OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in C9orf72 FTLD/ALS |
| Author(s) | 河邉, 有哉 |
| Citation | 大阪大学, 2020, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/81891 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 論　文　内　容　の　要　旨
## Synopsis of Thesis

| 氏　名<br>Name | 河邉　有哉 |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in *C9orf72* FTLD/ALS<br>(*C9orf72*関連FTLD/ALSにおいてRNAエクソソーム複合体は異常伸長ヘキサヌクレオチドリピートRNAを分解する) |

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

*C9orf72*遺伝子のイントロン領域におけるGGGGCC ($G_4C_2$) リピートの異常伸長変異は、家族性の前頭側頭葉変性症 (FTLD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を引き起こす。変異保持者の細胞ではリピート領域を含むRNAの蓄積がみられる。このリピートRNAは開始コドン非依存性翻訳を受け、細胞障害性を有するジペプチドリピートタンパク (DPR) へと翻訳される。細胞内にリピートRNAの蓄積がみられる一方で、成熟C9orf72 mRNAトランスクリプトの発現量は低下している。このことから、リピートRNAの分解が障害されているのではないかと考えたが、その分解機序は明らかになっていない。この研究では、*C9orf72*リピートRNAの分解機序を明らかにすると共に、病態下においてその分解経路が障害を受けているかどうかを検証することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)

RNAエクソソーム複合体は、細胞内の不要なRNAを分解する主要な経路を担っている。リピート発現細胞モデルにおいて、このRNAエクソソームの活性サブユニットの一つであるEXOSC10のノックダウンにより、リピートRNAおよびDPRタンパクの一つであるpoly-GAの発現が優位に増加した。実際に、*in vitro* RNA分解アッセイにおいて合成リピートRNAはリコンビナントEXOSC10によって分解された。さらに患者由来繊維芽細胞において、EXOSC10のノックダウンによりRNA fociおよびリピートトランスクリプトが増加した。これらより、EXOSC10がリピートRNAの分解に直接関与することが明らかになった。続いて、DPRがRNAエクソソームに及ぼす影響について検討したところ、アルギニン含有DPRはEXOSC10と結合していた。さらに、アルギニン含有DPR発現細胞ではRNAエクソソーム (EXOSC10) の内因性基質である核小体低分子RNA前駆体が蓄積していた。すなわちアルギニン含有DPRがRNAエクソソーム (EXOSC10) の活性を阻害することが明らかになった。さらに、リピートRNA発現細胞にアルギニン含有DPRを発現させると、リピートRNAの発現レベルが増加した。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究により、RNAエクソソーム複合体が異常伸長した*C9orf72*リピートRNAを分解することが示された。さらに、アルギニン含有DPRによるRNAエクソソーム複合体の障害が*C9orf72*関連FTLD/ALSの病態におけるリピートRNA蓄積の機序となっている可能性が示唆された。

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）河邉　有哉

| 論文審査担当者 | （職） | 氏　名 |
|---|---|---|
| 主　査 | 大阪大学教授 | 池内　亨 |
| 副　査 | 大阪大学教授 | 望月秀樹 |
| 副　査 | 大阪大学教授 | 工藤喬 |

## 論文審査の結果の要旨

*C9orf72*遺伝子の非翻訳領域に存在する異常に伸長した6塩基リピート配列は、前頭側頭葉変性症と筋萎縮性側索硬化症の両者を引き起こす代表的な遺伝子変異である。変異保持者の細胞では *C9orf72* 遺伝子転写産物の発現は低下しているにも関わらず異常伸長リピートRNAの蓄積がみられるが、その機序はこれまで明らかでなかった。本研究では、病態モデル細胞や*in vitro* RNA分解系などを用いた多面的で精緻な実験により、RNAエクソソーム複合体が患者細胞内でリピートRNAを分解していることを示した。さらにリピートRNAが開始コドン非依存性の翻訳を受けて産生されるジペプチドリピートタンパク(DPR)の一部がこのRNAエクソソームの活性を阻害してリピートRNAの分解を阻害し、病態を加速させていることも明らかにした。本研究の成果が*C9orf72*異常伸長リピート配列による神経変性病態の解明に寄与するところは大きく、その成果は十分に学位に値するものと認める。