

## 第470回 発生研セミナー

【日時】 令和5年10月2日（月） 15:00~16:00

【会場】 発生医学研究所 1階カンファレンス室

【演題】 プリオン性タンパク質凝集による神経変性メカニズムの解明を目指して

【講師】 矢吹 悌

発生医学研究所 ゲノム神経学分野 助教

### 【要旨】

神経変性疾患の病態原因である $\alpha$ シヌクレイン ( $\alpha$ -synuclein;  $\alpha$ Syn) やタウなど「プリオン性タンパク質」の凝集体形成と、それに続く細胞間伝播メカニズムは未解明である。本セミナーでは、私が発生医学研究所で行っているプリオン性タンパク質凝集と神経変性メカニズムについて $\alpha$ Synの凝集によって引き起こされる「シヌクレイノパチー」の研究を中心に紹介する。

シヌクレイノパチー動物モデルとして頻用される $\alpha$ Syn凝集核投与マウス神経細胞において、内在性 $\alpha$ Synは、早期に液-液相分離 (LLPS) により形成されるプロセシングボディに局在し、最終的には $\alpha$ Syn含有凝集体となった。*in vitro* 分子クラウディング実験において、 $\alpha$ SynはLLPSにより液滴を形成するが、細胞由来のRNAを処置するとゾル-ゲル相転移が誘導され凝集した。 $\alpha$ Syn凝集の原因因子を探索するため、 $\alpha$ Synに結合するRNAの配列網羅的解析を行ったところ、 $\alpha$ SynはRNA高次構造のひとつであるグアニン四重鎖 (G4) に特異的に結合し、ゾル-ゲル相転移が誘導されることを発見した。シヌクレイノパチーモデルマウス神経細胞において、 $\alpha$ Syn凝集に寄与する内在性RNAの多くが、G4形成シナプスmRNAであることがわかった。さらに、細胞内で青色光依存性にG4が会合する「OptG4システム」を独自に開発し、G4が $\alpha$ Syn凝集の足場となることを証明した。これらの結果は、核酸高次構造であるG4が $\alpha$ Syn凝集による病原性獲得のキーファクターであることを示している。興味深いことに、タウに関しても同様の結果を得ており、G4とプリオン性タンパク質凝集の普遍性について現在解析中である。

一方、シヌクレイノパチーの病態に関して、G4だけでは説明が困難な現象もみられる。その点も踏まえ、自身の今後の研究方針についても議論したい。

【連絡先】 熊本大学 発生医学研究所 ゲノム神経学分野 塩田 倫史（内線番号：6633）