

27V-am03

NNA1 と筋萎縮性側索硬化症責任遺伝子 C9orf72 の共発現

○北野 翔大¹, 山本 洋司¹, 川名 夏生¹, 滝谷 美香¹, 三好 潤子¹, 朝比奈 直弘¹, 紀 嘉浩¹, 佐藤 準一¹ (¹明治薬大)

【目的・方法】近年、筋萎縮性側索硬化症(ALS)と前頭側頭型認知症(FTD)に共通する遺伝子変異として C9orf72(C9)第 1 イントロン上の GGGGCC リピート異常伸長(数千リピート)が同定された。欧米では遺伝性 ALS の責任遺伝子として C9 変異の頻度が最も高く、C9ALS では球麻痺や精神症状を呈して生存期間が短い。C9ALS の発症機序として、ハプロ不全、核内 RNA 凝集体、細胞質異常タンパク(DPR)蓄積が提唱されているが、C9 の生理学的機能は明らかでない。本研究では COXPRESdb(coxpresdb.jp)を用いて、C9 と共発現する遺伝子として nervous system nuclear protein induced by axotomy protein 1 (NNA1, AGTPBP1, CCP1)を同定し、その発現分布を解析した。**【結果】**HEK293 と NSC34 で免疫沈降により NNA1 と C9 の結合を確認した。Neuro2A では mCherry-NNA1 と EGFP-C9 は主として細胞質で共局在を認めた。また NNA1 と C9 は剖検脳前頭葉と海馬で、主として神経細胞で発現を認め、qPCR では NNA1 と C9 の mRNA 発現量は正の相関を示した(Pearson's correlation $r = 0.610$)。アルツハイマー病脳の免疫組織化学では、軸索における NNA1 の染色性低下を認めた。**【結論】**NNA1 は軸索損傷時に運動ニューロンで発現誘導され(Mol Cell Neurosci 16:578, 2000), Purkinje cell degeneration(pcd)マウスの責任遺伝子であり(Science 295: 1904, 2002), 機能喪失は神経変性を惹起する。Carboxypeptidase としてペプチドのアミノ酸分解を介して、オートファジーを負に制御している(Autophagy 6: 558, 2010)。従って NNA1 はタンパク質分解系に関与する C9orf72 の機能を調節し、神経細胞生存維持に働いている可能性がある(KAKENHI C25430054)。