

203 ALS/FTLDおよび4Rタウオパチーの新規治療標的探索	石垣 診祐
----------------------------------	-------

【目的】 筋萎縮性側索硬化症（ALS）と前頭側頭葉変性症（FTLD）は、遺伝学的・病理学的に同一の疾患スペクトラムと考えられている。とくに TDP-43、FUS といった RNA 結合タンパク質が家族性症例の原因遺伝子であり、かつ同時に孤発例の重要なマーカーであることから、ALS/FTLD の病態には RNA 代謝が密接に関わると推測されている。筆者はこれまでに、ALS/FTLD に関与する分子である FUS が神経細胞の核内で、同じく RNA 結合タンパク質である SFPQ と高分子複合体を形成し、タウの選択的スプライシングを制御することで神経機能や病態に関与することを明らかにしてきた。またマウスモデルでの解析より増加した 4 リピート（R）タウ（4R-tau）を抑制することで高次脳機能異常が改善することを見出している。本研究提案ではタウの選択的スプライシングを正常化させる新規治療法開発を目的とする。

【方法】 4R タウオパチーの疾患修飾薬として、化合物の安定性を特徴とする 2'-O,4'-C-ethylene-bridged nucleic acid (ENA) 修飾を用いたタウ isoform 制御アンチセンスオリゴヌクレオチド (ENA-ASO) の開発を行った。

【結果】 ENA-ASO の候補化合物を 43 配列設計・合成し、培養系と *in vivo* でのスクリーニングで、最も効率よくタウ遺伝子 *MAPT* の exon10 を skipping し、かつ転写に与える影響が最小であった NK-18 を選定した。この NK-18 を FTLD マウスモデル（ヒト化タウマウスで FUS 発現を抑制）に髄腔内投与（50 μg、単回）したところ、投与後 6 週間の時点で 4R-tau 発現量を正常化し、高次脳機能障害を改善させた。

タウアイソフォームのバランス異常を正常化による病態改善

