

2022 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	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

遺伝子のなかの特定の繰り返し配列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伸長変異は、そのようなリピート病の一つであり、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。C9orf72 変異の場合、異常に伸長した 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を受け、神経細胞毒性を持つと考えられるジペプチドリピートタンパク質を産生する。2021 年度は C9orf72 遺伝子由来の病原性リピート RNA に強く結合するポルフィリン化合物である TMPyP4 が、RAN 翻訳の伸長反応を阻害することを明らかにし、新規治療薬の基盤となりうる機序を提唱した。2022 年度は RAN 翻訳の開始効率を調整する可能性のある因子についての解析を多角的に進めた。またこれまでの成果をまとめた英文総説論文を発表した。

1. Mori K*, Gotoh S, Uozumi R, Miyamoto T, Akamine S, Kawabe Y, Tagami S, Ikeda M RNA dysmetabolism and repeat associated non-AUG translation in Frontotemporal Lobar Degeneration/Amyotrophic Lateral Sclerosis due to C9orf72 hexanucleotide repeat expansion **JMA Journal** 6(1):9-15, 2023.
2. Mori K*, Ikeda M Biological basis and psychiatric symptoms in frontotemporal dementia **Psychiatry and Clinical Neuroscience**, 76, 351-360, 2022