

平成 27 年 5 月 15 日

神経変性疾患の発症に関わる“RNA 結合タンパク FUS”の機能解明

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）神経遺伝情報学の大野欽司（おおのきんじ）教授、増田章男（ますだあきお）准教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症の原因遺伝子として知られる RNA 結合タンパク FUS（以下 FUS）の機能を解明しました。

本研究は、同研究科神経内科学の祖父江元（そぶえげん）特任教授との共同研究で行われました。

筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症などの神経変性疾患では、近年、いくつかの RNA 結合タンパクに遺伝子変異が同定され、RNA 代謝異常が主要病態の一つと目されています。しかし、具体的にどのような RNA 代謝異常が発症につながるのか、明らかではありませんでした。本研究では、原因遺伝子の一つである FUS の機能を各種次世代シーケンサー技術により解析し、FUS の主要機能が、転写終結を介した mRNA の長さ調節にあることを見出しました。FUS は、特に神経機能を担う遺伝子群の mRNA 長を制御し、その異常が神経変性疾患の発症に関与することが示唆されました。

今後本研究において、RNA 代謝と神経分化・発達の関係を明らかにすることで、神経分化の研究の進展や、神経変性疾患の発症機序の解明に役立つことが期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌「Genes & Development」（米国東部時間 2015 年 5 月 15 日付けの電子版）に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

神経変性疾患の発症に関わる“RNA 結合タンパク FUS”の機能解明

ポイント

○筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症の原因遺伝子の1つである FUS の機能を、各種次世代シーケンサー技術を用いて解析しました。

○FUS が、神経細胞に発現する 60%以上の遺伝子の mRNA 長を調節することを、明らかにしました。

○本研究成果は原因不明である神経変性疾患の発症機序解明に役立つと考えられます。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）神経遺伝情報学の大野欽司（おおのきんじ）教授、増田章男（ますだあきお）准教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症の原因遺伝子として知られる RNA 結合タンパク FUS（以下 FUS）の機能を解明しました。本研究は同研究科神経内科学の祖父江元（そぶえげん）特任教授との共同研究で行われました。本研究成果は、米国科学雑誌「Genes & Development」（米国東部時間 2015 年 5 月 15 日付けの電子版）に掲載されました。

筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症などの神経変性疾患では、近年、いくつかの RNA 結合タンパクに遺伝子変異が同定され、RNA 代謝異常が主要病態の一つと目されています。しかし、具体的にどのような RNA 代謝異常が発症につながるのか、明らかではありませんでした。本研究では、原因遺伝子の一つである FUS の機能を、各種次世代シーケンサー技術を用いて解析し、FUS の主要機能が、転写終結を介した mRNA の長さ調節にあることを見出しました。FUS は、特に神経機能を担う遺伝子群の mRNA 長を制御しており、その異常が神経変性疾患の発症に関与することが示唆されました。本研究は、RNA 代謝と神経分化・発達の関係を明らかにすることで、神経分化の研究の進展や、神経変性疾患の発症機序の解明に役立つことが期待されます。

1. 背景

筋萎縮性側索硬化症は、運動神経障害に伴う進行性の筋肉萎縮と筋力低下を特徴とする神経変性疾患です。前頭側頭葉変性症は、人格障害や記憶障害、言語障害を主徴とし、大脳の前頭葉、前部側頭葉に萎縮が認められる神経変性疾患です。これらの疾患患者において RNA 結合タンパク TDP43 に遺伝子変異が同定されて以降、2009 年に FUS、2011 年以降、EWSR1、TAF15、hnRNPA1 など続々と RNA 結合タンパクに遺伝子変異が同定され、何らかの RNA 代謝異常が神経変性の主要原因の一つと目されるようになりました。

しかし、これら RNA 結合タンパクが、神経細胞において、どの RNA のどのような RNA 代謝を制御しているのか、さらに、その異常がどうやって神経変性をもたらすのか、断片的な情報にとどまっており、十分に解明されていませんでした。

2. 研究成果

今回、研究グループは FUS が、mRNA の長さ調節を行う分子であることを同定しました。FUS の発現をノックダウンすることにより、神経細胞内の RNA がどのように変化するか、様々な次世代シーケンサー技術を用いて解析しました。RNA 結合タンパクの生体内標的 RNA を明らかにする CLIP-seq 法と RNA polymerase II のゲノム内分布を明らかにする ChIP-seq 法を用いた統合解析により、FUS が RNA 結合を介して、転写終結を促すことを明らかにしました。さらに、転写開始点を網羅的に明らかにする CAGE-seq 法、転写終結点を網羅的に明らかにする PolyA-seq 法を施行し、これらの結果から mRNA の長さを測定したところ、FUS は、神経細胞に発現する 60% 以上の遺伝子の mRNA 長を調節していることを発見しました。mRNA 長の変化は、そこから産生されるタンパク質の発現量や機能の変化をもたらします。FUS は、特に神経機能を担う遺伝子群の mRNA 長を制御していました。

これらの結果は FUS が mRNA との結合を介して mRNA 長を変化させることにより、神経細胞の分化・機能を制御していることを示唆しています（参考図）。

3. 今後の展開

本研究から FUS は mRNA 長を制御することにより、生体内での神経分化・機能制御に重要な役割を担っていることが明らかになりました。今後、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症などで同定された遺伝子変異により生じる mRNA 長の制御異常を解析することで、これら神経変性疾患の発症機序の解明に役立つことが期待されます。

4. 発表雑誌：

Akio Masuda, Jun-ichi Takeda, Tatsuya Okuno, Takaaki Okamoto, Bisei Ohkawara, Mikako Ito, Shinsuke Ishigaki, Gen Sobue, Kinji Ohno

Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length.

Genes & Development (2015 年 5 月 15 日付の電子版)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2015/fus_20150515en.pdf

