

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	森 康治
研究機関名	大阪大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	助教
研究課題名	動的異常翻訳のメカニズムとその病的意義
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

遺伝子の異常のなかには、同じ遺伝子配列の繰り返しが異常な長さにまで伸長することにより病気を引き起こすものがある。C9orf72 遺伝子のイントロンにおけるリピート伸長変異は、そのような遺伝子異常の一つであり、前頭側頭葉変性症と筋萎縮性側索硬化症という 2 つの神経変性疾患を引き起こす。異常に伸長したリピートは RNA へと転写され、リピート関連開始コドン非依存性 (RAN) 翻訳により翻訳され、患者の神経細胞に蓄積する。異常伸長リピート RNA に強く結合する化合物が RAN 翻訳にどのような影響を与えるかは動的異常翻訳のメカニズムを明らかにする上で重要な示唆を与える。ポルフィリン化合物である TMPyP4 は C9orf72 遺伝子由来の病原性リピート RNA に強く結合するが、下記論文では、TMPyP4 が、RAN 翻訳を抑制する機序を詳細に解析し、TMPyP4 が RAN 翻訳の開始を阻害するのではなく、翻訳の伸長反応を阻害することを明らかにした。異常翻訳阻害を標的とした新規創薬を目指す際に選択的リピート RNA に選択的かつ強固に結合する化合物が病態修飾薬としての開発ターゲットとなりうること、さらに翻訳の伸長反応の阻害が RAN 翻訳阻害薬の作用機序となりうることを示した。

The porphyrin TMPyP4 inhibits elongation during the noncanonical translation of the FTLD/ALS-associated GGGGCC repeat in the C9orf72 gene.

Mori K (筆頭著者、責任著者), Gotoh S, Yamashita T, Uozumi R, Kawabe Y, Tagami S, Kamp F, Nuscher B, Edbauer D, Haass C, Nagai Y, Ikeda M.

J Biol Chem. 2021 Oct;297(4):101120.