

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。リピート異常伸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) は凝集体 (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 (リピート発現細胞モデル) およびリピート異常伸長患者由来細胞を用いた実験系において、RNA エクソソーム複合体によってリピート RNA が分解されていることを同定し、さらに細胞態下において当該 RNA 分解経路が障害されているのかどうかを検証した。

【結 果】

リピート RNA 発現細胞モデルにおいて RNA エクソソームの活性サブユニット (EXOSC10) 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 EXOSC10 の発現レベルを外来性に回復させると、リピート RNA の蓄積は軽減した。さらに大腸菌由来のリコンビナント EXOSC10 がリピート RNA を分解することを *in vitro* RNA 分解系で確認した。さらに患者由来の線維芽細胞でも EXOSC10 が内因性 G4C2 リピート RNA の分解に関与していることを確認した。他方、G4C2 リピート RNA を発現させた細胞で DPR と EXOSC10 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 (すなわちグリシン-アルギニンリピート (GR)、プロリン-アルギニンリピート (PR)) 発現細胞において EXOSC10 の細胞内分布異常が高頻度に認められた。さらにリピート発現細胞モデルに DPR を共発現させると、GR または PR と EXOSC10 との結合が確認された。さらに GR や PR 発現細胞においては EXOSC10 の内因性基質である核小体低分子 RNA 前駆体が細胞内に蓄積していることが確認された。すなわち GR または PR の発現により細胞内の内因性 EXOSC10 の活性が阻害されていることが示された。最後にリピート発現細胞モデルに実際に GR、PR を発現させたとき、リピート RNA の発現レベルは有意に増加していた。

【考 察】

我々は RNA エクソソーム複合体が異常伸長した C9orf72 リピート RNA 分解に寄与することを見出した。さらに、アルギニンを含む DPR による RNA エクソソーム複合体の活性障害が C9orf72 関連 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 において、アルギニンを豊富に含む DPR が病原性リピート RNA の代謝障害を引き起こし、その病態を加速させているという新たな病態メカニズムを提示した。なお本研究成果は、2020 年 8 月 24 日に EMBO (欧州分子生物学機構) が出版する国際科学誌「The EMBO Journal」に掲載された。

Kawabe Y, Mori K*(責任著者), Yamashita T, Gotoh S, Ikeda M. The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in C9orf72 FTLD/ALS, *The EMBO Journal* (2020) e102700