

解禁日時:平成 29 年 3 月 24 日(金)午前1時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



報道関係各位

平成 29 年 3 月 16 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

国立大学法人 大阪大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「異なる2つの神経難病、筋萎縮性側索硬化症と脊髄小脳変性症に 共通した全く新しい治療標的を発見」

【ポイント】

- 脊髄小脳変性症の1つである SCA31 は、異常な RNA くりかえし配列の RNA 毒性によって起きることを見出しました。
- 全く別の神経難病、筋萎縮性側索硬化症の原因となるタンパク質「TDP-43」は、SCA31 の異常な RNA に結合する RNA 結合タンパク質であることを発見し、さらに TDP-43 が SCA31 の RNA 毒性を緩和するという画期的な発見をしました。
- 一方、SCA31 の短い RNA くりかえし配列は、逆に筋萎縮性側索硬化症において TDP-43 が凝集蓄積することによるタンパク質の毒性を緩和することを見出しました。
- 以上のことから、正常な神経細胞の維持に、「RNA」とその RNA を結合する「タンパク質」のバランスが重要で、脊髄小脳変性症や筋萎縮性側索硬化症ではこのバランスが破綻しており、これを補正することで両疾患の治療が可能になるという全く新しい概念を発表します。

東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター 石川欽也教授と東京医科歯科大学 水澤英洋特命教授・兼 国立精神・神経医療研究センター総長、大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 横田隆徳教授の研究グループは、国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第四部 永井義隆室長(現:大阪大学大学院医学系研究科 神経難病認知症探索治療学寄附講座 教授)、同 和田圭司部長(現:同トランスレーショナル・メディカルセンター長)、ストラスブール大学、トロント小児病院などとの共同研究で、日本人特有と言われる遺伝性脊髄小脳変性症「SCA31」を引き起こす長い RNA くりかえし配列の神経毒性が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因蛋白である TDP-43 や FUS, hnRNPA2/B1 によって緩和されることをつきとめました。逆に ALS の原因となる TDP-43 や FUS, hnRNPA2/B1 の毒性は、短く毒性のない RNA くりかえし配列で緩和され、SCA31 や ALS の治療法開発に向けた画期的な発見をしました。この研究は科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業(GREST)からの受託研究課題「プルキンエ細胞変性の分子病態に基づく診

断・治療の開発」を筆頭とし、日本医療研究開発機構受託研究費(脳科学研究戦略推進プログラム、難治性疾患実用化研究事業)、ならびに文部科学省科学研究費補助金などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Neuron(ニューロン)に、2017年3月23日正午(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

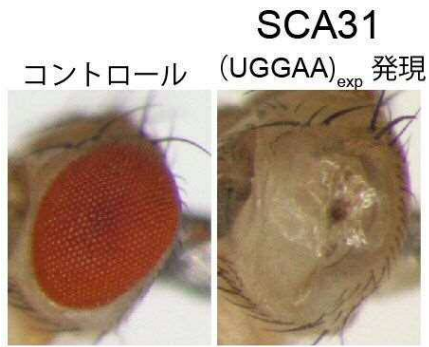
脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)は、日本人に特有と言われており、我が国には比較的高頻度存在する常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症です。我が国には推定 2,000 人~4,000 人程度の患者がいると考えられます。東京医科歯科大学は、この疾患の原因が患者にだけ存在する DNA の 5 塩基くりかえし配列であることを 2009 年に発見しました。また、SCA31 患者の神経細胞には、5 塩基くりかえしが RNA に転写され、異常な高次構造(RNA foci)を形成していることを見出していました。タンパク質の凝集が根本現象となる神経疾患は以前から多数知られており、その代表としてアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などが挙げられますが、最近、SCA31 と同じように RNA の異常な凝集が原因となる神経難病も多数発見されています。(なお、タンパク質の凝集とは意味合いが違いますが、ここでは RNA foci を「RNA の異常な凝集」と記載します)

【研究成果の概要】

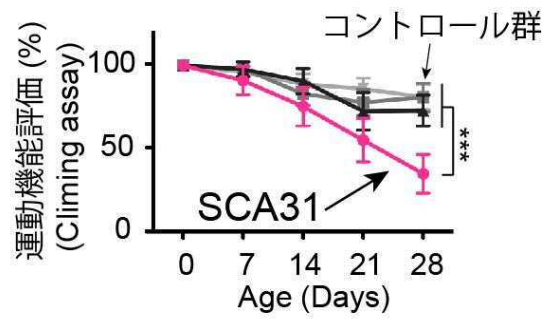
本研究グループは、SCA31 由来の 5 塩基くりかえし配列 DNA を導入した世界初の SCA31 モデルショウジョウバエ(注 1)を作製し、変異 RNA (UGGAA)_{exp} の発現により、進行性の運動障害と複眼変性が生じることを明らかにしました(図 1A、B)。このショウジョウバエでは、患者脳と同様に異常な RNA の高次構造体 RNA foci が検出され、また変異 RNA からは「リピート由来の翻訳タンパク質(pentapeptide repeat: PPR)」も発現していることを発見し(図 1C)、RNA foci と PPR の両方が SCA31 モデルショウジョウバエでの病態に関与していると考えられました。またこの変異 RNA に結合するタンパク質を多数同定しましたところ、その中に筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因蛋白である TDP-43, FUS, hnRNPA2/B1 などが含まれることを発見しました。また実際に患者脳で認められる RNA foci に TDP-43 が共局在することが確認されました。原子間力顕微鏡(注 2)や CD(円偏光二色性; Circular Dichroism)測定(注 3)などの解析により、TDP-43 は SCA31 の RNA くりかえし配列に結合し RNA の構造変化を引き起こすことが判明しました。そして SCA31 ショウジョウバエと TDP-43 を発現する別のショウジョウバエを交配したところ、TDP-43 の発現により SCA31 ショウジョウバエの複眼変性が修復され、組織中の RNA foci 及び PPR の蓄積が減少し細胞毒性が緩和されたことから、TDP-43 は RNA の構造異常を抑制する RNA シャペロン(注 4)として機能することを見出しました(図 2)。逆に、変異を有する ALS の原因タンパク質(変異 TDP-43)を発現する ALS モデルショウジョウバエに対しては、SCA31 の変異 RNA と同じ配列で毒性のない短い RNA(UGGAA)₂₂ の発現により変異 TDP-43 の凝集が抑制され、ALS モデルショウジョウバエの複眼変性が改善することを発見しました(図 3)。TDP-43 だけでなく、FUS や hnRNPA2/B1 を発現する、といった他の ALS モデルショウジョウバエに対しても同様の変性抑制効果を認めました。

図1 SCA31 モデルショウジョウバエの樹立

A 複眼変性

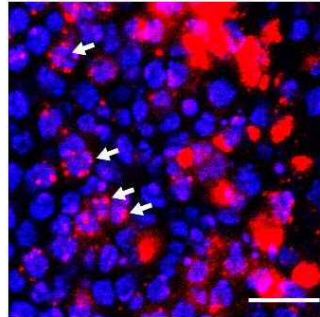


B 神経障害



C 組織学的所見

SCA31 ショウジョウバエ
における異常 RNA 凝集



リピート由来の異常翻訳
タンパク質蓄積

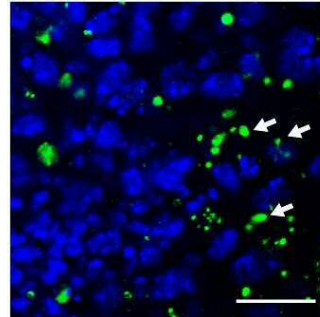


図2 RNA シャペロン TDP-43 により SCA31 モデルショウジョウバエの
複眼変性が改善し、RNA foci および PPR の蓄積が減少した

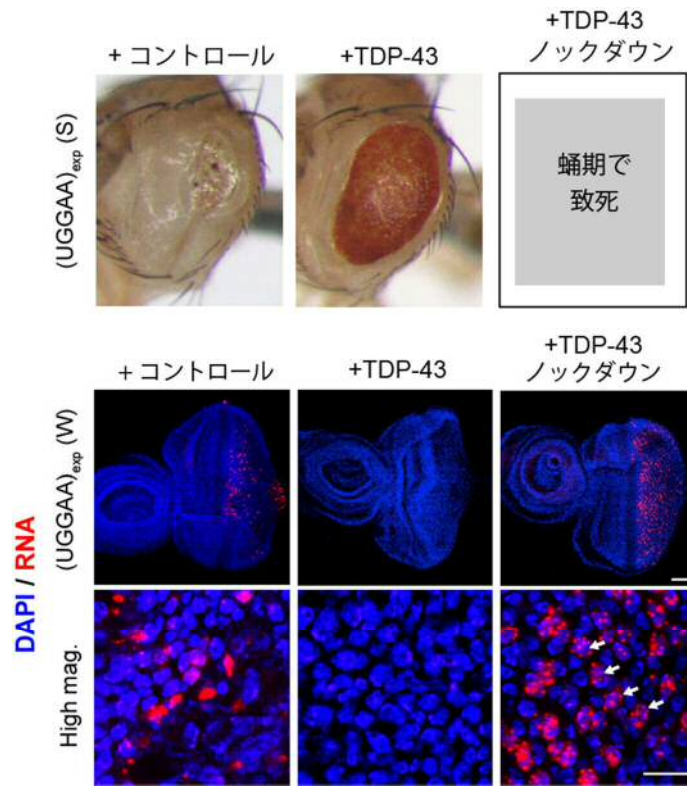
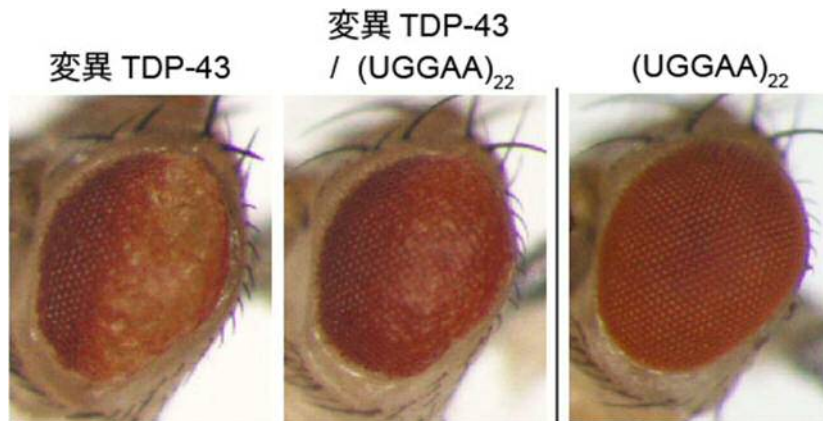


図3 短い RNA くりかえし配列により変異 TDP-43 を発現する
ALS モデルショウジョウバエの複眼変性が改善した

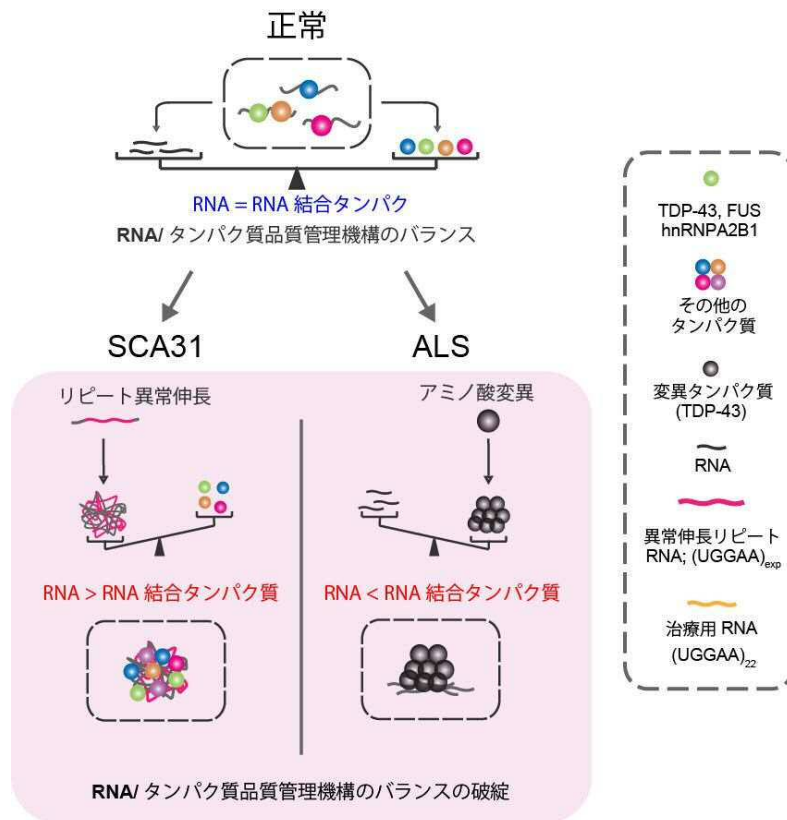


【研究成果の意義】

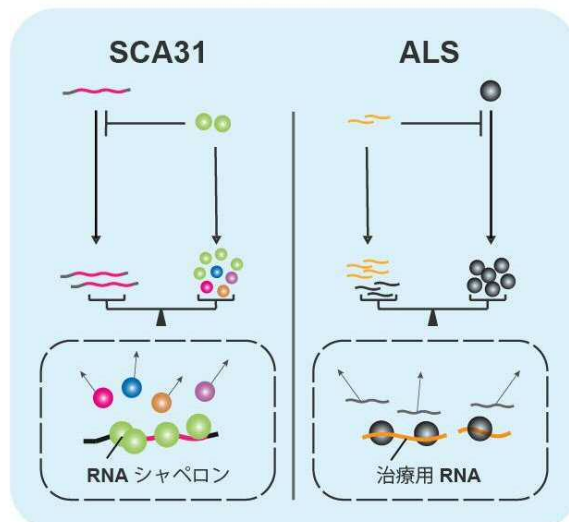
今回の研究結果は、RNA と RNA 結合タンパク質との相互作用により RNA 結合タンパク質が RNA の構造異常を抑制する一方、RNA は RNA 結合タンパク質の凝集を抑制するという生体内でのバランス機構の存在が示唆されました(図4参照)。そして“この RNA/タンパク質のバランスの不均衡が、異常 RNA の蓄積を認める SCA31 や RNA 結合タンパク質の凝集を伴う ALS を引き起こす”という**新しい病態仮説**を提唱するとともに、このバランスの不均衡を是正するという全く新しい治療手段の可能性を述べます。この成果は、各種 RNA や RNA 結合タンパク質が凝集蓄積する多様な神経変性疾患の創薬、治療戦略の足がかりとなることが期待されます。

図4 今回の研究の成果から生まれた概念図

～RNA と RNA 結合タンパク質のバランスの不均衡により、SCA31 や ALS が発症する



治療標的



【用語説明】

- (注1) ショウジョウバエ: 体長 2~3 mm の小型のハエで、遺伝学のモデル生物として長年用いられており、神経変性疾患のみならず癌や先天性疾患など多様な疾患モデルが樹立されています。遺伝学的解析に優れた性質を有し、遺伝学的修飾因子(増悪および抑制)スクリーニングに適しています。
- (注2) 原子間力顕微鏡: 微細な探針と試料とに作用する原子間力を検出する顕微鏡です。原子あるいは分子というナノスケールの空間分解能を持ち、凹凸形状を三次元的に計測する手法です。
- (注3) CD(円偏光二色性; Circular Dichroism)測定: 物質に直線光を当てた時に光が左右に偏る円偏光を測定する方法。遠紫外の波長領域の CD スペクトルから、核酸や蛋白質、ペプチドの二次構造、種類、含量などを予測する方法です。
- (注4) RNA シャペロン: RNA と結合してその構造を安定化させ、転写、翻訳、スプライシングなどに際しても重要な機能を果たすタンパク質の事です。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 医学部附属病院 教授
長寿・健康人生推進センター・センター長
石川 欽也(イシカワ キンヤ)
TEL: 03-5803-4194 FAX: 03-5803-0189
E-mail: pico.nuro@tmd.ac.jp

大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授
永井義隆(ナガイ ヨシタカ)
TEL: 06-6879-3564 FAX: 06-6879-3569
E-mail: nagai@neurother.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

国立精神・神経医療研究センター総務課広報係
〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1
TEL: 042-341-2711(代表)
FAX: 042-344-6745
E-mail: ncnp-kouhou@ncnp.go.jp

大阪大学 大学院医学系研究科 広報室
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL: 06-6879-3388 FAX: 06-6879-3399
E-mail: kouhousitsu@office.med.osaka-u.ac.jp

<AMED 事業に関すること>

日本医療研究開発機構 戦略推進部 脳と心の研究課

TEL:03-6870-2222

E-mail:brain-pm@amed.go.jp

日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課

TEL:03-6870-2223

E-mail:nambyo-info@amed.go.jp