

2022年11月7日

報道関係者各位

学校法人甲南学園

治療法がない神経疾患を治療可能にする 新規方法を提唱

このたび、標記につきまして以下の通り、プレスリリースを配信いたしますので、ご査収ください。なお、取材いただける際には、最終頁に記載のお問い合わせ先にご連絡くださいますよう、お願い申し上げます。

<本研究成果のポイント>

- 遺伝性神経疾患である脆弱X 随伴振戦/失調症候群(FXTAS、注1)ではFMR1と呼ばれる遺伝子に存在するGGC繰り返し配列が55~200回に延長することで発症する(次項図1)。米国では50歳以上の男性の約2500人に1人、女性の1500人に一人の割合で見られるが、本質的な治療法はない。
- 今回の研究では、甲南大学大学院フロンティアサイエンス研究科の大学院生 鶴田充生らが、GGCの繰り返しをもつmRNAが四重らせん構造(G4、注2)を形成することを試験管内で確認した。さらに、FMR1 mRNAから細胞内で産生されるタンパク質(FMRタンパク質)が、水の中の油のように相分離して液滴(注3)を形成することが分かった(次項図2)。
- この液滴は、G4構造がない場合には形成されないことが分かった。そこでG4を形成するGGCに結合する核酸鎖(GGCの繰り返しの鎖に相補的な配列を持つ鎖)を用いて、G4を破壊することを試みた。その結果、この核酸鎖により、GGCのG4が破壊され、液滴を破壊することもできた(次項図3)。液滴を破壊できる核酸鎖は、FXTASの発症の予防薬、治療薬として期待される。
- また相分離を可逆的に選択的に調節できる成果は、試験管内・細胞内を問わず、本成果が世界初である。このような相分離による液滴が発症に関与している疾患は数多くあり、いずれも治療薬の開発が遅れている。原因となる核酸鎖のG4構造を相補鎖で制御するという、本研究の可逆的・選択的相分離の制御は、多くの神経疾患の新しい治療薬の開発指針を示すものとして注目される。
- 本成果は、英国王立協会の科学雑誌 Chemical Communications オンラインサイトにて10月27日に公開済みです。当該冊子にも近日中に掲載され、冊子の表紙としてもハイライトされる予定です(次々項図4)。

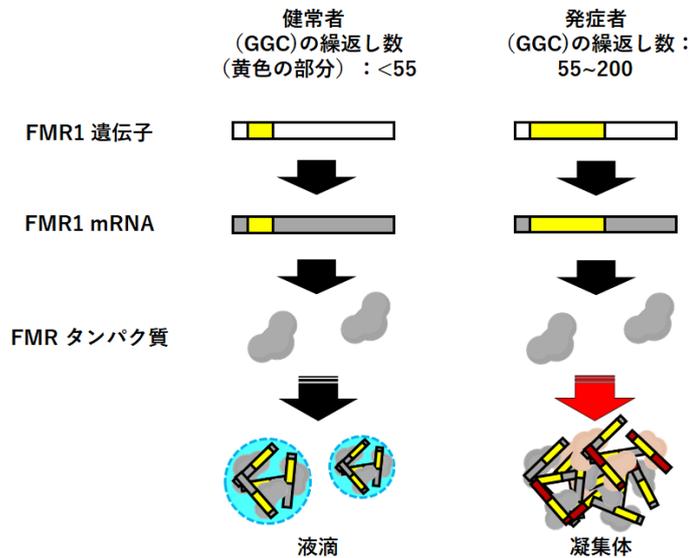


図 1 神経疾患の一種である FXTAS の発症者の遺伝子と mRNA、タンパク質。FMR1 mRNA と FMR タンパク質が細胞内で凝集することが疾患発症の一因であると考えられている (J Neurodev Disorder. 2014;6(1):25 より引用し、一部改変)

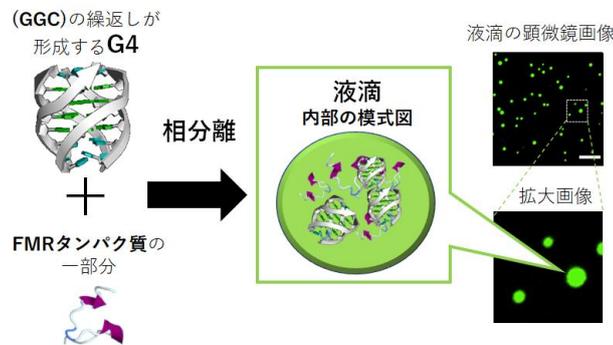


図 2 GGC の繰返し配列の RNA が形成する G4 と FMR タンパク質の一部 (RGG ドメイン) を加えるだけで、相分離して液滴が形成される。液滴は光を乱反射するため、液滴の量を液の濁り度合い (濁度) でも確認できる (図 3)

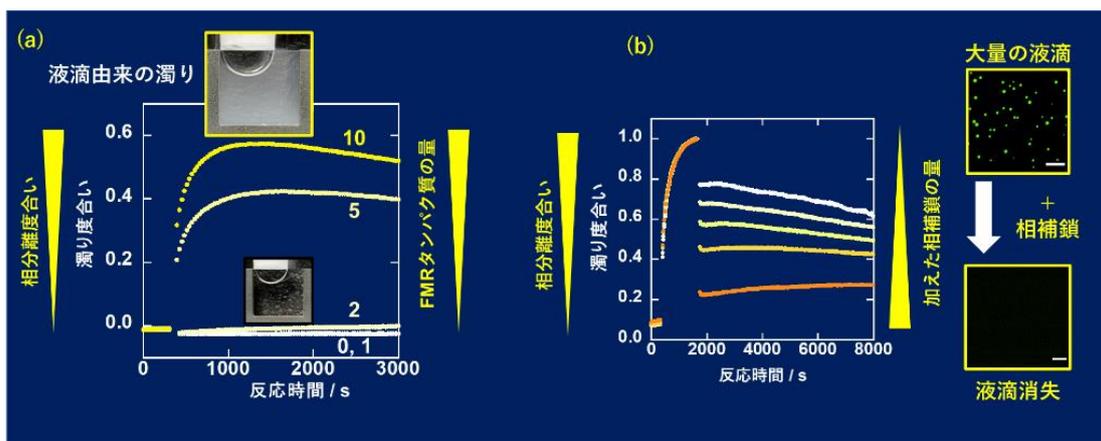


図 3 (a) 相分離を確認するための濁度実験の結果。GGC の繰返し配列の RNA に、加える FMR タンパク質の一部 (RGG ドメイン) の量が多くなるにつれ、液の濁度の上昇が見られる。(b) ここに GGC に結合する核酸鎖を入れることで液滴が破壊されることを確認した実験結果。GGC に結合する核酸鎖を加えると、濁度が減少して液滴が少なくなることが分かる (図の左部分)。この核酸鎖を十分に加えることで、液滴が消失することを、顕微鏡による直接観察で確認した。

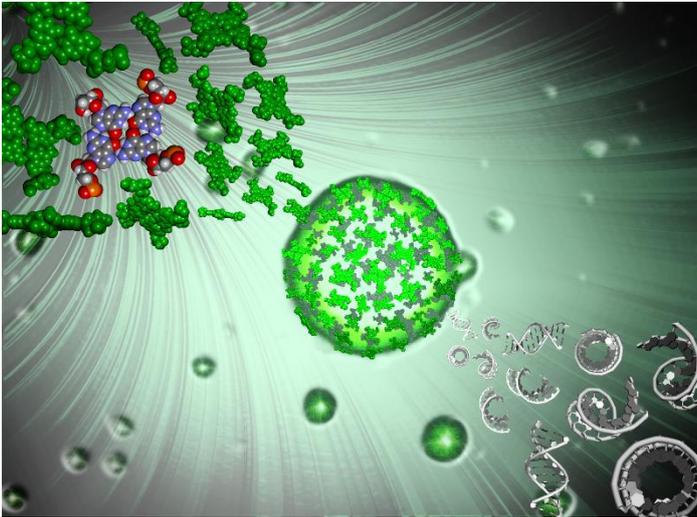


図4 GGCの繰返し配列のG4（左上：赤・紫の球）が相分離によるFMRタンパク質（緑の球）の液滴（中央）の形成を制御している模式図。GGCの繰返し配列が相補的な核酸鎖と結合して二重らせん構造（右下：灰色）を形成すると、液滴が破壊される。

注1：FXTASでは、手足のふるえや身体のふらつきのようなパーキンソン病に類似した症状や認知機能の低下が見られる。50歳以降に発症することが多く、米国では男性の約850人に1人、女性の約300人に1人が55～200回繰返しGGCをもち、そのうち男性の40%、女性の20%弱が発症する。

注2：四重らせん構造（G4）は、グアニンに富んだ配列が形成する特殊な構造である。ヒトゲノムの中では70万カ所程度で形成されると考えられており、その多くが、がんや神経変性疾患に関係する遺伝子に集中している。G4は常に形成しているわけではなく、G4の形成の有無により遺伝子からタンパク質が作られる過程を調節していることや液滴の形成によりこれら疾患の発症と進行に関わっていると考えられている。

注3：相分離による液滴の形成：細胞の内容物（核酸やタンパク質）が水と油のように分離する現象を相分離という。相分離によって分離して作られる球（ドレッシングを振ったときに見られるオイルの球のようなもの）を液滴という。ここ数年の間に、細胞内で様々な核酸やタンパク質が相分離して液滴を作ることによって細胞内の種々の反応が正確に起こっていることや、その破綻が多くの疾患に関係していることが分かってきている。

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金、旭硝子財団、甲南学園平生太郎基金などの助成を受けて行われました。

《本件に関するお問い合わせ先》

[プレスリリース全体について]

■甲南学園広報部

兵庫県神戸市東灘区岡本 8-9-1

電話 078-435-2314（直通） Email：kouhou@adm.konan-u.ac.jp

[研究内容について]

■甲南大学フロンティアサイエンス学部生命化学科

三好大輔（教授） Email：miyoshi@konan-u.ac.jp

川内敬子（准教授） Email：kawauchi@konan-u.ac.jp

本プレスリリース配信先：兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ

以上