

# 「核酸とタンパク質の相分離を制御するー 神経変性疾患とがんの革新的治療薬の創成を目指してー」

三好 大輔 フロントサイエンス学部 教授(分子設計化学)

2021～2023年度

**1. 目的:** 核酸とタンパク質が集合し誘起される相分離現象を制御する技術の開発

**2. 研究内容:** 細胞内で生体分子が目的能を果たすカギとして、生体分子どうしの液液相分離現象(以下、相分離)が注目されています。本研究では、核酸とタンパク質の相分離に着目し、これを制御する技術を開発することを目指しました。具体的には、次のようにして3カ年の研究を進めました。

①相分離モデルシステムの構築: ALS(神経障害⇒筋肉衰弱)に関連するRNAとタンパク質を用いてモデルシステムを世界に先駆けて構築しました(図1)。(2024年度からの助成における基礎技術)

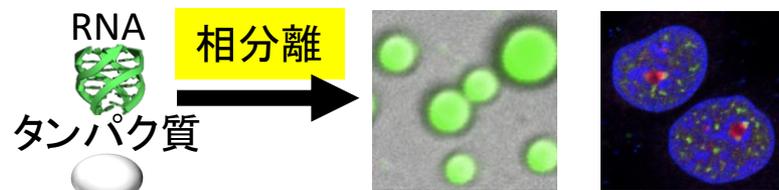
②相分離RNA結合分子の開発: 相分離に必須な核酸の構造を同定し、これに結合する化合物を取得に必要な方法を開発し化合物を同定しました。(2024年度からの助成における基礎技術)

③相分離制御技術の開発: 相分離を選択的に抑制することに成功しました(図2)。

④細胞機能の制御: 細胞の相分離モデルシステムを構築しました(図1右)。(2024年度からの助成における基礎技術)

**3. 期待される成果:** 本研究の相分離モデルシステムは根治療法がないALSに対する医薬品開発に向けて重要な技術です。実際にこの方法を用いて狙った相分離だけを抑制することを達成しました。現在は、公的研究機関保有の約10万種類の化合物から上記②で相分離抑制物質を同定し、上記①④の方法で効果を評価しています。医薬品を開発してALSや類似の疾患に罹患している方々に届けることが可能になると期待されます。

(1)相分離モデルシステム(試験管:左、細胞:右)



(2)化合物による相分離の抑制



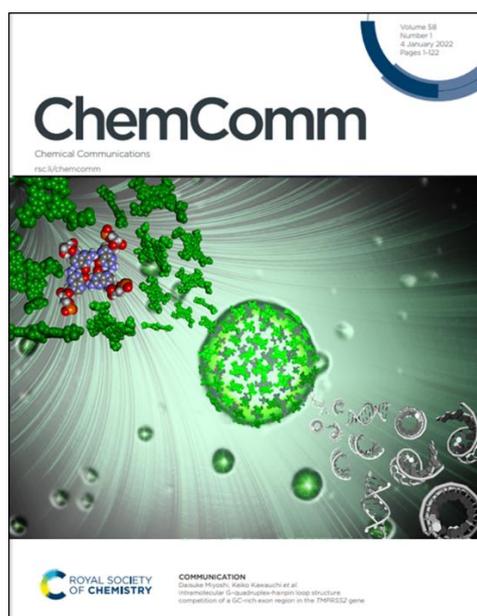
## 甲南学園平生太郎基金科学研究概要

研究課題 核酸とタンパク質の相分離を制御する  
—神経変性疾患とがんの革新的治療薬の創成を目指して—  
研究代表者 三好大輔（フロンティアサイエンス学部 教授）

細胞の内部は約 60%が水で、残りの 40%がタンパク質や核酸などの生体分子で構成されています。これらの生体分子は細胞内部で高濃度に存在し、液体というよりもどろどろとした状態になります。ダイヤモンドの炭素が占める体積の割合が 30%程度であることと比較すると、細胞内の分子密度の高さが際立ちます。このような高密度の環境で、さまざまな化学反応が精密に進行する理由は科学的にはまだよく理解されていません。

そこで注目されているのが、核酸とタンパク質が誘起する分離現象（相分離）と、それによって形成される液体の粒（液滴）です。核酸とタンパク質は、水中の油のように相分離し、液滴を形成することが明らかになってきましたが、その具体的な仕組みはまだ解明されていません。本研究では、核酸とタンパク質の相分離に着目し、この現象を制御する技術の開発を目指しました。試験管内で非常に短い核酸とタンパク質（ペプチド）を用いて、細胞内に見られる相分離を再現できるモデルシステムを構築することに成功しました。

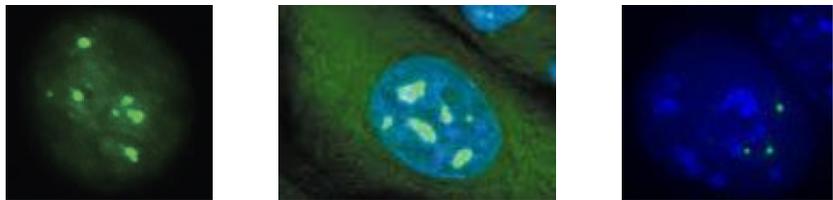
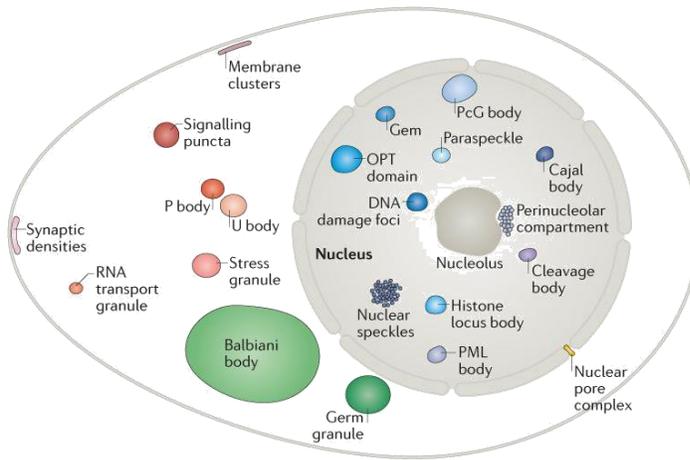
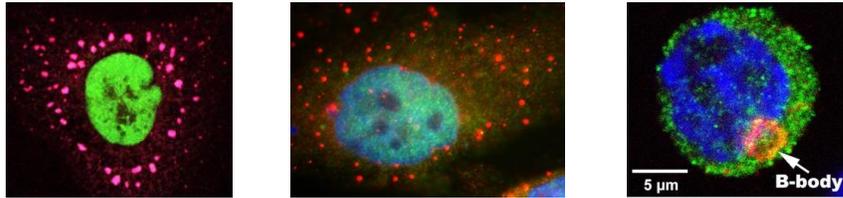
このモデルシステムを用いた研究により、相分離に必須となる核酸構造を発見しました。さらに、この核酸構造を標的として相分離を調節したり、形成された液滴を破壊することも可能になりました。また、この核酸構造が引き金となる液滴を細胞内で発見し、その制御にも成功しました。これらの成果は、現在根本的な治療法がほとんど存在しない神経変性疾患（例えば ALS など）やがんに対する新しい治療薬の設計指針となる可能性があります。これにより、社会的に非常に重要な医療の進展が期待されます。



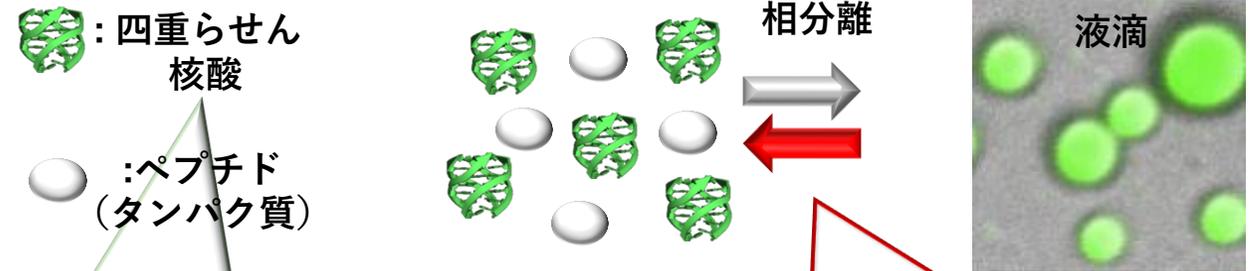
本研究で構築した、世界最小の相分離モデルシステムの模式図。細胞内の相分離分子機構の解明や医薬品開発に向けた重要なマイルストーンとして、英国王立化学会誌（Chemical Communications）の表紙として採択された。

# 細胞内で見られる相分離

水と油のように核酸とタンパク質が細胞内で相分離して液滴を形成することが広く注目されている

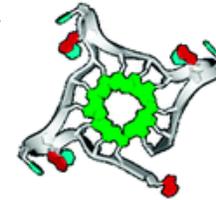


# (1) 試験管内で世界最小相分離モデル構築



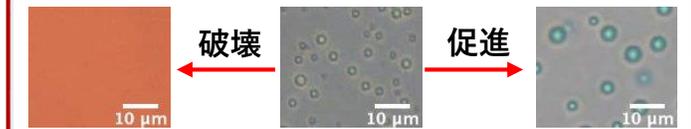
## (1-1) 四重らせん核酸

神経変性疾患（アルツハイマーやALSなど）や「がん」の核酸の四重らせん構造が相分離を引き起こすことを発見



## (1-2) 相分離制御技術

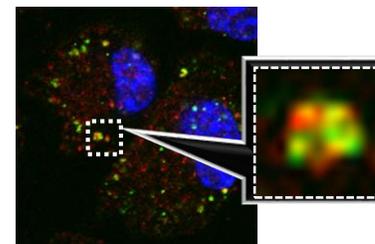
四重らせん核酸を狙うことで相分離の抑制や狙った液滴のみを破壊することに成功



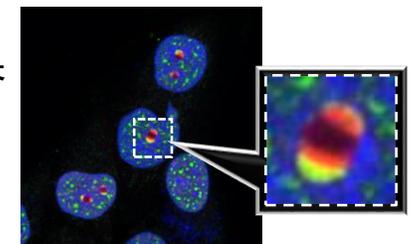
医薬品が存在しない神経変性疾患に新たな創薬指針

# (2) 四重らせん核酸が関与する細胞内相分離の発見

ストレス顆粒  
細胞ストレス応答  
を制御  
(がんに関係)



核小体  
細胞ストレス応答  
を制御  
(がんに関係)



細胞内相分離モデルシステムの制御で医薬品開発