

## C9orf72 変異型 FTD における病原性リピート RNA 代謝障害のメカニズム

森 康治, 河邊有哉, 山下智子, 後藤志帆, 池田 学

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、介護負担の大きい認知症である。我々は、C9orf72 遺伝子イントロン領域に由来する GGGGCC (G4C2) リピート RNA が、非定型的な翻訳を受け FTD の鍵分子であるジペプチドリピータンパク (DPR) となって患者脳に蓄積することを見出した。リピート延長変異保持者では成熟 C9orf72 mRNA トランスクリプト発現量が減少していることが知られている。一方でリピート領域を含む RNA (リピート RNA) は RNA foci として細胞内に蓄積している。このリピート RNA は開始コドン非依存性翻訳を受け、ジペプチドリピータンパク (DPR) へと翻訳されて細胞障害をきたすことから、リピート RNA の蓄積機序を明らかにすることで C9orf72 関連 FTLD/ALS の新たな治療法を確立できるかもしれない。

### 【目 的】

病原性リピート RNA の蓄積機序の詳細を明らかにし、RNA 代謝に着目した FTD の新規治療法開発を目指す。

### 【方 法】

我々の開発した開始コドン非依存性翻訳により DPR を発現する実験系において、特定の候補 RNA 分解酵素を同定し、さらに当該酵素の外來性発現や *in vitro* RNA 分解アッセイ、*in situ* hybridization などにより、候補分子の妥当性を検証した。

### 【結 果】

当該酵素を減少させると細胞内にリピート RNA が蓄積すると同時に翻訳産物である DPR の蓄積が著しく増加した。反対に当該酵素の発現レベルを外來性に回復させると、リピート RNA の蓄積は消退した。患者由来の線維芽細胞でも当該酵素が内因性 G<sub>4</sub>C<sub>2</sub> リピート RNA の分解に関与していることを確認した。また G<sub>4</sub>C<sub>2</sub> リピートを発現させた細胞で DPR と当該酵素の細胞内分布を評価したところ、アルギニンを豊富に含む DPR (すなわち GR, PR) 発現細胞において当該酵素の細胞内分布異常が高頻度に認められた。さらに培養細胞にリピート RNA と DPR の共発現を行ったところ、アルギニン残基を豊富に含む DPR と当該酵素との結合が確認された。さらに GR, PR 発現細胞において G<sub>4</sub>C<sub>2</sub> リピート RNA の発現レベルは有意に増加していた。

### 【考 察】

我々が見出した RNA 分解酵素は C9orf72 FTD 患者細胞におけるリピート RNA 分解において有為な役割を果たしていると考えられる。さらにアルギニン残基を含む DPR による当該 RNA 分解酵素の障害が C9orf72 変異 FTLD/ALS の病態におけるリピート RNA 蓄積の機序となっている可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

*C9orf72* 変異 FTD における病原性リピート RNA 代謝機序の一端を明らかにし、RNA 代謝障害の観点から *C9orf72* 変異 FTD における新たな病態メカニズムを提示した。

【参考・引用文献】

1. Nihei Y, Mori K, Werner G, Arzberger T, Zhou Q, Khosravi B, Japok J, Hermann A, Sommacal A, Weber M, German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration, Bavarian Brain Banking Alliance, Kamp F, Nuscher B, Edbauer D and Haass C. Poly-Glycine-Alanine exacerbates *C9orf72* repeat expansion-mediated DNA damage via sequestration of phosphorylated ATM and loss of nuclear hnRNPA3 *Acta Neuropathologica* [Published online 23 Oct 2019]
2. van Well EM, Bader V, Patra M, Sánchez-Vicente A, Meschede J, Furthmann N, Schnack C, Blusch A, Longworth J, Petrasch-Parwez E, Mori K, Arzberger T, Trümbach D, Angersbach L, Showkat C, Sehr DA, Berlemann LA, Goldmann P, Clement AM, Behl C, Woerner AC, Saft C, Wurst W, Haass C, Ellrichmann G, Gold R, Dittmar G, Hipp MS, Hartl UF, Tatzelt J, Winklhofer KF. A Protein Quality Control Pathway Regulated by Linear Ubiquitination *EMBO Journal* 38(9), e100730, 2019