

第458回 発生研セミナー

神経細胞におけるグアニン四重鎖 RNA のストレス顆粒形成に与える影響

朝光 世煌 研究員、王 丹 チームリーダー

理化学研究所 生命機能科学研究センター

【日時】 2023年3月24日（金） 10:00~11:00

【場所】 発生医学研究所 1階カンファレンス室

※コロナ感染症対策のため入室は20名までとし、ZOOMでも配信致します。詳細はメーリングリストでお知らせします。

グアニンが連続した RNA 配列は、グアニン四重鎖 RNA (G4RNA) と呼ばれる四重鎖構造をとる。G4RNA を形成する配列は哺乳細胞の転写産物に多数存在し、RNA の代謝制御に関連することが示されているが、中枢神経系における G4RNA の生理的役割は未だ十分に解明されていない。本研究では、マウス前脳のプロテオミクス解析により、G4RNA に対して高い親和性・選択性を持つ RNA 結合タンパク質 DNAPTP6 を同定した。また DNAPTP6 が神経細胞において細胞内相分離区画であるストレス顆粒 (SG) の形成を機能的に制御していることを発見した。すなわち、マウスの初代培養神経細胞で DNAPTP6 をロックダウンすると酸化ストレス下での SG 形成が低下し、酸化ストレス依存的に G4RNA シナプス機能障害や神経細胞死を引き起こすことを見出した。また試験管内における再構成系・培養細胞を用いた実験、及びバイオインフォマティクス解析によって、G4RNA が高度な自己組織化能力を持ち、mRNA 上で形成される G4RNA 構造が mRNA の適切なストレス顆粒への導入と DNAPTP6 の相分離の促進の核となるという新たな分子メカニズムを提案した。本研究により、G4RNA 依存的な DNAPTP6 の相分離が、機能的な SG の形成を通じて神経細胞機能に重要な役割を果たすことが示唆された (*Sci. Adv.* 2023).

[参考文献]

S. Asamitsu, Y. Yabuki, K. Matsuo, M. Kawasaki, Y. Hirose, G. Kashiwazaki, A. Chandran, T. Bando, D. O. Wang, H. Sugiyama, N. Shioda, *Sci. Adv.* 2023, 9, ade2035.

王丹先生、朝光先生は令和4年度発生医学研究所共同研究拠点に採択されております。

【連絡先】 発生医学研究所 ゲノム神経学分野 塩田倫史 (内線6633)