HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	FUS R495X 変異によるALS発症機構の解明［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	河原, 大貴
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13958号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77838
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daiki_KAWAHARA_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　　氏　名　　河　原　大　貴

審査担当者	主　査	特任教授	鈴　木　利　治
	副　査	教　授	中　川　真　一
	副　査	准教授	多　留　偉　功
	副　査	講　師	米　田　宏
	副　査	助　教	中　矢　正

学 位 論 文 題 名

FUS R495X 変異によるALS発症機構の解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

筋萎縮性軸索硬化症（ALS）は進行性の神経変性疾患であり、上位及び下位の運動神経が選択的に変性する。その発症機構は未だ明らかではないが、家族性 ALS 患者の遺伝子連鎖解析から、様々な原因遺伝子が同定されてきた。FUS は核内 RNA 結合タンパク質をコードする遺伝子であり、2009 年に ALS の原因遺伝子として同定された。様々な解析から、FUS タンパク質の細胞質への異所的局在が疾患と深く関わることが示唆されてきたが、その発症分子機構は明らかではなかった。河原大貴所属研究室では、FUS の家族性変異の一つ R495X に着目した解析を行っており、ミトコンドリア機能に関連した遺伝子の翻訳異常を引き起こし、神経細胞死を引き起こすことを見出していた(*Sci Rep.* 2018, **8**:15575)。河原大貴は R495X を用いて、本分子機構の詳細を明らかとした。（１）R495X の凝集体形成及び神経細胞死に関わる分子内領域を様々な領域欠損変異体を用いて解析することで、凝集体形成には Glycine-rich、RGG1、及び RGG2 が必要であること、また、神経細胞死には RRM が必須であることを見出した。凝集体形成に必要な分子内領域を欠損した変異体では神経細胞死を引き起こさないこと、RRM 欠損体及び RRM と RNA との結合を阻害する変異体では凝集体が形成されるにも関わらず神経細胞死が誘引されないことから、R495X による神経細胞死誘引分子機構として、凝集体を形成し、RRM を介して RNA を捕捉する、という二段階の機構が存在することを見出した。（２）RRM を介した RNA が神経細胞死の鍵となることから、次に、R495X に結合する RNA の解析に取り組んだ。R495X が 3'UTR に結合する標的 RNA を bioinformatics を用いて単離解析した結果、タンパク質翻訳に関わる分子群が有意に多く含まれていることを見出した。また、RRM 欠損体では、標的 RNA との結合が減弱することを見出した。これらのことから、R495X は凝集体を形成し、標的 RNA を取り込むことで、その翻訳に異常を引き起こした結果、神経細胞死を引き起こすという分子機構が明らかとなった。

一部の孤発性 ALS 患者では、変性した運動神経細胞において細胞質に FUS の凝集体を認める。上記の解析から、野生型 FUS の異常な細胞質への局在が R495X と同様にタンパク質翻訳の異常を引き起こす分子機構が考えられた。このことは、本研究が R495X の病態解明に留まらず、FUS を原因とする ALS などの神経変性疾患の発症分子機構の解明に深く貢献できることを意味する。

よって、著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格があるものと認める。