



Title	CAG repeat-binding small molecule improves motor coordination impairment in a mouse model of Dentatorubral-pallidoluysian atrophy
Author(s)	蓮池, 裕平
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87882
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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 Name	蓮池 裕平
論文題名 Title	CAG repeat-binding small molecule improves motor coordination impairment in a mouse model of Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (CAGリピートに結合する低分子NAはDRPLAモデルマウスの運動障害を改善する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) は、ミオクロヌス、てんかん、運動失調、認知症などの臨床症状を呈する。DRPLAは、Atrophin-1 (ATN1) 遺伝子の CAG繰り返し配列が異常に伸長することが原因で、異常なポリグルタミンを含有したATN1凝集体が神経変性を引き起こす。伸長したCAGリピートは不安定で、リピートの伸長は疾患の進行、重症度に関連するので、伸長したリピートの短縮を誘導することは、根治療法が存在しないDRPLAの治療につながる可能性がある。以前の研究で、CAG slip-out構造に結合する低分子であるNaphthyridine-azaquinolone (NA) が、ハンチントン病モデルマウスの異常伸長したリピートを短縮させることが報告されているが、NAの表現型への効果は明らかになっていない。今回の研究では、DRPLAモデルマウスを用いて、CAGリピートに結合する低分子であるNAが、リピートを短縮させ表現型の改善に寄与するかを検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 異常伸長CAGリピートを持つDRPLAモデルマウスであるQ113 DRPLA transgenic miceを用いて、6週齢からNAまたはPBSを、DRPLAマウスの側脳室内に皮下埋め込み浸透圧ポンプを用いて16週間にわたり持続投与した。DRPLAマウスの各脳組織におけるsomatic repeat instabilityをinstability indexを用いて評価したところ、NA投与群ではPBS投与群に比べ、線条体のinstability indexが有意に低下した。この結果は、DRPLAマウスにおいて、NAの脳室内投与がリピートの短縮を誘発することを示唆する。さらに、DRPLAマウスにおいてNAが神経変性の原因となる異常なポリグルタミン含有凝集体に影響を与えるかを調べた。NA投与群のDRPLAマウスでは、PBS投与群と比較して、異常な凝集体が存在する線条体ニューロンの数が有意に減少していた。次に、DRPLAマウスの表現型に対するNAの治療効果を検討した。NAを投与したDRPLAマウスでは、PBS投与群と比べて生存期間が延長した。また、NA投与群では、21および24週齢で体重減少が有意に改善した。運動機能はaccelerating rotarod testを用いて評価し、NA投与DRPLAマウスでは、PBS投与群と比べて運動機能の改善を認めた。 さらに、NAのリピート短縮による遺伝子発現への影響を明らかにするため、PBSおよびNA投与群でDRPLAマウスの線条体を用いて、RNA-Seqを実施した。エンリッチメント解析では、NA投与群で発現が増加した遺伝子は、DRPLAマウス系統を用いた先行研究でCAGリピート長依存的に発現が減少した遺伝子でエンリッチされていたGO termであるNeuropeptide signalingとCalcium ion homeostasisに関わっていた。また、Neuropeptide signalingに関連する遺伝子のうち、DRPLAマウスのリピート長に依存して発現が減少することが報告されているOxt (オキントシン) やAvp (バソプレシン) はNA投与群で特に発現が増加していた。これらの結果は、NAがDRPLAマウスのリピート長依存的に減少した遺伝子の発現を修正することを示唆する。 〔総括(Conclusion)〕 本論文では、DRPLAモデルマウスにNAを脳室内に長期投与することにより、異常伸長したリピートが短縮し、異常なATN1凝集体の減少、運動表現型の改善をもたらすことを明らかにした。さらに、NAによるリピート短縮は、DRPLAマウスのリピート長依存的な遺伝子発現の異常を改善した。本研究は、リピートを短縮させる低分子によるリピート病に対する治療の可能性を明らかにした。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 蓮池 裕平				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	望 月 香 樹	署 名
	副 査	大阪大学教授	島 田 昌 一	署 名
	副 査	大阪大学教授	河 原 行 郎	署 名
論文審査の結果の要旨				
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)はATN1遺伝子のCAG繰り返し配列が異常に伸長して引き起こされるトリプレットリピート病であり、現在根本的な治療はなく、その治療法の確立は重要な課題である。DRPLAにおいてリピート長は疾患の発症年齢、重症度と関連しており、伸長したCAGリピート長を調節することは、DRPLAの新たな治療手段となりうる。本論文では、CAGリピートに特異的に結合する低分子であるNaphthyridine-azaquinolone (NA)をDRPLAモデルマウスに投与することで、線条体のCAGリピートが短縮することを明らかにした。さらに、NAは異常な凝集体の形成を減少させるとともに、運動機能を改善させた。本論文は、異常伸長リピートを短縮させる低分子が表現型を改善させる可能性を示す初めての研究であり、今後、リピート病に対する異常伸長リピートを正常なリピート長に短縮することができる遺伝子治療につながる可能性があり、博士（医学）の学位授与に値するものと考えられる。				