

平成24年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2010

課題番号：20200078

研究課題名（和文）非翻訳リピート病—SCA10・DM2 異常伸長リピートRNAの代謝制御

研究課題名（英文）Non-coding repeat expansion disorders – characterization of expanded RNA repeat associated with SCA10 and DM2

研究代表者

松浦 徹 (MATSUURA TOHRU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：90402560

研究成果の概要（和文）：非翻訳領域リピート病の代表的な脊髄小脳失調症10型 (spinocerebellar ataxia type 10: SCA10) と筋強直性ジストロフィー2型 (myotonic dystrophy type 2: DM2) の異常伸長 RNA リピート凝集体 (RNA foci) の核内局在とそれぞれの RNA リピート結合タンパク質を明らかに、その病態メカニズムの一端を明らかにした。また、非翻訳領域の GGCCTG リピート異常伸長を伴う脊髄小脳失調症36型 (SCA36) を新規に同定した。

研究成果の概要（英文）：We characterized the nuclear localization of AUUCU and CCUG RNA foci associated with spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) and myotonic dystrophy type 2 (DM2), and detected the AUUCU and/or CCUG RNA-binding proteins. These are considered to lead to the elucidation of RNA-disease mechanism of both diseases in the future. Moreover, we identified a new subtype of spinocerebellar ataxia type 36 (SCA36) caused by large non-coding GGCCTG expansions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2009年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2010年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
総計	26,000,000	7,800,000	33,800,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：非翻訳リピート病、SCA10、DM2、RNA

1. 研究開始当初の背景

進展の著しい翻訳領域 CAG リピート—ポリグルタミン病研究に比べて、非翻訳領域リピート病研究は端緒についたばかりであり、不明のところが多。一般に非翻訳領域リピート伸長は、翻訳領域リピート伸長に比べ遥かに大きく、その不安定性も極めて強い。またリピート長（遺伝子型）と表現型との相関も

極めて弱く、その病態は十分解明されていない。

2. 研究の目的

非翻訳領域リピート病の中でも最大変異である脊髄小脳失調症10型 SCA10 ATTCTリピートと筋

強直性ジストロフィー2型DM2 CCTGリピート伸長変異のRNA病態解析を行い、複雑なRNA代謝や制御、生理機能に知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) FISH法と蛍光免疫法による SCA10/DM2 RNA fociの核内局在同定
- (2) 質量分析装置による SCA10/DM2 RNA 結合タンパク同定
- (3) ポジショナルクローニング法による、新規の非翻訳リピート病の同定。

4. 研究成果

- (1) SCA10, DM2 それぞれの RNA fociの核内局在を同定した。非翻訳リピート病によりそれぞれの RNA fociが異なることを見出した。
- (2) 質量分析装置によって SCA10/DM2 RNA 結合タンパク同定をそれぞれ同定した。
- (3) 新規脊髄小脳失調症である SCA36 を同定した (雑誌論文⑤)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計17件)

- ① Kurosaki T, Ueda S, Ishida T, Abe K, Ohno K, Matsuura T. The unstable CCTG repeat responsible for myotonic dystrophy type 2 originates from an *AluSx* element insertion into an early primate genome. **PLoS ONE** 2012 in press 差読有.
- ② Yamashita Y, Matsuura T, Shinmi J, Amakusa Y, Masuda A, Ito M, Kinoshita M, Furuya H, Abe K, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. Four parameters increase the sensitivity and specificity of the exon array analysis and disclose twenty-five novel aberrantly spliced

exons in myotonic dystrophy. **J Hum Genet** 2012 in press 差読有.

- ③ Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population. **J Hum Genet** 2012; 57:219-220. 差読有.
- ④ 松浦 徹, 池田佳生, 阿部康二. 非翻訳リピート異常伸長による脊髄小脳失調症 (SCA8, SCA10, SCA12, SCA36). **最新医学** 2012; 67: 1122-1130. 差読無.
- ⑤ Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Yang LW, Okuda H, Koizumi A. Expansion of intronic GGCCGT hexanucleotide repeat in NOP56 causes atype of spinocerebellar ataxia (SCA36) accompanied by motor neuron involvement. **Am J Hum Genet** 2011; 89:121-130. 差読有.
- ⑥ Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Nagotani S, Deguchi K, Takehisa Y, Shiro Y, Matsuura T, Abe K. Comparisons of acoustic function in SCA31 and other forms of ataxias. **Neurol Res** 2011; 33:427-432. 差読有.
- ⑦ 松浦 徹, 阿部康二. Spinocerebellar ataxia type 10. **神経内科** 2010; 72: 159-164. 差読無.
- ⑧ 松浦 徹, 大野欽司. SCA10. **Clinical Neuroscience 月刊 臨床神経科学** 2009; 27: 66-68. 差読無.
- ⑨ Kurosaki T, Matsuura T, Ohno K, Ueda S. Alu-mediated acquisition of unstable ATTCT pentanucleotide repeats in the human ATXN10 gene. **Mol Biol Evol** 2009; 26:2573-2579. 差読有.
- ⑩ Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M,

Matsuura T, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with “inserted” penta-nucleotide repeats containing (TGGA)n. **Am J Hum Genet** 2009 85: 544-557. 差読有.

- ⑪ Almeida T, Alonso I, Martins S, Ramos EM, Azevedo L, Ohno K, Amorim A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Matsuura T, et al. Ancestral origin of the ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). **PLoS One** 2009; 4:e4553. 差読有.
- ⑫ Hagerman KA, Ruan H, Edamura KN, Matsuura T, et al. The ATTCT repeats of spinocerebellar ataxia type 10 display strong nucleosome assembly which is enhanced by repeat interruptions. **Gene** 2009; 434:29-34. 差読有.
- ⑬ 松浦 徹. 遺伝性脊髄小脳変性症. **Modern Physician** 2008; 28: 1798-1802. 差読無.
- ⑭ 松浦 徹. 脊髄小脳失調症 10 型の分子遺伝学的解析. **臨床神経学** 2008; 48:1-10. 差読無.
- ⑮ Kurosaki T, *Matsuura T, Ohno K, Ueda S. Long-range PCR for the diagnosis of spinocerebellar ataxia type 10. **Neurogenetics** 2008; 9:151-152. 差読有.
- ⑯ Saito T, Amakusa Y, Kimura T, Yahara O, Aizawa H, Ikeda Y, Day JW, Ranum LPW, Ohno K, Matsuura T. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. **Neurogenetics** 2008; 9:61-63. 差読有.
- ⑰ Gao R, Matsuura T, Coolbaugh M, Zühlke

C, Nakamura K, Rasmussen A, Siciliano MJ, Ashizawa T, Lin X. Instability of expanded CAG/CAA repeats in spinocerebellar ataxia type 17. **Eur J Hum Genet** 2008; 16:215-222. 差読有.

[学会発表] (計 5 件)

1. 松浦 徹 “RNA-mediated disease mechanism of spinocerebellar ataxia type 10” 第 51 回日本神経学会総会、2010. 5. 20-22, 東京
2. Matsuura T. “Misregulation of diacylglycerol kinase eta (DGK η) splicing as a potential cause of neuropsychiatric symptoms in myotonic dystrophy type 1” 7th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, 2009.9.9-12, Würzburg, Germany.
3. 松浦 徹. “筋強直性ジストロフィー 1 型スプライシング異常の既認可薬による制御” 第 18 回日本人類遺伝学会総会、2009. 9. 23-26, 東京
4. 松浦 徹. “筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の脳特異的スプライシング異常解析” 第 50 回日本神経学会総会、2009. 5. 20-22, 仙台
5. 松浦 徹. “脊髄小脳失調症 10 型の分子遺伝学的解析” 第 49 回日本神経学会総会 2007 年度学会賞招待講演、2008.5.15—17、横浜

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称：筋強直性ジストロフィーにおけるスプライシング異常を補正する低分子化合物
発明者：大野欽司、松浦 徹
権利者：国立大学法人名古屋大学
種類：特許
番号：K20090047
出願年月日：2009. 6. 25
国内外の別：国内

名称：筋強直性ジストロフィー治療薬
発明者：大野欽司、松浦 徹

権利者：国立大学法人名古屋大学
種類：特許
番号：PCT/JP2010/06254 (WO)
出願年月日：2010.7.16
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1175/>

<http://square.umin.ac.jp/channel/sub3.html>

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/shinkeinaika/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松浦 徹 (MATSUURA TOHRU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：90402560

(2) 研究分担者

池田 佳生 (IKEDA YOSHIO)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：00282400

(3) 連携研究者