The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Therapeutic reduction of GGGGCC repeat RNA levels by hnRNPA3 suppresses neurodegeneration in Drosophila models of C9orf72-linked ALS/FTD |
| Author(s) | 田港, 朝也 |
| Citation | 大阪大学, 2023, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/92081 |
| 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 | 田港 朝也 |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | Therapeutic reduction of GGGGCC repeat RNA levels by hnRNPA3 suppresses neurodegeneration in *Drosophila* models of *C9orf72*-linked ALS/FTD<br>（hnRNPA3によるGGGGCCリピートRNA発現量の減少は、C9orf72連鎖性ALS/FTDのショウジョウバエモデルにおいて神経変性を抑制する） |

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は主に運動ニューロンが障害される進行性の神経変性疾患で、全身の筋力低下をきたし四肢運動障害や嚥下障害、呼吸機能障害を呈する。また前頭側頭型認知症（FTD）は認知機能障害のほか行動異常や失語症を発症する代表的な認知症である。いずれも根本治療法のない神経変性疾患であるが、両者の間には遺伝学的共通性が認められる。なかでもC9orf72遺伝子非翻訳領域におけるGGGGCCリピートの異常伸長は、ALSの最も頻度の高い原因遺伝子変異として知られている（C9-ALS/FTD）。C9-ALS/FTD患者の病理所見としてRNA fociと呼ばれるGGGGCCリピートRNAの凝集体が認められるが、RNA fociはRNA結合タンパク質を吸着させることで生理的な機能を損ねる可能性が提唱されている。またその他にもリピート関連非AUG依存性翻訳により産生されるリピートペプチド（DPR）が患者組織中で観察され、その毒性が示唆されている。C9-ALS/FTD病態へ関与すると考えられているRNA fociとDPRはいずれもG4C2リピートRNAから産生されるため、GGGGCCリピートRNAを減少させることが重要な治療標的となり得る。興味深いことに近年、GGGGCCリピートRNAに結合することが示されたRNA結合タンパク質であるhnRNPA3がC9-ALS/FTD患者組織中で異常な局在を示しp62陽性封入体と共局在しており、また細胞内でhnRNPA3をノックダウンすることでG4C2リピートRNAの発現量が増加するという報告がなされた。我々はRNA代謝に関わるhnRNPA3などのRNA結合タンパク質の機能喪失を補うことでGGGGCCリピートRNA発現量を減少させることができるという仮説をたて、GGGGCCリピートRNA発現量を減少させる分子を探索した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本研究では、個体レベルでの遺伝子機能解析が可能で、簡便に遺伝学的スクリーニングを行うことのできるショウジョウバエモデルを用い研究を行った。我々が以前樹立したGGGGCCリピート発現C9-ALS/FTDショウジョウバエモデルは顕著な複眼変性を示し、また組織中にRNA fociおよびDPR発現を観察することができる。今回新規に野生型のhnRNPA3とRNA結合能を失活させた変異型hnRNPA3を発現するショウジョウバエを樹立し、C9-ALS/FTDモデルショウジョウバエと交配することでGGGGCCリピートRNA毒性に対しhnRNPA3が与える影響を確認したところ、hnRNPA3の発現がRNA結合能依存的にGGGGCCリピートRNA発現量を減少させることを明らかにした。またその結果、C9-ALS/FTDの病理所見であるRNA fociやDPRの蓄積を減少させ、ショウジョウバエの複眼変性を改善することを同時に示した。さらに興味深いことに、GGGGCCリピートRNAと結合するその他のRNA結合タンパク質であるIGF2BP1やhnRNPA2B1、hnRNPR、SF3B3が、hnRNPA3と同様にGGGGCCリピートRNAを減少させること、複眼変性を軽減することを見出した。

〔総　括(Conclusion)〕

これらの結果は、リピートRNAを減少させその毒性を軽減するRNA結合タンパク質の一群が存在することを示す。また、内在のRNA結合タンパク質を用いてG4C2リピートRNAの発現量を減少させるというC9-ALS/FTDの新たな治療法へとつながる可能性を示唆する。

[Format-H07]

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| （申請者氏名） | 田渡朝也 | | | |
| 論文審査担当者 | | （職） | 氏　名 | |
| | 主　査 | 大阪大学寄附講座教授 | 長野 清一 | 署　名 |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 河原 行郎 | 署　名 |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 山下 俊英 | 署　名 |

## 論文審査の結果の要旨

家族性ALS/FTDの最多原因は*C9ORF72*遺伝子非翻訳領域のGGGGCC（G4C2）リピート異常伸長である（C9-ALS/FTD）。C9-ALS/FTDの発症にはリピートRNAの凝集体RNA fociやリピート関連非AUG依存性翻訳から産生されるポリペプチド（DPR）の関与が示唆されるため、これらの生成源であるG4C2リピートRNAが治療標的として重要である。本論文ではG4C2リピート発現ショウジョウバエモデルを用い、RNA結合タンパク質（RBP）のhnRNPA3がG4C2リピートRNAを減少させた結果、RNA fociやDPR発現を減少させ複眼変性を軽減することを明らかにした。加えてG4C2リピートRNAと結合する複数のRBPが同様にG4C2リピートRNAを減少させることを見出した。これらの結果はC9-ALS/FTDの新たな治療法へつながる可能性を示唆するものであり、学位論文に値する。