リピート病における RNA 毒性仮説と RAN 翻訳仮説

塩田 倫史

遺伝性神経変性疾患の遺伝子変異の特徴のひとつとして、数塩基の繰り返し配列（マイクロサテライトリピート）の異常伸長が病原性変異となっているリピート病が多いことが挙げられる。これまでの研究で、40以上の遺伝性神経変性疾患が翻訳領域および非翻訳領域のマイクロサテライトリピート伸長を原因とする疾患であることが判明している。また、遺伝性疾患の原因となる非翻訳領域リピート伸長は、翻訳領域リピート伸長と比較し、遥かにサイズが大きく不安定であることが知られている。

最初に報告された翻訳領域リピート伸長は、球脊髄性筋萎縮症におけるポリグルタミン鎖をコードしている CAG リピートの異常伸長である(1)。さらに、ハンチントン病でも CAG リピートの異常伸長が見出され(2)、その他にも、脊髄小脳失調症 1 型(3)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(4)等これまでに 9 疾患で見出されている。その病態機序としては、伸長したポリグルタミン鎖が異常タンパク質として細胞内に凝集することにより、神経細胞に対する毒性を呈すると考えられている。

また、非翻訳領域リピート伸長についても筋強直性ジストロフィー(5)、脊髄小脳失調症 31 型(6)、36 型(7)、筋萎縮性側索硬化症(8,9)など多くの神経変性疾患で報告されている。これらの疾患では、神経細胞の核内に RNA を含有する封入体 (RNA foci) が観察される。非翻訳領域のリピート伸長から転写される RNA が分解を受けずに、種々の RNA 結合タンパクと結合することにより、核内の RNA 代謝に異常を与えることがその病態機序として考えられている。つまり、これまで非翻訳領域リピート病は、主に「RNA 毒性病」として認識されてきた。

しかしながら、この RNA 毒性仮説に加えて、リピートをもった RNA が開始コドン (AUG) 非依存性にリボソームでの翻訳を開始する「RAN 翻訳」が 2011 年に見出された(10)。通常、タンパク質への翻訳は開始コドン (AUG) から始まる。しかし、リピート配列が存在すると、開始コドンを介さず翻訳が生じることが報告され、repeat-associated non-AUG (RAN) 翻訳と名付けられた。リピート配列の異常伸張に起因する多くの神経疾患において、変性過程にある細胞にリピ-

ート配列由来のポリペプチドが蓄積していることが確認されており、RAN 翻訳が病態発症に重要な役割を担っていることが示唆されている。例えば、*C9orf72* 遺伝子に変異をもつ家族性の前頭側頭葉変性症および筋萎縮性側索硬化症の患者において、イントロン領域に存在する異常に延長した GGGGCC リピート配列が RAN 翻訳をうけ、その結果産生された不溶性のジペプチドリピートタンパク質が脳に蓄積することが示された(11,12)。脆弱 X 関連振戦／失調症候群 (FXTAS) では *FMR1* mRNA の 5' 末端非翻訳領域における伸長 CGG リピートが RAN 翻訳を惹起し、翻訳産物であるポリグリシン含有タンパク質がユビキチン陽性の封入体として蓄積し、毒性をもたらすことが示された(13)。脊髄小脳失調症 8 型や他の非翻訳領域リピート伸長病でも同様に RAN 翻訳が報告されていることから、RAN 翻訳は多くのリピート伸長疾患に共通する分子メカニズムであり、治療開発の標的となり得ると考えられる。しかしながら、RAN 翻訳が生じるのに必要なリピート数や従来の翻訳機構との異同等は現在のところ明らかにされていない。

RNA 毒性仮説と RAN 翻訳仮説を紹介したが、各疾患の原因遺伝子におけるリピート配列の延長がそのタンパク質のハプロ不全をひき起こす可能性も考えられる。また、いずれの要因も重なり合って病態を構成している可能性がある。今後のさらなる研究によるリピート病の病態解明が期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) La Spada AR, et al. *Nature*. 1991;352:77-79.
- 2) The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993;72:971-983.
- 3) Orr HT, et al. *Nat Genet*. 1993;4:221-226.
- 4) Koide R, et al. *Nat Genet*. 1994;6:9-13.
- 5) Brook JD, et al. *Cell*. 1992;69:385.
- 6) Sato N, et al. *Am J Hum Genet*. 2009;85:544-557.
- 7) Kobayashi H, et al. *Am J Hum Genet*. 2011;89:121-130.
- 8) DeJesus-Hernandez M, et al. *Neuron*. 2011;72:245-256.
- 9) Renton AE, et al. *Neuron*. 2011;72:257-268.
- 10) Zu T, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:260-265.
- 11) Mori K, et al. *Science*. 2013;339:1335-1338.
- 12) Ash PE, et al. *Neuron*. 2013;77:639-646.
- 13) Todd PK, et al. *Neuron*. 2013;78:440-455.

キーワード：リピート病, RNA 毒性仮説, RAN 翻訳仮説

岐阜薬科大学 生体機能解析学大講座 分子生物学研究室 (〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西 1-25-4)

E-mail: shioda@gifu-pu.ac.jp 原稿受領日：2017 年 5 月 16 日、依頼原稿

Title: RNA toxicity and RAN translation in repeat expansion disorders Author: Norifumi Shioda