

セミナーのお知らせ

Non-coding repeat病の病態メカニズムと リピート関連性非ATG依存性翻訳

講師：永井 義隆博士

【大阪大学大学院医学系研究科
神経難病認知症探索治療学 教授】

日時：2016年2月17日（水）9:00~10:30

場所：薬学部A館1階A111 中会議室



ゲノムには数多くのマイクロサテライト配列が存在し、その異常伸長がヒトの神経変性疾患の原因となることが知られている。その代表例が翻訳領域内のCAGリピート配列の異常伸長を原因とするいわゆるポリグルタミン病と呼ばれる疾患群であり、これにはハンチントン病や脊髄小脳失調症（SCA）1、2、3、6、7、17型などが含まれる。これらの疾患ではCAGリピート配列にコードされたポリグルタミン鎖の異常伸長により、ホスト蛋白質のミスフォールディング・凝集を引き起こして神経変性を発症すると考えられており、アルツハイマー病、パーキンソン病などと同様にコンフォメーション病もしくはミスフォールディング病と総称されている。一方で、非翻訳領域内のリピート配列の異常伸長を原因とする一群の神経変性疾患が知られており、これには脊髄小脳失調症8、10、31、36型、脆弱X関連振戦・失調症候群（FXTAS）、そして最近第9番染色体に連鎖する遺伝性筋萎縮性側索硬化症（C9-ALS）が含まれることが明らかになり、non-coding repeat病と呼ばれている。これらの疾患では、異常伸長リピートを持つRNAが細胞内にRNA fociを形成して蓄積し、それに伴ってRNA結合蛋白質の異常を引き起こすことが明らかになった。さらに最近、驚くべきことに、これらの非翻訳領域に存在するリピート配列を鋳型として、ペプチドが翻訳されていることが明らかになり、リピート関連性非ATG依存性翻訳（RAN translation: repeat-associated non-ATG initiated translation）と呼ばれ、注目されている。本セミナーでは、私たちが行っているnon-coding repeat病のショウジョウバエモデルを用いた研究を紹介し、RAN translationの神経変性疾患における役割について議論する。

1. Suzuki M, Fujikake N, Takeuchi T, Kohyama-Koganeya A, Nakajima K, Hirabayashi Y, Wada K, *Nagai Y. Glucocerebrosidase deficiency accelerates the accumulation of proteinase K-resistant α -synuclein and aggravates neurodegeneration in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 24(23): 6675-6686, 2015

2. Takeuchi T, Suzuki M, Fujikake N, Popiel HA, Kikuchi H, Futaki S, Wada K, *Nagai Y. Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein homeostasis at the organismal level. *Proc Natl Acad Sci USA* 112 (19): E2497-506, 2015

連絡先：稲田利文（遺伝子薬学分野）

TEL:022-795-6874 E-mail:tinada@m.tohoku.ac.jp