

【目的】 神経難病の代表疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および前頭側頭型認知症 (FTD) は、その原因遺伝子が多岐に渡ることから、分子生物学的な病態解明が遅れていた。しかしながら、近年、ALS/FTD に共通した病態を有する遺伝子異常として、*C9orf72* 遺伝子のイントロンにおける異常な繰返し配列 (GGGGCC) が報告された [Neuron 2011]。この *C9orf72* 遺伝子異常は、ALS/FTD 発症の最も頻度の高い原因である。また、本遺伝子異常を伴う患者由来細胞では、スタートコドン (ATG) に依存しない翻訳によって、病的なポリペプチドを産生することが明らかになった [Science 2013]。これまでの研究から、*C9orf72* 遺伝子の異常な繰返し配列から産生される PR (プロリン・アルギニン) ポリペプチドが病態発症の本態であること [Science 2014]、PR ポリペプチドが cross- β ポリマーを形成する LC ドメインタンパク質に結合することによって起因すること [Cell 2016]、PR ポリペプチドが核膜孔の FG ドメイン (LC ドメイン) と結合することで、核・細胞質間の物質輸送を阻害していること [PNAS 2017] が明らかになってきた。本研究では、ヒト脳組織における影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 ヒト ES 細胞から作製する脳オーガノイドにさらに改良を加え、ヒト脳組織レベルでの PR ポリペプチドの影響を調べた。

【結果】 ヒト脳オーガノイドの成熟度の向上に成功した。また、PR ペプチドを発現する病態モデルの確立にも成功した。

PR ポリペプチドによる機能阻害の標的となる RNA 顆粒の形成機構

