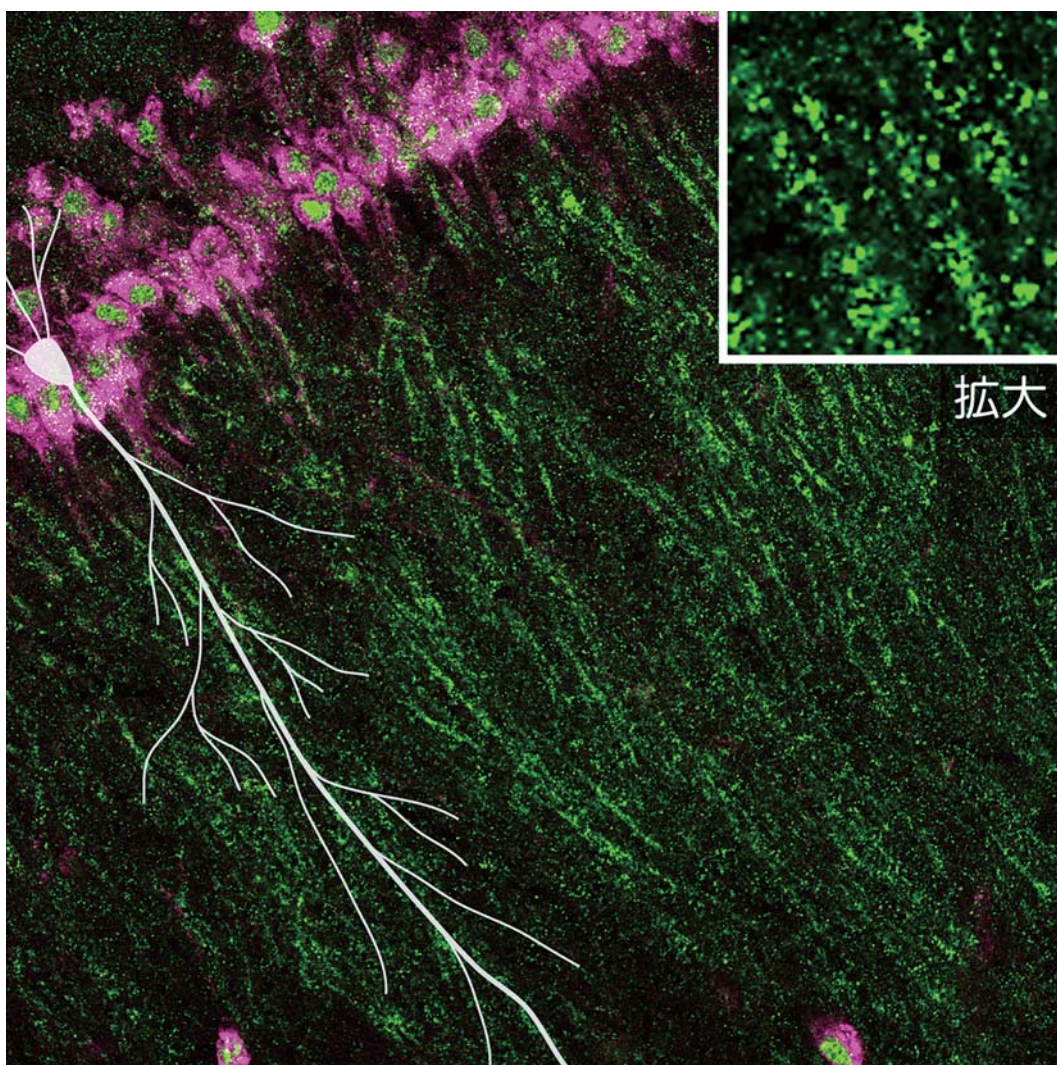


mRNA - タンパク質複合体が司る

高次脳機能の解明

mRNA は、DNA の遺伝情報からタンパク質を合成するという生命の根幹に不可欠の分子である。脳神経が正しく機能するためには、mRNA からタンパク質への翻訳が時空間的に制御されることがとりわけ重要なことが分かってきた。この制御は、mRNA とそれに結合する様々なタンパク質が巨大な複合体（RNA 顆粒）を形成することによって行われている。我々は、神経細胞における RNA 顆粒の働きが、学習・記憶にどのように関わるのか、またその働きの破綻が脳神経の機能や疾患にどのような影響を与えるのかについて、マウスをモデル生物として、分子・細胞・個体レベルで明らかにすることを目指している。



Members

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

総合研究大学院大学
大学院生
大橋 りえ
片山 香織
山下 映

技術支援員
松田 知里

マウス脳（海馬）神経細胞の RNA 顆粒
神経細胞の細胞体（赤）から伸びた樹状突起に RNA 顆粒（緑）が輸送され、局在している。模式図（白）は神経の細胞体とそこから伸びた樹状突起。

長期記憶にはタンパク質合成が必須

脳内でのタンパク質合成を止めてしまうと、短期記憶（秒、分単位）は可能だがそれ以上の長期記憶ができなくなることが1980年代から知られていた。このタンパク質合成は、学習時に活発になる神経活動に伴って、神経細胞同士のつなぎ目「シナプス」付近で局所的に起きることが明らかにされ、翻訳の時空間制御が鍵を握ると考えられるようになった。我々はRNA顆粒に着目し、翻訳の時空間制御、及び学習・記憶形成メカニズムの解明に取り組んでいる。特に我々が解析してきたRNA結合タンパク質RNG105/caprin1は、樹状突起へのmRNA輸送を担う「空間」制御に関わる因子である（図1, 文献3, 5）。RNG105遺伝子破壊マウスでは、本来樹状突起に局在すべき様々な種類のmRNAの局在が低下し、それに伴い文脈学習や空間学習課題における長期記憶が顕著に低下することを明らかにした（図2）。RNG105によって輸送されるmRNAがどのようなメカニズムで長期記憶に結びつくかはまだ不明で、今後の重要な課題である。

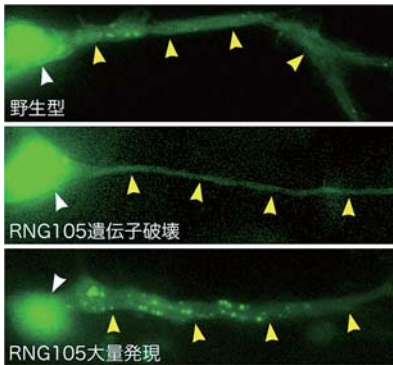


図1. RNG105による神経樹状突起へのmRNA輸送
野生型の神経細胞(上)、RNG105遺伝子を破壊した神経細胞(中)、およびRNG105を大量発現した神経細胞(下)で特定のmRNAを緑色に光らせた(FXYD1 mRNAに緑色蛍光タンパク質(GFP)を結合している)。細胞体(白矢頭)から樹状突起(黄矢頭)へのmRNA輸送は、RNG105遺伝子破壊神経では減少し、逆にRNG105大量発現神経では増加している。

RNA顆粒機能低下による精神神経疾患

RNA顆粒の異常は、様々な疾患の原因になる。例えばRNG105はハプロ不全で、ヒトでもマウスでも自閉症様行動を引き起こす（文献1）。またRNA顆粒は通常、集合と離散の平衡状態にあるが、このダイナミズムの調節も重要だと認識され始めた。過剰な凝集は神経変性疾患、例えば筋萎縮性側索硬化症(ALS)や前頭側頭葉変性性認知症(FTLD)と関連している。我々はRNA顆粒のダイナミズムを調節する因子を明らかにすると共に、加齢やストレスなどの内的・外的要因がRNA顆粒ダイナミズムを変化させる可能性について探ろうとしている（文献2）。

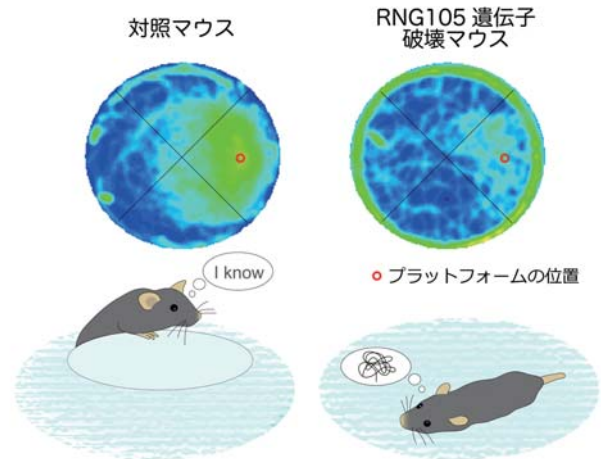


図2. RNG105 遺伝子破壊によるモリス水迷路の空間記憶低下
対照(左)およびRNG105 遺伝子破壊(右)マウスの移動(泳ぎ)のトレース。対照マウスはプラットフォームの位置を記憶し、その周囲を重点的に探すが、RNG105 遺伝子破壊マウスはプールの隅を泳いでしまう。

様々なRNA制御と脳機能

mRNAの動態制御は、RNA顆粒に留まらず、様々な構造体やシステムとリンクしている。RNA顆粒と相互作用するP-bodyはmRNAの分解に関与し、オートファジーなどのタンパク質分解経路はRNA顆粒凝集体の除去に関与する可能性が示唆されている。解析が進んでいない新規のmRNA-タンパク質複合体も存在し（文献4）、今後も新たな制御機構が発見される可能性は高い。これらに関わる高次脳機能は不明な点が多く、マウスをモデルとして明らかにすることを目指している。

参考文献

1. Ohashi, R., Takao, K., Miyakawa, T. and Shiina, N. (2016). Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci. Rep.* 6, 20775.
2. Shiina, N., and Nakayama, K. (2014). RNA granule assembly and disassembly modulated by nuclear factor associated with dsRNA 2 and nuclear factor 45. *J. Biol. Chem.* 289, 21163-21180.
3. Shiina, N., Yamaguchi, K., and Tokunaga, M. (2010). RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na⁺/K⁺ ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks. *J. Neurosci.* 30, 12816-12830.
4. Shiina, N., and Tokunaga, M. (2010). RNA granule protein 140 (RNG140), a paralog of RNG105 localized to distinct RNA granules in neuronal dendrites in the adult vertebrate brain. *J. Biol. Chem.* 285, 24260-24269.
5. Shiina, N., Shinkura, K., and Tokunaga, M. (2005). A novel RNA-binding protein in neuronal RNA granules: regulatory machinery for local translation. *J. Neurosci.* 25, 4420-4434.

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

