

異常タンパクからみた前頭側頭型認知症の RNA 分子病態解析

森 康治

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学

【研究の背景】

前頭側頭型認知症 (FTD) は働き盛りの世代に多く、介護負担および経済社会的負担の大きい認知症であるが、現在まで全く治療法がない。FTD の分子病態を解明し、新規の治療標的を見出すことは急務である。本邦における FTD の多くは孤発性であるが、一部には家族発症例もみられる。認知症のうち、最も研究の進んでいるアルツハイマー病を例に取れば、家族例の解析から家族性アルツハイマー病の原因としてアミロイド前駆体タンパクやアミロイドを切り出す酵素であるプレセニン/γセクレターゼの遺伝子変異が同定され、アルツハイマー病を規定する神経病理学的特徴である老人斑を構成するアミロイド β タンパクがアルツハイマー病の病態に大きな役割を果たしていることが想定された。こうした知見をもとに現在では、抗アミロイド β 療法の開発が進んでいる。このように家族例を研究することで病態の理解が進み、新規治療薬の開発につながっていくことができる。

FTD においても同様に、研究は分子遺伝学的な家族例の解析による原因遺伝子変異の同定と、神経病理学的研究による疾病に特異的な脳内蓄積タンパクの同定により、大きく進んできている。FTD における病原遺伝子変異として主要なものとしては MAPT、プログロニューリン (GRN) の遺伝子変異が知られていた。それぞれ臨床症状は FTD を呈するが、神経細胞内の蓄積タンパクは異なり、各々タウタンパクの蓄積、TDP-43 タンパクの蓄積を伴う神経変性を生じる。

【目 的】

2011 年に 9 番染色体に関連する FTD/ALS の原因遺伝子変異として、新たに *C9orf72* 遺伝子のイントロンにおける GGGGCC という 6 塩基の数百回以上にもおよぶ異常延長リピートが同定された。この変異を有する症例では、TDP-43 タンパクの蓄積を伴う神経変性を生じるが、TDP-43 以外にも何らかのタンパクが封入体を形成している。申請者らはこの凝集しているタンパクが、GGGGCC リピートの直接転写、翻訳されて生じたジペプチドリピート (DPR) タンパクであることを見出した^{1, 2)}。本研究では DPR タンパク翻訳時のテンプレートとなる「リピート RNA」の分解経路を明らかにし、さらに、この RNA 分解経路が FTD 病態において障害されている可能性を検討することを目的とした。

【方 法】

申請者が新規に開発した GGGGCC リピートを多量に発現する新規培養細胞モデル^{3, 4)}を用いて解析を行った。siRNA によって候補 RNA 分解酵素の発現を抑制し、病原性 DPR タンパクの発現レベルの変化およびリピート RNA の発現レベルの変化を評価した。

【結 果】

リピート RNA の分解に特定の RNA 分解酵素が関与していることが示唆された。現在、標的の妥当性およびそのメカニズムについてさまざまな角度から詳細な検討を進めている。

【考 察】

本研究で見出した RNA 分解酵素はリピート RNA の主たる分解酵素である可能性がある。その分解様式の詳細については、さらなる研究が必要である。DPR は強い細胞毒性を有することが示唆されているため、その産生を阻害することにより新規の治療薬を開発することができるかもしれない。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で同定したリピート RNA 分解経路を化合物等によって活性化することにより、その翻訳産物である病原性 DPR タンパクの産生を抑制し、前頭側頭型認知症における神経変性を回避できる可能性が示唆された。

【参考・引用文献】

- 1) Mori K et al: The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS. **SCIENCE** 339(6125): 1335-1338, 2013
- 2) Mori K et al: Bidirectional transcripts of the expanded C9orf72 hexanucleotide repeat are translated into aggregating dipeptide repeat proteins. **Acta Neuropathologica** 126, 881-893, 2013
- 3) Mori K* et al: Reduced hnRNPA3 increases C9orf72 repeat RNA levels and dipeptide-repeat protein deposition. **EMBO Reports** 17, 1314-1325, 2016.
- 4) Zhou Q, Lehmer C, Michaelsen M, Mori K et al: Antibodies inhibit transmission and aggregation of C9orf72 poly-GA dipeptide repeat proteins **EMBO Molecular Medicine** (5):687-702, 2017