



大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年5月17日

大阪公立大学

認知症に加え ALS の治療法に光

前頭側頭型認知症・ALS に対するリファンピシン※ による改善効果を確認

<本研究のポイント>

- ◇ C9orf72 遺伝子の変異によって発症する前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、いまだ治療法が確立されていない
- ◇今回、C9orf72 遺伝子に変異のあるモデルマウスにリファンピシンを 1 カ月間経鼻投与したところ、ヘキサヌクレオチドリPEATの異常伸長 (HRE) に起因する神経病理が抑制され、認知機能が改善
- ◇これまでの研究と合わせて、リファンピシンの経鼻投与は神経変性疾患の発症・進行抑制に有効であることが示唆された

<概 要>

大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学の富山 貴美 (とみやま たかみ) 研究教授らの研究グループは、リファンピシンの経鼻投与が前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) にも有効であるとモデルマウスを用いた研究で明らかにしました。本研究結果は、リファンピシンが神経変性疾患に広く有効な薬となる可能性を示しています。

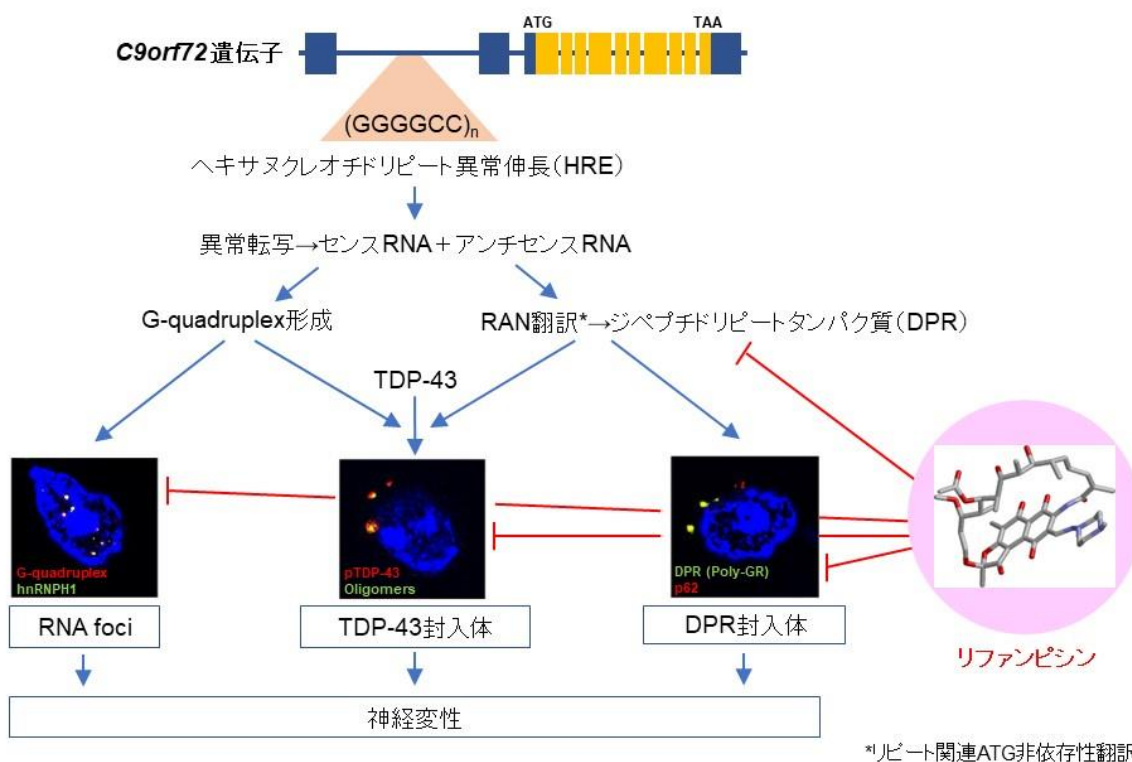
FTD や ALS はいまだ有効な治療法のない神経変性疾患です。原因として最も多いのが C9orf72 遺伝子の非翻訳領域に存在するヘキサヌクレオチド (GGGGCC) リPEATが異常伸長 (HRE) する変異です。これにより生み出された異常な RNA やタンパク質が凝集し、神経系に蓄積することで神経変性が起こると考えられています。

今回、本研究グループは、HRE を有する C9orf72 遺伝子発現モデルマウスにリファンピシンを 1 カ月間経鼻投与し、マウスの認知機能を観察しました。その結果、リファンピシンを投与することで HRE に起因する神経病理が抑制され、マウスの認知機能が改善することが明らかになりました。

本研究結果は、2022年5月6日 (金) 『Biomedicines』 (IF = 6.081) にオンライン掲載されました。

※結核やハンセン病などの治療に使われてきた抗生物質。これまで本研究グループは抗生物質リファンピシンの経鼻投与がアルツハイマー病やタウ関連前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などの変性性認知症に有効であるとモデルマウスを用いた研究で解明。

< 研究の概要図 >



私たちはこれまで、抗生物質リファンピシンの経鼻投与がアルツハイマー病やタウ関連前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などの変性性認知症に有効であることをモデルマウスで示してきました。今回、C9orf72 遺伝子を原因とする前頭側頭型認知症・筋萎縮性側索硬化症にも有効であることがわかり、リファンピシンは神経変性疾患に広く有効な薬となる可能性が示唆されました。



富山 貴美研究教授

■掲載誌情報

雑誌名： Biomedicines (IF = 6.081)

論文名： C9orf72 hexanucleotide repeat expansion-related neuropathology is attenuated by nasal rifampicin in mice

著者： Yukari Hatanaka¹, Tomohiro Umeda¹, Keiko Shigemori¹, Toshihide Takeuchi², Yoshitaka Nagai², and Takami Tomiyama¹

¹ Department of Translational Neuroscience, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka 545-8585, Japan

² Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama 589-8511, Japan

掲載 URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/5/1080>

<研究の背景>

前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は未だ有効な治療法のない神経変性疾患で、FTD では主に認知機能が、ALS では主に運動機能が障害されます。患者数 (有病率) は FTD が 10 万人中 15-22 人、ALS が 10 万人中 5-6 人と見積もられています。FTD の約 30%、ALS の 5-10% が家族性、すなわち遺伝性で、両者の原因遺伝子には共通する部分があります。最も多いのが C9orf72 遺伝子の非翻訳領域に存在するヘキサヌクレオチド (GGGGCC) リピートが異常伸長 (hexanucleotide repeat expansion, HRE) する変異で、FTD では孤発例の 5%、家族性の 25% が、ALS では孤発例の 8%、家族性の 40% がこれに相当します。この変異は HRE から生み出される異常な RNA やタンパク質 (dipeptide repeat proteins, DPRs) が細胞内で封入体 (inclusion) と呼ばれる病理像を形成し、神経変性を招くことで病気を発症させると考えられています。しかし、有効な治療法はまだありません。

<研究の内容>

私たちはこれまで、抗生物質リファンピシンの経鼻投与がアルツハイマー病やタウ関連前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などの変性性認知症に有効であることをモデルマウスで示してきました。今回は、リファンピシンの経鼻投与が FTD や ALS にも有効かどうかを C9orf72 HRE 変異を有するモデルマウス (C9-500 マウス) で検証しました。

4.5~5 カ月齢のモデルマウスにリファンピシンを 0.1 mg/day で 1 カ月間経鼻投与し、モリス水迷路でマウスの認知機能を調べたところ、記憶力が有意に改善されました (図 1)。

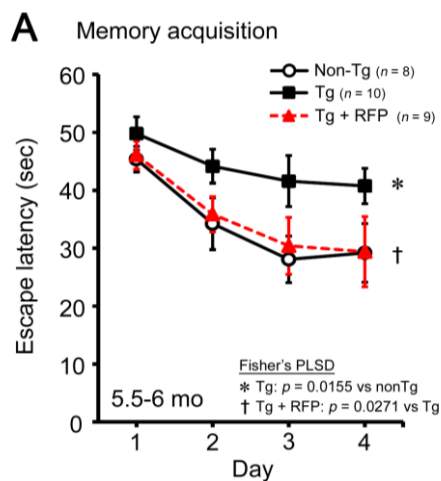


図 1. リファンピシンによる C9-500 マウスの認知機能改善効果

○が野生型マウス、■がモデルマウス、赤△がリファンピシンを投与したモデルマウス。マウスの認知機能はリファンピシン (RFP) 投与で有意に改善した。

このマウスの脳を調べてみると、異常 RNA (G-quadruplex) による封入体 (RNA foci) 形成や異常タンパク質 DPRs (poly-GA, poly-GR, poly-GP) による封入体形成、さらには FTD や ALS の特徴的な病理であるリン酸化 TDP-43 による封入体形成が有意に抑えられていました (図 2)。

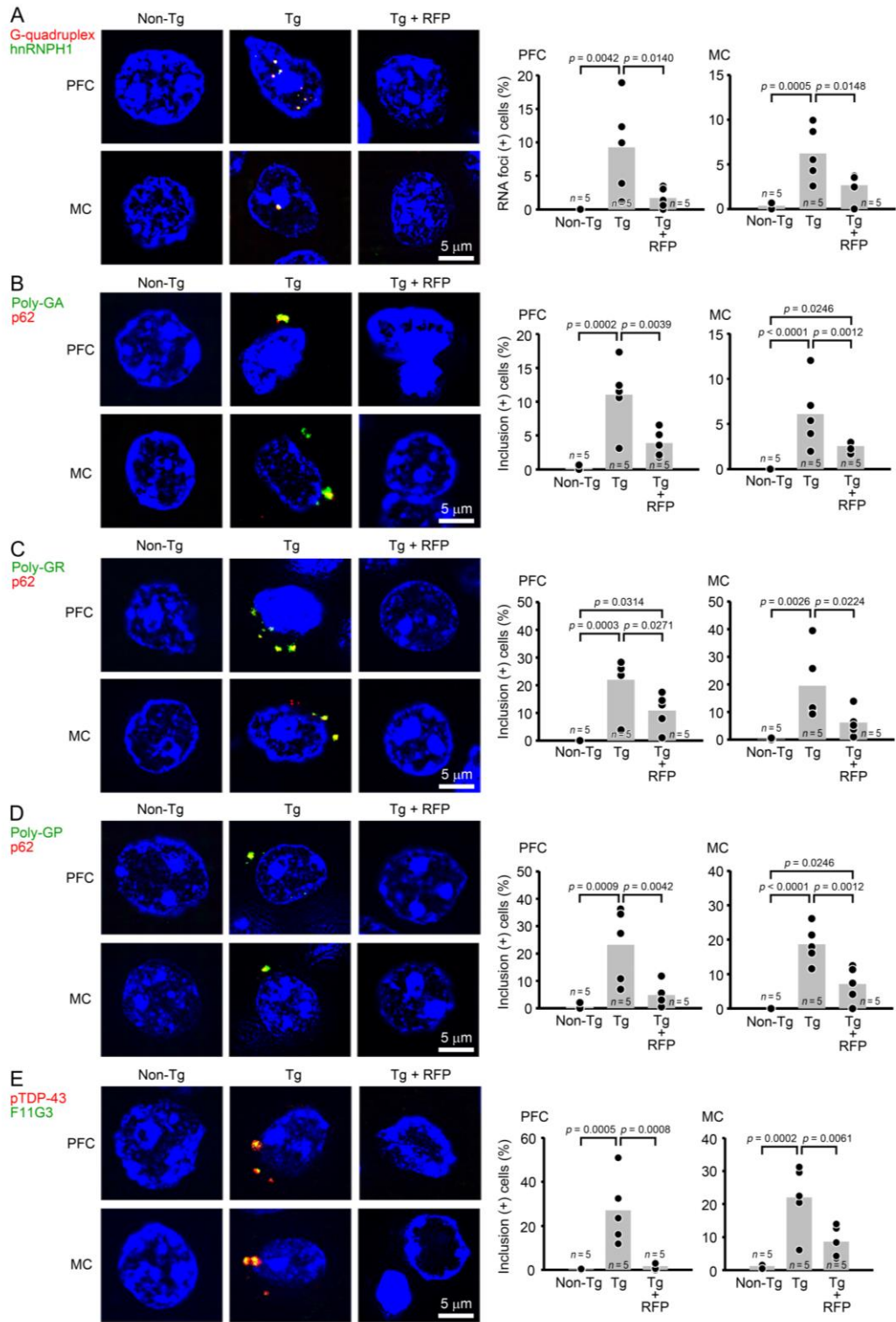


図 2. リファンピシンの C9-500 マウスの脳病理改善効果

A. 異常 RNA (G-quadruplex) による封入体 (RNA foci) 形成、B-D. 異常タンパク質 DPRs (poly-GA, poly-GR, poly-GP) による封入体形成、E. リン酸化 TDP-43 (pTDP-43) による封入体形成。赤、緑 2 種類の抗体で共通に染まる部分 (黄色) が封入体。青は細胞の核。いずれの病理もリファンピシン (RFP) 投与で有意に減少した。PFC は前頭前皮質、MC は運動皮質。

Poly-GA などの異常なタンパク質 DPRs は、HRE から翻訳開始コドン ATG に依存しないリピー

ト関連 ATG 非依存性 (RAN) 翻訳というメカニズムによって生み出されます。この RAN 翻訳は、二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR) という酵素によって制御されていることが知られています。そこで、リファンピシンが PKR の活性化、すなわちリン酸化を抑えるかどうかを調べたところ、マウス脳のリン酸化 PKR はリファンピシン投与により有意に減少していることがわかりました。

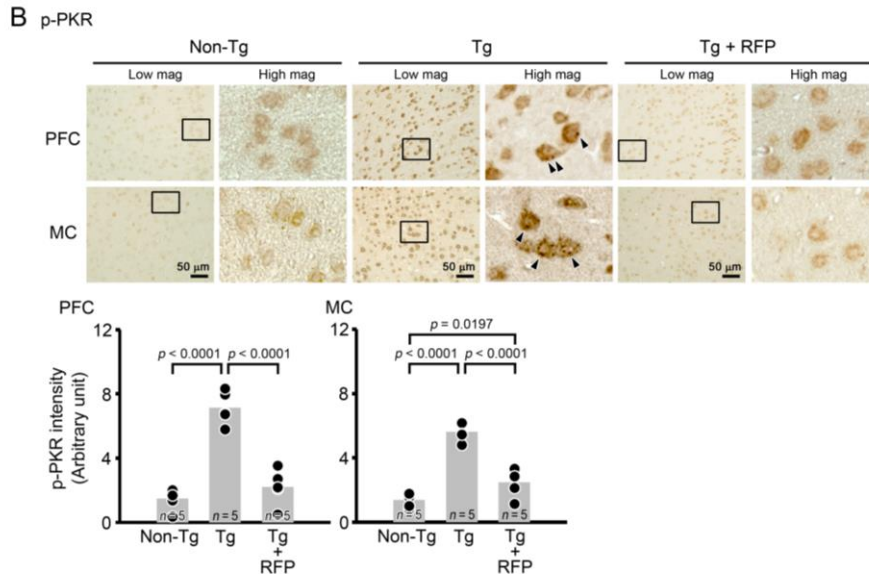


図 3. リファンピシンによる C9-500 マウス脳での PKR リン酸化抑制効果

RAN 翻訳を制御するリン酸化 PKR (p-PKR, 茶色) はリファンピシン (RFP) 投与により有意に減少した。PFC は前頭前皮質、MC は運動皮質。

以上により、経鼻リファンピシンは PKR の活性化を阻害することで RAN 翻訳を抑制し、これにより異常タンパク質による封入体形成を抑えて病気を防ぐことが示唆されました。

<今後の展開>

リファンピシンのより詳細な作用機序の解明と運動機能障害に対するリファンピシンの効果検証を目指します。

<資金情報>

本研究は公益財団法人大阪認知症研究会、株式会社メディラボ RFP による支援を受けて行われました。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学
 担当：富山 貴美
 TEL：06-6645-3921
 E-mail：gr-med-neurosci@omu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪公立大学 広報課
 担当：^{かみしま}上嶋 健太
 TEL：06-6605-3411
 E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp