

## 非翻訳領域リピート病 non-coding repeat expansion disorders の病態メカニズム

自治医科大学内科学講座神経内科学部門 松浦 徹

運動ニューロン疾患の一つである球脊髄性筋萎縮症が、翻訳領域 CAG リピート伸長によるポリグルタミン病であると初めて判明して以来 (La Spada AR, et al. Nature 1991)、20 年以上になる。これが端緒となり、40 以上の遺伝性神経筋疾患が同様のマイクロサテライトリピート伸長を原因とする疾患であることが判明してきた。

リピート伸長は、翻訳領域または非翻訳領域に存在するものに大別される。遺伝性疾患の原因となる非翻訳領域リピート伸長は、翻訳領域のそれに比べて、遥かにサイズが大きく不安定である。また、異常タンパクを生成しないと考えられてきたので、その病態メカニズムは永らく不明であったが、筋強直性ジストロフィーの CTG リピート伸長解析を通して核内 CUG RNA 凝集物の形成や、それに sequester される RNA 結合タンパクの機能不全が明らかになり、非翻訳領域リピート病は、主に“RNA 病”として認識されるようになった。

しかしながら、最近の研究では、これに加えてリピートをもった RNA が ATG (start codon) なしでもリボゾームでの翻訳を開始できるという事実がわかってきた。この RAN(repeat-associated non-ATG initiated)-translation とよばれる機序が、リピート病の発症機序に寄与するという研究結果も出はじめており、その真の病態メカニズム解明は、混沌としている。今回の講演で、私が関わってきた非翻訳領域リピート病の紹介と共に、これらの問題について概説したいと考えている。