

新規筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子による 細胞死機構の解明

東京医科大学分子病理学分野 講師 金蔵 孝介



研究背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は進行性に大脳の運動神経と脊髄の運動神経が変性し、最終的に全身の麻痺により死に至る神経の難病です。およそ10%の患者さんは家族内でのALS発症（家族性）が見られることが知られています。2011年に家族性ALSの患者さんから新たに発見されたC9orf72遺伝子の変異は家族性ALSの約4割、さらに家族歴がない患者さん（孤発性といいます）のうち1－2割に遺伝子変異〔遺伝子中の（GGGGCC）繰り返し配列が異常に延長する〕が見られることが報告され、ALSの原因遺伝子として最も重要であると考えられています。変異型C9orf72によってなぜ運動神経細胞が死んでしまうのかには諸説ありますが、現在最も支持されている仮説として、GGGGCCのリピート数が延長することにより（GGGGCC）から異常な繰り返しペプチドが産生されるリピート依存性開始コドン非依存性翻訳と呼ばれる非常に特殊なタンパク合成機構によって神経に毒性を示すペプチドができることが原因と考えられています。なかでもアルギニンを含むペプチドの神経毒性が強いことが知られており、プロリンとアルギニンの繰り返しであるpoly-PRが動物モデルでも神経毒性を持つことが示されています。

研究目的

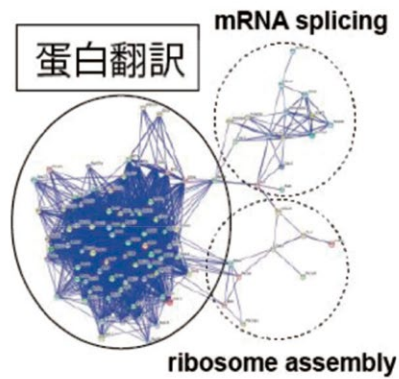
本研究課題ではC9orf72遺伝子から産生されるペプチド（poly-PRおよびpoly-GR）による神経細胞死機構を明らかにするため、以下の項目を検討しました。①poly-PRと結合する分子を網羅的に同定する
②poly-PRによる神経毒性メカニズムを明らかにする。

結果と考察

Poly-PRと結合する分子を液体クロマトグラフィーマスマスペクトロメトリー法を用いて網羅的に同定しました。その結果、RNAと結合するタンパク質が多数結合することがわかりました。これらのタンパク質の主な機能はタンパクをmRNAから合成（翻訳）することでした。また、これらのタンパクpoly-PRの結合の一部はRNA分解酵素処理によって失われたことから、poly-PRは直接RNAと結合していることが考えられました。実際、poly-PRはRNAと直接結合してRNAの凝集体を作成することを確認しました。

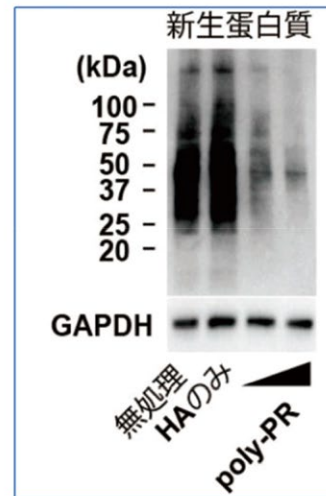
我々はpoly-PRが結合するタンパク質群がタンパク質合成に関係していることから、poly-PRはタンパク質の合成を障害しているのではないかと考えましたが、予想通りpoly-PRはタンパクの合成を阻害しており、細胞の生存に必要なタンパク質の合成ができないために細胞が死ぬことが推測されました。

結合分子の探索



poly-PR は蛋白翻訳関連分子と結合する。

poly-PR は蛋白翻訳を阻害



以上のことから、poly-PRはRNAと結合してタンパク質の翻訳を障害することによって運動神経細胞死を起こすことが示唆されました。これらの発見はHuman Molecular Genetics誌に発表されました。我々は現在、これらの知見に基づいてALSの治療薬を開発するために日々研究を進めております。

謝 辞

一日も早くALSの患者さんの手元に治療薬を届けられるように今後も全力で取り組みたいと思います。本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました難病医学研究財団の関係者の皆様ならびに同財団へのご寄付を賜りました皆様方に厚く御礼を申し上げます。

文 献

Kanekura K, Yagi T, CAmmack AJ, Mahadevan J, Kuroda M, Harms MB, Miller TM, Urano F. Poly-dipeptides encoded by C9ORF72 repeats block global protein translation. Human Molecular Genetics; 25: 1803-13. 2016.

