

ATR-X症候群における認知機能障害の原因解明と治療法開発



岐阜薬科大学生体機能解析学大講座分子生物学研究室 准教授 塩田 倫史

《背景》

ATR-X症候群（X連鎖 α サラセミア知的障がい症候群）はX染色体上の責任遺伝子である*ATRX*の変異により男性のみで発症するX連鎖知的障がい症候群の一つです。主症状として重度の知的障がいが見られますが、いまだ治療薬がなく詳しい発症機構も明らかにされていません。日本国内では約100症例が診断されており、世界では日本の症例を含め200症例以上が診断されています。ATR-X症候群では*ATRX*遺伝子の変異により、*ATRX*タンパク質が機能していないことが報告されています。また、*ATRX*タンパク質は核内クロマチンリモデリング因子であり、特殊なDNAの構造体であるグアニン四重鎖に結合することで遺伝子の発現を調節することが知られています。しかしながら、なぜ核内で機能する因子である*ATRX*タンパク質の機能低下が知的障がいの原因になるのか不明でした。本研究では、ATR-X症候群における知的障がいの病態をATR-X症候群モデルマウスを用いて解析しました。そして、ATR-X症候群の知的障がいに有効な薬剤の探索を試みました。

《研究手法・結果》

1) ATR-X症候群における知的障がいの分子機構を解明

本研究では、学習・記憶に重要な役割を担う脳の海馬領域でATR-X症候群モデルマウスを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、X染色体上の母由来インプリント遺伝子である*Xlr3b*が脳特異的に異常に発現が上昇していることを発見しました。本研究グループは、*ATRX*タンパク質が*Xlr3b*遺伝子上流のグアニン四重鎖に結合し、*Xlr3b*のDNAメチル化を制御することで、*Xlr3b*の発現を調節していることを明らかにしました。また、*Xlr3b*の異常な発現上昇が神経細胞の樹状突起mRNA輸送を抑制することでATR-X症候群モデルマウスの神経機能を低下させることを発見しました。

2) ATR-X症候群における知的障がいに有効な薬剤を発見

*ATRX*タンパク質はグアニン四重鎖に結合し、遺伝子発現を調節することから、グアニン四重鎖が治療標的のひとつとして考えられます。これまで、グアニン四重鎖に結合する物質としてポルフィリン骨格を有する化合物がいくつか知られています。本研究では、生体内でポルフィリンを産生することができる安全性の高い薬剤「5-アミノレブリン酸」をATR-X症候群モデルマウスに投与し、認知機能に対する薬効評価を行いました。生後、離乳してから2ヶ月間、長期的に口から飲ませたところ、ATR-X症候群モデルマウスでみられた認知機能障がい改善しました。さらに、網羅的遺伝子発現解析の結果、ATR-X症候群モデルマウス脳において発現異常がみられた遺伝子の約70%を改善することができ、その中に*Xlr3b*も含まれていました。

《考察と展望》

本研究では、ATR-X症候群における知的障がいの分子機構にグアニン四重鎖が関与することを発見し、薬剤「5-アミノレブリン酸」が認知機能障がいの改善に有効であることを確認しました。難治性疾患「ATR-X症候群」の治療に新たな光を投げかける画期的な成果といえます。また、グアニン四重鎖は近年、C9ORF72遺伝子のもつGGGGCCリピート配列の異常伸長による家族性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）等、様々な難治性神経疾患の病態においても注目されています。今回の発見は、こうした難病の新しい創薬標的の可能性にも寄与することが期待できます。

《成果論文》

Targeting G-quadrupleXDNA as cognitive function therapy for ATR-Xsyndrome

Norifumi Shioda, Yasushi Yabuki, Kouya Yamaguchi, Misaki Onozato, Yue Li, Kenji Kurosawa, Hideyuki Tanabe, Nobuhiko Okamoto, Takumi Era, Hiroshi Sugiyama, Takahito Wada, Kohji Fukunaga. *Nature Medicine*. (2018) in press.

