

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		前頭側頭葉変性症の病態解明に基づく disease-modifying therapy の開発（前頭側頭葉変性症ショウジョウバエモデルの開発と病態解明・治療法開発）
機関名		国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
研究開発 担当者	所属 役職	神経研究所疾病研究第四部 客員研究員
	氏名	永井 義隆

2. 研究開発成果の内容

①遺伝学的スクリーニングによる FTLD ショウジョウバエ疾患関連遺伝子の同定・解析

FTLD モデルショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングにより同定した FTLD 病態関連遺伝子候補 9 個について、複数の dsRNA 発現系統もしくは変異体系統を用いて生存率に対する有意な改善効果を確認した。一方、FTLD モデルショウジョウバエの複眼変性に対しては、遺伝子 FTLD-MG1 ではノックダウンによる有意な改善効果を確認できたが、遺伝子 FTLD-MG9 では CRISPR/Cas9 ノックアウト系統を用いた検討により、複眼変性に対する改善効果は再現されなかった。

②網羅的 mRNA 発現解析による FTLD 関連遺伝子の同定・解析

FTLD モデルショウジョウバエのマイクロアレイ解析により同定した酸化還元反応関連遺伝子群について、これらの遺伝子ノックダウンにより FTLD モデルだけでなく、PolyQ 病モデルショウジョウバエの複眼変性も有意に増悪することを明らかにした。しかし、遺伝子 FTLD-ME1、-ME2 の過剰発現による TDP-43 発現 FTLD モデルショウジョウバエの複眼変性改善効果は明らかではなかった。一方、神経細胞突起分画のマイクロアレイ解析により同定したリボソーム関連蛋白質について、mRNA は神経突起で局所翻訳され、TDP-43 ノックダウンにより蛋白質合成は減少することを明らかにした。さらにこれらのリボソーム蛋白質の過剰発現により TDP-43 発現 FTLD モデルショウジョウバエの複眼変性が有意に改善することを明らかにした。

③C9ORF72 異常伸長 GGGGCC リピートを発現する新規 FTLD モデルショウジョウバエの開発

C9orf72 遺伝子異常伸長 GGGGCC リピートを発現する新規 FTLD モデルショウジョウバエについて、異常伸長リピート RNA が転写され、リピート関連非 ATG (RAN) 翻訳によりジペプチドリピートタンパク質が翻訳されていることを明らかにした。さらに遺伝学的解析により、複眼変性、RAN 翻訳を抑制する遺伝子 C9-MG1 を同定した。

④FTLD の分子病態に基づく治療薬候補のスクリーニング・評価

FTLD 治療薬候補である微小管輸送活性化剤 Tubastatin A が、TDP-43 発現 FTLD モデルショウジ

ヨウバエの運動神経軸索輸送を活性化して TDP-43 のオリゴマー形成を抑制し、神経変性を抑制することを明らかにした。一方、TDP-43 凝集阻害化合物のスクリーニングにより Methylene Blue を同定したが、TDP-43 発現 FTLD モデルショウジョウバエの複眼変性に対する改善効果は明らかではなかった。