

2023 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	講師
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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

遺伝子のなかの特定のモチーフが繰り返され異常な長さにまで伸長することにより引き起こされる病気があり、そのような病気をリピート病とよぶ。C9orf72 遺伝子の非翻訳領域におけるリピート異常伸長は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 6 塩基(GGGGCC)反復 DNA リピートはリピート RNA へと転写され、転写されたリピート RNA はリピート関連開始コドン非依存性(RAN)翻訳とよばれる非定型的な翻訳の鋳型となり、ジペプチドリピータンパク質(DPR)が産生される。DPR は神経細胞毒性を持つと考えられており、RAN 翻訳を選択的に阻害して DPR の産生を抑制することができればこれらの疾患に対する新たな治療法となりうる。2023 年度は翻訳開始因子 5(eIF5)が RAN 翻訳の開始効率を選択的に調整する因子であることを明らかにし論文報告した(代表的成果 1)。さらに GGGGCC リピート RNA 結合タンパク質 hnRNPA3 がリピート RNA 分解促進作用に加えて RAN 翻訳抑制作用を持つことを示した(代表的成果 2)。またこれまでの成果をまとめた英文総説を公表した(代表的成果 3)。

(代表的成果 1) Gotoh S, Mori K\*, Fujino Y, Kawabe Y, Yamashita T, Omi T, Nagata K, Tagami S, Nagai Y, Ikeda M. eIF5 stimulates the CUG initiation of RAN translation of poly-GA dipeptide repeat protein (DPR) in C9orf72 FTLD/ALS. *Journal of Biological Chemistry* 300(3), 105703, 2024

(代表的成果 2) Uozumi R, Mori K\*, Gotoh S, Miyamoto T, Kondo S, Yamashita T, Kawabe Y, Tagami S, Akamine S, Ikeda M. PABPC1 mediates degradation of C9orf72-FTLD/ALS GGGGCC repeat RNA. *iScience* 27(3):109303, 2024

(代表的成果 3) Mori K\*<sup>#</sup>, Gotoh S<sup>#</sup>, Ikeda M. Aspects of degradation and translation of the expanded C9orf72 hexanucleotide repeat RNA. *Journal of Neurochemistry* 166(2):156-171, 2023  
[\*責任著者、<sup>#</sup>共同筆頭著者]