

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17111

研究課題名（和文）前頭側頭型認知症の病態における細胞ストレス関連翻訳機構の関与について

研究課題名（英文）Involvement of cell stress-related translational mechanisms in the pathogenesis of frontotemporal dementia.

研究代表者

近江 翼 (Omi, Tsubasa)

埼玉大学・教育機構・准教授

研究者番号：00752122

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：前頭側頭型認知症の原因遺伝子であるC9orf72のG4C2異常延長リピートは、non-AUG翻訳を介してジペプチドリPEATタンパク（DPR）へと翻訳され、病態の一因となると考えられている。TDP-43やFUS陽性の細胞内封入体はストレス顆粒が不溶化したもので、細胞ストレス応答との関連が示唆されている。本研究ではストレス応答下で選択的に誘導される翻訳機構とDPR産生の関連を明らかにするために、non-AUG翻訳が用いる翻訳開始因子またはその調節因子の同定について検証を行った。現在、これまで同定した因子の作用機序の検証や解析を行っており、研究成果をまとめて英文論文の投稿を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、細胞にストレスがかかった際に選択的に誘導される翻訳機構と、前頭側頭型認知症の病態の一つとして考えられている異常タンパク質産生の関連性について検証を行った。その結果、この病態に関連する分子メカニズムの一端を明らかにし、将来的に前頭側頭型認知症の新規治療法開発につながる可能性を秘めた知見を得た。

研究成果の概要（英文）：G4C2 repeat expansion in the C9orf72 gene, is translated into disease characterizing dipeptide repeat proteins via repeat-associated non-AUG (RAN) translation, has been shown to cause frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. TDP-43 and FUS-positive intracellular are thought to be insoluble stress granules, suggesting the association between cellular stress responses. In order to clarify the association between the translation mechanism selectively induced under stress response and DPR production, we validated the identification of translation initiation factors or their regulators used by non-AUG translation, whose regulatory mechanism is still unresolved. Currently, we are verifying and analyzing the mechanism of action of the factors we have identified, and are aiming to compile our research results for submission to an English-language journal.

研究分野：精神医学

キーワード：C9orf72 non-AUG翻訳 翻訳開始因子

1. 研究開始当初の背景

タンパクをコードする可能性のある遺伝子配列は、open reading frame (ORF)と呼ばれる。ORF は開始コドンに始まり、3つの stop コドンのいずれかに終わるとされてきた。近年リボソームプロファイリングと呼ばれる包括的な解析により、数千もの翻訳開始イベントが AUG コドン以外に生じることが明らかとなってきた(Ingolia NT, Cell 2016)。このように AUG コドン以外から始まる翻訳を「開始コドン(AUG)非依存性翻訳」(以下、non-AUG 翻訳)とよぶ。C9orf72 遺伝子のイントロン上に存在する G4C2 リピートの異常延長は前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を引き起こす。この非翻訳領域のリピートが、non-AUG 翻訳により、ジペプチドの繰り返しモチーフを有するジペプチドリピータンパク (DPR) へと翻訳され、DPR は強い凝集性や細胞毒性を有し、FTD の病態の一因となっている可能性が示唆されている (図1)。近年、non-AUG 翻訳によるリピータンパクの産生は、他のリピート関連疾患においても報告されている。したがって薬剤により non-AUG 翻訳を制御し、リピータンパクの産生を選択的に阻止できれば、画期的な治療薬となりうる。

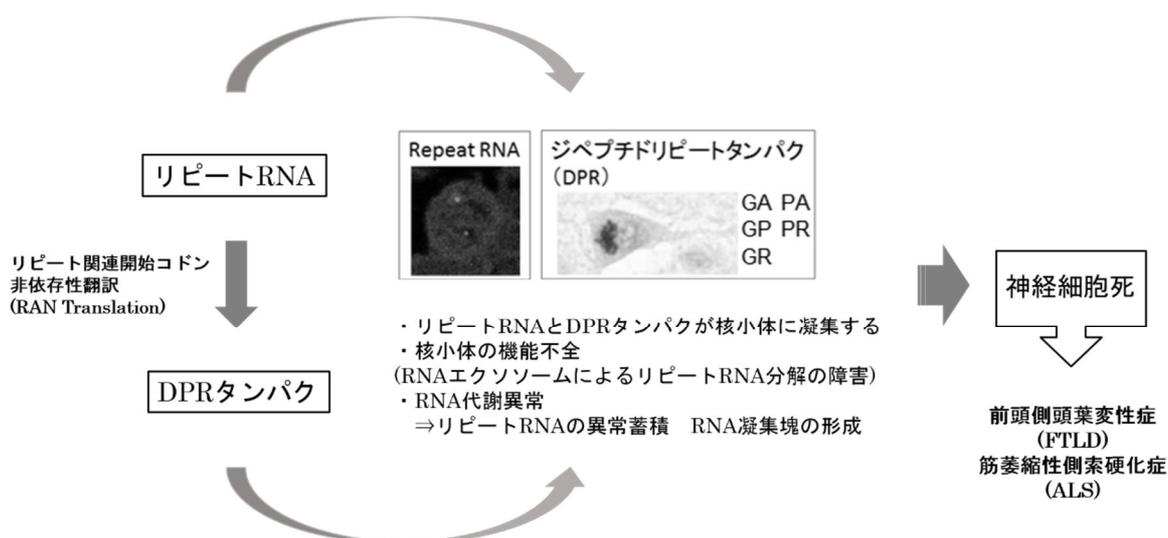


図1 病態仮説

2. 研究の目的

本研究では申請者らの研究グループが開発した non-AUG 翻訳アッセイ系を用いて、non-AUG 翻訳における翻訳開始因子を同定する。ストレスに晒された細胞はストレス顆粒を形

成し、mRNA および翻訳開始因子をその中に閉じ込めて翻訳を抑制する。同時に、ストレス応答下に誘導される代替翻訳開始因子を用いた別の翻訳機構により、シャペロンなどの細胞ストレス応答タンパクを優先的に翻訳することで細胞の生存維持を図る（ストレス応答機構）。FTD の神経病理所見にみられる TDP-43 や FUS 陽性の細胞内封入体はストレス顆粒が不溶化したものとされており、神経病理学的にも細胞ストレス応答との関連性が示唆されている。本研究では、細胞ストレス応答時に発動される既知の代替翻訳開始因子またはその調整因子が、non-AUG 翻訳による DPR タンパクの産生に寄与している可能性を検討する。non-AUG 翻訳の詳細な機序を明らかにして最適な治療標的分子を同定することは極めて重要な課題である。

3 . 研究の方法

申請者のグループは、FTD および ALS の原因である *C9orf72* の GGGGCC および CCCC GG リピートを培養細胞に発現させることでリピート RNA とその開始コドン非依存性翻訳産物である DPR タンパクの両方の影響を評価することができる新システムを確立した。このシステムを用いて、本研究では、non-AUG 翻訳機構に関与することが考えられる、既知の non-AUG 翻訳開始因子に加えて、細胞ストレス応答時に発動される既知の代替翻訳開始因子についても、non-AUG 翻訳による DPR タンパクの産生に寄与している可能性を検討した。このことから、以下の 2 つの側面からその詳細な機序を明らかにした。

1. non-AUG 翻訳が用いる翻訳開始因子またはその調節因子を同定する。
2. 細胞ストレス誘導時における non-AUG 翻訳効率の変化について検討する。

4 . 研究成果

本研究では、*C9orf72* の GGGGCC および CCCC GG リピートを培養細胞に発現させることでリピート RNA とその開始コドン非依存性翻訳産物である DPR タンパクとの両方の影響を評価できるシステムを用いて、細胞ストレス応答時に発動される既知の代替翻訳開始因子やその調整因子と、non-AUG 翻訳による DPR タンパクの産生との関連について検討した。現在も non-AUG 翻訳が用いる翻訳開始因子またはその調節因子の同定について様々な角度から妥当性、蓋然性の検証を進めており、有望な候補分子が同定されつつある。引き続き、関連する分子機構の検証や解析を行い、研究成果をまとめて英文論文の投稿を目指している。今後、さらに non-AUG 翻訳の制御機構と DPR 産生の関連性の詳細が明らかになれば、FTD の新規治療標的の同定にもつながる可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shiho Gotoh, Kohji Mori, Yuzo Fujino, Yuya Kawabe, Tomoko Yamashita, Tsubasa Omi, Kenichi Nagata, Shinji Tagami, Yoshitaka Nagai, Manabu Ikeda	4. 巻 300
2. 論文標題 eIF5 stimulates the CUG initiation of RAN translation of poly-GA dipeptide repeat protein (DPR) in C9orf72 FTL/ALS	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 105703-105703
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2024.105703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shiho Gotoh, Kohji Mori, Tomoko Yamashita, Yuya Kawabe, Tsubasa Omi, Tesshin Miyamoto, Ryota Uozumi, Shizuko Kondo, Manabu Ikeda.
2. 発表標題 A novel modulator of RAN translation in C9orf72 FTL/ALS.
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiho Gotoh, Kohji Mori, Tesshin Miyamoto, Ryota Uozumi, Tomoko Yamashita, Yuya Kawabe, Shoshin Akamine, Tsubasa Omi, Shizuko Kondo, Yoshitaka Nagai, Manabu Ikeda.
2. 発表標題 Functional analysis of a potential RAN translation regulator in C9orf72 FTL/ALS.
3. 学会等名 International Society for Frontotemporal Dementias (ISFTD2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤志帆, 森康治, 山下智子, 近江翼, 河邊有哉, 宮本哲慎, 魚住亮太, 近藤志都子, 永井義隆, 池田学
2. 発表標題 C9orf72 FTL/ALSの新規RAN翻訳調整メカニズム
3. 学会等名 第40回日本認知症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiho Gotoh, Kohji Mori, Yuya Kawabe, Tsubasa Omi, Tomoko Yamashita, Manabu Ikeda
2. 発表標題 Modulating repeat translation in a cellular model of C9orf72 FTL/ALS
3. 学会等名 第63回日本神経化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤志帆, 森康治, 河邊有哉, 近江翼, 山下智子, 池田学
2. 発表標題 C9orf72 遺伝子関連 FTL/ALS における RAN 翻訳の調整機構の解明
3. 学会等名 第 39 回 認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤志帆, 森康治, 河邊有哉, 近江翼, 山下智子, 池田学
2. 発表標題 リボソーム結合因子によるリピート関連ATG非依存性(RAN)翻訳の調節
3. 学会等名 第38回 日本認知症学会 学術集会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Gotoh, Kohji Mori, Yuya Kawabe, Tsubasa Omi, Tomoko Yamashita, Manabu Ikeda
2. 発表標題 Modulating repeat translation in a cellular model of C9orf72 FTL/ALS
3. 学会等名 NEURO2019, 新潟
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------