2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

研究担当者	塩田　倫史
研究機関名	熊本大学
所属部署名	発生医学研究所
役職名	教授
研究課題名	グアニン四重鎖によるプリオノイド・イノベーション
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

社会の高齢化に伴い神経変性疾患の患者は急速に増加しており、その対策は喫緊の課題となっている。シヌクレイノパチー（パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症など）やタウオパチー（アルツハイマー病など）は、脳内に異常なタンパク質が凝集・蓄積・細胞間伝播することで神経細胞の機能低下を引き起こし、認知障害や運動障害などの症状を呈する。シヌクレイノパチーでは、「αシヌクレイン」と呼ばれるタンパク質が細胞内に凝集し、神経障害を引き起こす。しかしながら、「通常は凝集しないαシヌクレインが、どのように細胞内で凝集するのか」は未解明であった。研究代表者は、αシヌクレインを細胞内で凝集する分子の同定に成功した。それは、「グアニン四重鎖（G4)」と呼ばれる RNA 高次構造であった。G4 は、細胞にストレスが付加されると増加・集積するが、G4 の集積は α シヌクレインを凝集させる足場となることがわかった。実際、パーキンソン病患者の剖検脳において、αシヌクレイン凝集体の約９０％に G4 が集積していた。また、G4 を人為的にマウス脳内の神経細胞に集積させたところ、細胞内の α シヌクレインが G4 の集積を足場として凝集し、神経変性と運動機能障害を引き起こした。さらに、研究代表者が見出した G4 の集積を抑制する薬剤である「5-アミノレブリン酸」をシヌクレイノパチーモデルマウスに経口投与したところ、α シヌクレインの凝集が阻害され、進行性の運動機能の低下が予防できた。(Cell 187, 6835-6848. e20. 2024)また、アルツハイマー病に深く関わる「タウ」と呼ばれるタンパク質も G4 により凝集することも明らかにした (J Biol Chem. 300, 107971. 2024)。すなわち、「G4 の集積」を抑制することは、神経変性疾患全般の「未病」に向けた創薬に繋がることが示唆された。