的原因の一つです。本研究ではこの異常伸長リピートに由来するリピート RNA が RNA エクソソームとよばれる RNA 分解酵素複合体により分解されていることを明らかにしました。さらにリピート RNA から特殊な機序で産生（翻訳）されるリピートタンパク質が RNA エクソソームの活性を押さえ込むことで、リピート RNA の蓄積が加速することも示しました。

## 研究の背景と結果

遺伝子において同じ塩基配列が繰り返して続くものをリピート（反復配列）と呼びます。今回注目した *C9orf72* (chromosome 9 open reading frame 72) 遺伝子のイントロンにおける異常伸長リピートでは GGGGCC という 6塩基モチーフが概ね数百回以上繰り返されており、このリピートが前頭側頭型認知症（前頭側頭葉変性症）と筋萎縮性側索硬化症という2つの難病を引き起こすとされています。またこの遺伝子変異を持つ人は前頭側頭型認知症や筋萎縮性側索硬化症と診断されるよりも前の時期に統合失調症や気分障害と区別できないような精神症状を呈する人が多いことも知られています。

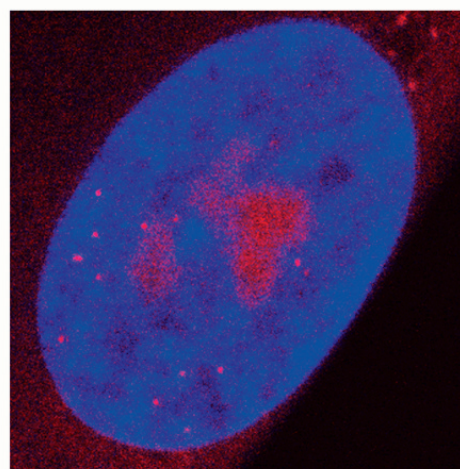
異常に伸長した DNA リピート配列は、リピート RNA へと転写され、しばしば細胞核内で RNA 凝集体を形成します。また森助教らは以前に *C9orf72* のリピート RNA が開始コドン非依存性の非定型的な翻訳を受けてリピート蛋白質を産生して神経細胞内に蓄積することを明らかにしています。これまで患者さん由来の *C9orf72* 変異細胞では、異常伸長リピート RNA が蓄積していることがわかっていましたが、細胞内で異常伸長リピート RNA がどのような機序で分解されているのか、またどのように分解を免れて細胞内に蓄積しているのかは明らかでありませんでした。

今回、研究グループは、疾患モデル細胞を用いて、*C9orf72* 遺伝子のイントロンに由来する異常伸長リピート RNA が細胞内で RNA エクソソームにより分解されていることを明らかにしました。さらに、研究グループは、異常伸長リピート RNA から開始コドン非依存性の翻訳 (RAN 翻訳) を受けて生じるリピートタンパク質が、RNA エクソソームの活性を阻害して異常伸長リピート RNA の分解を抑制し、その結果、より多くの異常伸長リピート RNA が細胞内に蓄積することも明らかにしました。

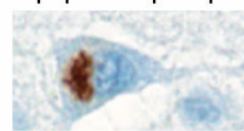
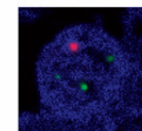
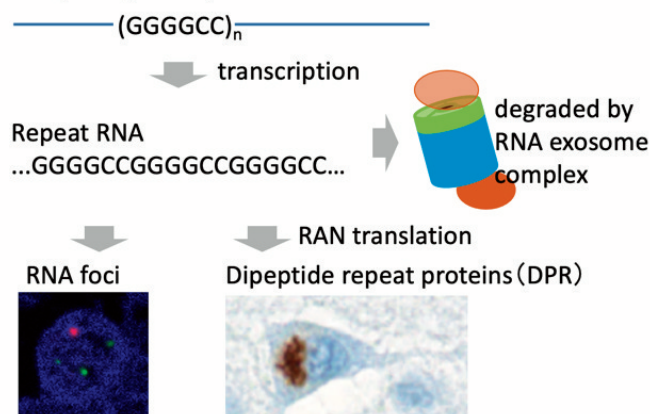
## 研究の意義と将来展望

RNA 分解異常によるリピート RNA の細胞内蓄積（図1）により、毒性が高いリピート蛋白質の産生量が増大し、ひいては神経細胞死へと繋がると考えられます。RNA エクソソームの障害は、橋小脳低形成と呼ばれる別の神経系疾患を引き起こすことから、リピート蛋白質による RNA エクソソームの障害自体が病態に影響を及ぼしている可能性も考えられます。我々の研究グループではリピート RNA 代謝を促進した

り、リピート蛋白質への翻訳を阻害したりすることによる前頭側頭型認知症の新規治療法の開発を目指して研究を続けています。



### *C9orf72* repeat expansion



特 許 US10066007

論 文 Mori, Kohji; Gotoh, Shihō; Yamashita, Tomoko et al. The porphyrin TMPyP4 inhibits elongation during the non-canonical translation of the FTL/ALS-associated GGGGCC repeat in the *C9orf72* gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2021; 297(4): 101120. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101120  
Kawabe, Yuya; Mori, Kohji; Yamashita, Tomoko et al. The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in *C9orf72* FTL/ALS. *The EMBO Journal*. 2020; 39(19): e102700. doi:10.15252/embj.2019102700  
Mori, Kohji; Weng, Shih-Ming; Arzberger, Thomas et al. The *C9orf72* GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Di-peptide Repeat Proteins in FTL/ALS. *Science*. 2013; 339(6125): 1335-8. doi: 10.1126/science.1232927

参考 URL [https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200827\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200827_2)  
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2020year/mori-20200827>  
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/6559>

キーワード 前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、RNA、RAN 翻訳